



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

RODRIGO DIAS ALVES

***Lippia alba* Mill: INVESTIGAÇÃO ETNOBOTÂNICA E CARACTERIZAÇÃO DA
COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO SEU ÓLEO ESSENCIAL POR CROMATOGRÁFIA**

CUITÉ-PB

2014

RODRIGO DIAS ALVES

***Lippia alba* Mill: INVESTIGAÇÃO ETNOBOTÂNICA E CARACTERIZAÇÃO DA
COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO SEU ÓLEO ESSENCIAL POR CROMATOGRAFIA**

Monografia apresentada ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, *Campus* Cuité como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Jacqueline do Carmo Barreto

CUITÉ-PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A474l Alves, Rodrigo Dias.

Lippia Alba Mill, investigação etnobotânica e caracterização da composição química do seu óleo essencial por cromatografia. / Rodrigo Dias Alves. – Cuité: CES, 2014.

102 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Dra. Jacqueline do Carmo Barreto.

1. Etnobotânica. 2. Citral. 3. Lippia Alba Mill. 4. Cromatografia. I. Título.

CDU 633.88

RODRIGO DIAS ALVES

***Lippia alba* Mill: INVESTIGAÇÃO ETNOBOTÂNICA E CARACTERIZAÇÃO DA
COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO SEU ÓLEO ESSENCIAL POR CROMATOGRAFIA**

Monografia apresentada ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Campus Cuité, para obtenção do grau de Bacharel.

Aprovada em ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Jacqueline do Carmo Barreto

Orientadora – UFCG

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

Examinador – UFCG

Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto

Examinador – UFCG

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, **Enildo Alves de Oliveira**, e a minha mãe, **Maria de Fátima Dias Oliveira**, dedico este trabalho, não pelo que ele é, mas pelo que representa - o final de mais uma etapa da minha vida, em que eles estiverem ao meu lado, etapa que me ajudaram a conquistar, dedico este trabalho, aqueles que estiveram comigo nos meus primeiros passos, primeiras palavras, primeiro choro, primeira alegria, aqueles que por muitas vezes me disseram “vai filho, eu garanto o que você precisar”, dedico aqueles que me deram o mundo e nunca pediram nada em troca, por que fizeram por amor, e por amor me ajudaram a realizar sonhos.

AGRADECIMENTOS

Olho para trás e me sinto diferente, foi uma experiência nova, envolvente, difícil. Muitas e muitas vezes pensei que não iria conseguir, mas estou aqui e nesta reta final de uma fase e inicial de tantas outras, concluo este trabalho com muita alegria. Posso dizer que todas as experiências vividas foram gratificantes e que cada obstáculo ultrapassado me fez crescer como pessoa e profissional. Porém, ninguém caminha sozinho e por isto registro aqui alguns sinceros agradecimentos....

Agradeço primeiramente a **DEUS** por iluminar mais um caminho trilhado por mim nesta jornada acadêmica. Obrigado Senhor por me dar saúde e sabedoria para alcançar os meus objetivos.

Aos meus pais, **Enildo Alves de Oliveira** e **Maria de Fátima Dias Oliveira**, que são mais do que pais. São grandes amigos e meus maiores exemplos de vida. Agradeço por acreditarem sempre que sou capaz, por me amarem incondicionalmente e por me ensinarem que não há obstáculo que não consiga ser derrubado para se alcançar um sonho.

Aos meus queridos irmãos, **Lorena Dias** e **Rodolfo Dias**, pelo incentivo, companheirismo e cuidado. A minha sobrinha **Maria Luisa**, que me renovou e alegrou os meus dias e por aflorar meu lado criança. A toda minha **família (primos, tios, avós)**, que sempre me proporcionou bons momentos ao longo de minha vida.

A professora **Dr.^a Jacqueline do Carmo Barreto** que me recebeu carinhosamente desde o primeiro momento em que bati na porta de sua sala pedindo-lhe que fosse minha orientadora. Obrigado por confiar que eu poderia chegar aonde cheguei. Obrigado pelas oportunidades, pelos ensinamentos e pela paciência. Tenho grande admiração e respeito pela pessoa e profissional que és. A professora **Dr.^a Karina Perrelli Randau** que abriu as portas da minha iniciação científica e acadêmica. Meu mais profundo respeito e admiração.

As queridas **Vivianne Araújo**, **Roseany Mendes**, **Valdiléia Massilon** por toda história que construímos e iremos construir, dos desentendimentos as melhores risadas. Ao meu amigo-irmão **Thiago Cardoso**, por todo incentivo, inspiração e alegria que tenho em conviver com você.

Aos meus amigos da casa, em especial os amigos que estiveram do meu lado dia-a-dia e que hoje são como irmãos, **Eduardo Sales** (o garanhão de Cuité), **Lucas Santos** (o miserável), **Raphael Pereira** (o gogoboy), **Marconi Soares** (o cascão).

Aos meus **amigos**, pelo apoio, carinho, disponibilidade de sempre me ajudar e me ouvir independentemente de dia e hora. Estudamos, nos ajudamos, rimos e choramos, agradeço a Deus por ter colocado vocês na minha caminhada. Por compartilhar tantas coisas boas, criando várias lembranças. Ter um amigo é algo especial, ter vários é sensacional, mas ser amigo de alguém é ainda melhor. **Luan Pereira, Wendeberto Soares** (eterno Down), **Aline Barbosa, Lysrayane David, Anna Paula Teixeira, Ana Rosa Pedrosa, Laura Freitas, Rafaella Moreno** (minha kenga, te amo !!!), **Eriana Marcela, Larissa Leite, Mariana Formiga, Angela Aguiar, Marina Rocha, Fernanda** (caruaru), **Tarcísio Azevedo** (pela coleta das plantas estudadas), **Rayssa Mayara** (está distante, mas amooooo você pochete), **Kayo Marcio** (pela ajuda nas caronas de Cuité – Mossoró – Cuité e toda sua família).

Aos companheiros de turma do **curso de farmácia 2008.2/2013.1 da UFCG**, que durante esses cinco anos trocaram experiências, ajudas, e apoio.

Agradeço a **UFCG/CES**, pela oportunidade de realizar minha formação neste curso de graduação em Farmácia. A todos os **Professores** do curso de bacharelado em Farmácia, pelos conhecimentos e experiências transmitidas, especialmente a banca examinadora **Prof. Juliano Carlo Rufino de Freitas e Prof. Marciano Henrique de Lucena Neto** por aceitarem avaliar meu trabalho e enriquecê-lo com suas valiosas sugestões e observações. Também ao **Prof. Carlos Alberto Garcia Santos**, pela identificação da planta em estudo.

“O grande dia chegou e procuro por ti na plateia. Olho cuidadosamente para lá e para cá, querendo ver-te, mas não consigo! Espero, escutar tua voz mas não ouço. Tu não pudeste esperar por este momento e, hoje, especialmente, a minha saudade é ainda maior. Saudade das suas brincadeiras me chamando de “*Bobby Generic*” e eu te apelidando de “*Boca de sapo*”, do teu sorriso, o teu abraço caloroso, da tua voz amigo, da tua força, da tua sabedoria, saudade de ti. Hoje, mais uma vez não te vejo, mas te sinto e posso dizer bem alto dentro de mim. Nós conseguimos! E te vejo, te abraço e te ouço. Essa conquista também é sua !!!”

Július Roberto (*in memoriam*)

A realização deste trabalho não é mérito individual, mas resultado da contribuição de inúmeras pessoas que participaram direta ou indiretamente para o seu desenvolvimento. Agradecer é sempre necessário e também, é um ato honrado de gratidão.

"A possibilidade de realizarmos um sonho é o que torna nossa vida interessante."

(Paulo Coelho)

RESUMO

O estudo da relação existente entre o Homem e as plantas e a forma como esses recursos vegetais são utilizados pela população é chamado de etnobotânica, que por sua vez se configura em uma área científica multidisciplinar que abrange diversas áreas, entre elas: a história, a sociologia, a medicina, a economia, a fitoterapia, o comércio, a farmacologia, etc. *Lippia alba* é uma espécie nativa, conhecida como “erva-cidreira”, utilizada na medicina popular para o tratamento de distintas doenças. Considerando a variação na composição de óleos essenciais de *Lippia alba*, o presente trabalho teve como objetivos o estudo etnobotânico da espécie em estudo e a determinação da composição química do óleo essencial de nove amostras extraídas das folhas frescas da espécie pelo método de hidrodestilação, as amostras foram coletadas no município de Cuité, Paraíba, Brasil, durante o ano de 2013. A exsiccata do material vegetal encontra-se depositada no herbário do Centro de Educação e Saúde, da Universidade Federal de Campina Grande, *campus* Cuité sob o nº. HCES 0032. O teor de voláteis presentes no óleo foi analisado por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa – CG/EM do material obtido nas estações, chuvosa e seca. Seus constituintes foram identificados pela comparação dos índices de retenção observados experimentalmente com os dados da literatura, assim como comparação dos espectros de massa com base de dados do equipamento. O rendimento dos óleos variaram de 0,070 a 0,628%, sendo o melhor rendimento observado nas amostras da estação seca. O óleo essencial composto de monoterpenóides e sesquiterpenóides, e os constituintes identificados em maior teor foram D-limoneno, β -mirceno, citral, geraniol, carvona e acetato de geraniol estando estes monoterpenos presentes em todas as amostras. Citral (42,32 - 80,69%) e geraniol (3,85 - 16,65%) foram os constituintes majoritários em oito das nove amostras analisadas, com relação a estes, o horário de coleta que propiciou um maior teor relativo de citral foi às 14 horas, com 80,69%, na amostra A1T-ES e também nessa mesma amostra o D-limoneno foi o segundo maior constituinte com 5,46%. Devido à alta variabilidade na composição química do óleo essencial de erva-cidreira, os genótipos são agrupados em quimiotipos (tipo químicos), separados por seus elementos majoritários. De acordo com os resultados obtidos, a variação observada no teor dos compostos entre as amostras pode ter sido consequência da origem dos acessos, uma vez que neste experimento, todos foram cultivados no mesmo ambiente. Com base na composição ficou constatando que se trata de uma espécie do quimiotipo citral – geraniol.

Palavras-chave: Citral, *Lippia alba*, Óleo essencial.

ABSTRACT

The study of the relationship between humans and plants and how these vegetables resources are used by the population is called ethnobotany, and is a multidisciplinary scientific area that encompasses several areas including: history , sociology , medicine , economics, herbal medicine , commerce , pharmacology , etc. *Lippia alba* is a native plant, known as "erva-cidreira " used in folk medicine for the treatment of different diseases. Considering the variation in the composition of essential oils of *Lippia alba*, the present study aimed to contribute to the ethnobotanical study of this species and the determination of the chemical composition of the essential oil of nine samples extracted from fresh leaves by hydrodistillation method, the samples were collected at Cuité in the state of Paraíba, Brazil, during the year 2013. A voucher specimen of the plant material is deposited in the herbarium of the Centro de Educação e Saúde, Federal University of Campina Grande, campus Cuité under number HCES 0032. The volatile content in the oil was analyzed by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry - CG/EM the material obtained in the rainy and dry seasons. Their components were identified by comparing retention indices observed experimentally with the literature data, as well as comparison of the mass spectra data base of equipment. The yields of the oils ranged from 0.070 to 0.628 %, the best performance was observed in the samples of the dry season. The essential oil consists of monoterpenoids and sesquiterpenoids compounds and the identified constituents in higher concentration were D -Limonene, β - myrcene, citral, geraniol, carvone, geraniol and acetate being such that monoterpenes present in all samples. Citral (42,32 - 80,69 %) and geraniol (3,85 - 16,65%) were the major constituents in eight of the nine samples analyzed , with respect to, the time of collection that provided a higher relative content of citral was at 14 hours , with 80,69%, the sample A1T- ES and also this same sample D- limonene was the second largest constituent with 5.46 %. Due to the high variability in the chemical composition of the essential oil of *Lippia alba*, genotypes are grouped into chemotypes (chemical type), separated by its major elements. According to the results, the variation in the content of compounds of the samples may have resulted from the origin of accesses, since in this experiment were all grown in the same environment. Based on the composition was noting that it is a kind of citral chemotype - geraniol.

Keywords: Citral, *Lippia alba*, essential oil.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- A1T-ES** – Amostra 1 coletada pela tarde na estação seca
- A2M-ES** – Amostra 2 coletada pela manhã na estação seca
- A3T-ES** – Amostra 3 coletada pela tarde na estação seca
- A4M-ES** – Amostra 4 coletada pela manhã na estação seca
- A5T-EC** – Amostra 5 coletada pela tarde na estação chuvosa
- A6M-EC** – Amostra 6 coletada pela manhã na estação chuvosa
- A7T-ES** – Amostra 7 coletada pela tarde na estação seca
- A8M-ES** – Amostra 8 coletada pela manhã na estação seca
- A9T-ES** – Amostra 9 coletada pela tarde na estação seca
- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CC** – Cromatografia em Coluna
- CCD** – Cromatografia em Camada Delgada
- CEMES/MS** – Central de Medicamentos do Mato Grosso do Sul
- CG** – Cromatografia Gasosa
- CG-EM** – Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa
- CLAE** – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- EC** – Eletroforese Capilar
- EM** – Espectrometria de Massas
- EUA** – Estados Unidos da América
- IBGE** - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IR** – Índice de retenção
- IRL** – Índice de retenção da literatura

IE - Impacto de Elétrons

IES – Instituição de Ensino Superior

IV – Infravermelho

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNPIC – Programa Nacional de Práticas Investigativas Complementares

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

RMN¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

SUS – Sistema Único de Saúde

UE – União Européia

UFMG – Universidade Federal de Campina Grande

u.m.a. – Unidade de Massa Atômica

UV - Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Rotas biossintéticas dos metabólitos secundários e suas inter-relações com o metabolismo primário.	26
Figura 02 – Substâncias naturais produzidas pelo metabolismo primário e secundário das plantas	26
Figura 03 – Origem dos Terpenóides e Fenilpropanóides.	27
Figura 04 – Funções dos voláteis de plantas e suas bioatividades	30
Figura 05 – Exemplos de monoterpenos e sesquiterpenos	31
Figura 06 – Principais fatores que podem influenciar o acúmulo de metabólitos secundários	34
Figura 07 – Alguns compostos originados no metabolismo secundário de plantas e suas implicações adaptativas	35
Figura 08 – Características das folhas da espécie <i>Lippia alba</i>	48
Figura 09 – Detalhe da espécie <i>Lippia alba</i> , demonstrando a inserção de folhas e flores	48
Figura 10 – Detalhes botânicos da espécie <i>Lippia alba</i>	49
Figura 11 – <i>Lippia alba</i>	50
Figura 12 – <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britt. & P. Wilson	51
Figura 13 – Tricomas glandulares de <i>Lippia alba</i>	52
Figura 14 – Distribuição geográfica de <i>Lippia alba</i>	55
Figura 15 – Localização do Município de Cuité-PB	62
Figura 16 – Lagoa de Cuité-PB	62
Figura 17 – Aparelho Clevenger modificado	64
Figura 18 – Estrutura química dos principais constituintes identificados no óleo essencial de <i>Lippia alba</i>	72
Figura 19 – Espectro de massa do constituinte majoritário citral	77
Figura 20 – Padrão de fragmentações sofridas pelo constituinte citral	78
Figura 21 - Espectro de massa do constituinte majoritário nerolidol	79
Figura 22 – Padrão de fragmentações sofridas pelo constituinte nerolidol	80

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 – Diferentes fontes de agentes terapêuticos	22
Gráfico 02 – Rendimento dos óleos essenciais das nove amostras estudadas	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Classificação dos constituintes voláteis dos óleos essenciais segundo ao grupo funcional a que pertencem.	28
Tabela 02 - Classificação taxonômica da espécie <i>Lippia alba</i>	38
Tabela 03 – Constituintes químicos encontrados nos óleos essenciais das espécies do gênero <i>Lippia</i>	41
Tabela 04 – Atividades biológicas de espécie de <i>Lippia</i> no período entre 1981 a 2011	42
Tabela 05 – Usos populares da espécie <i>Lippia alba</i>	53
Tabela 06 - Descrição dos constituintes químicos encontrados na espécie <i>Lippia alba</i>	58
Tabela 07 – Descrição das amostras	63
Tabela 08 – Rendimento dos óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> Mill.	66
Tabela 09 – Caracterização química de óleo essencial de <i>Lippia alba</i> , coletado em Cuité-PB	73
Tabela 10 – Comparação sazonal dos constituintes do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> Mill. e comparação com dados da literatura	74

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS.....	20
2.1. Geral.....	20
2.2. Específicos.....	20
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
3.1. Plantas Medicinais: aspectos gerais.....	21
3.1.1. Políticas Normativas Brasileiras sobre Plantas Medicinais.....	23
3.2. Metabólitos Secundários.....	25
3.2.1. Óleos Essenciais.....	27
3.2.1.1. A importância e o Mercado dos Óleos Essenciais.....	35
3.3. Estudos etnobotânicos da <i>Lippia alba</i>	37
3.3.1. Aspectos botânicos - Classificação Taxonômica.....	37
3.3.2. Família Verbenaceae.....	38
3.3.3. Gênero <i>Lippia</i>	39
3.3.3.1. Atividades biológicas do gênero <i>Lippia</i>	41
3.3.4. Espécie <i>Lippia alba</i>	47
3.3.4.1. Sinonímias científicas.....	47
3.3.4.2. Nomes vulgares no Brasil.....	47
3.3.4.3. Descrição botânica.....	47
3.3.4.4. Local de armazenamento do óleo essencial na planta.....	51
3.3.4.5. Usos populares.....	52
3.3.4.6. Distribuição.....	54
3.3.4.7. Aspectos químicos.....	55
3.3.4.8. Óleo essencial em <i>Lippia alba</i>	56
3.3.4.8.1. Pesquisa no Brasil.....	56
3.3.4.8.2. Pesquisa em outros países.....	56
3.3.4.8.3. Descrição dos principais óleos essenciais.....	57
3.4. Métodos de análise do óleo essencial.....	59
3.4.1. Perfil Cromatográfico.....	59
3.4.2. Análise dos constituintes químicos dos Óleos Essenciais.....	60
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	62
4.1. Local da Coleta.....	62

4.2. Identificação Botânica.....	63
4.3. Amostragem.....	63
4.4. Extração do óleo essencial da espécie <i>Lippia alba</i> Mill por Hidrodestilação.....	64
4.5. Análise por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM)	66
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
5.1. Obtenção e rendimento de Óleo Essencial das Folhas de <i>Lippia alba</i> Mill.....	66
5.2. Composição química do óleo essencial das Folhas da Espécie de <i>Lippia alba</i>	69
5.3. Determinação Estrutural dos Componentes Majoritários por CG/EM.....	76
6. CONCLUSÃO.....	80
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

1. INTRODUÇÃO

O estudo da relação existente entre o Homem e as plantas e a forma como esses recursos vegetais são utilizados pela população é chamado de etnobotânica, que por sua vez se configura em uma área científica multidisciplinar que abrange diversas áreas, entre elas: a história, a sociologia, a medicina, a economia, a fitoterapia, o comércio, a farmacologia, etc (CARNEJO-RODRIGUES, 2001).

O uso de plantas medicinais data dos primórdios da humanidade, no qual têm-se provas que as civilizações antigas utilizavam essas plantas com fins terapêuticos (ALMASSY, 2000). Estes relatos compõem a forma mais antiga de cuidar da saúde empregada pela humanidade (ZHANG, 1998; ALMEIDA, 2000).

Até o início do século XIX, os recursos terapêuticos dominantes eram as plantas e os extratos vegetais. O conhecimento envolvido era de cunho empírico e o uso de plantas medicinais era limitado às formas de pós, extratos simples, ou tinturas. Então, alterações no cenário científico deram início a uma nova fase na história da medicina, caracterizada pelo isolamento e a identificação química de compostos farmacologicamente ativos a partir de drogas vegetais (SAMUELSON, 1992; SIMÕES et al., 1998; LEE, 1999; SCHENKEL; GOSMANN; PETROVICK, 2000).

Do uso tradicional emerge a fitoterapia moderna e o contexto dessas mudanças é permeado pelo desenvolvimento da farmacognosia, que deriva da *Materia Medica*, e aborda dos produtos naturais usados como fármacos ou para prepará-los (LEE, 1999; SAMUELSON, 1992). Neste panorama, onde a evolução do conhecimento da natureza e etiologia das doenças, bem como dos agentes terapêuticos era grande, a entrada de substitutos para “remédios” derivados de plantas começava a tornar-se realidade (GRAVES, 1943). O século passado presenciou o incremento da indústria farmacêutica estimulado pelos avanços crescentes no isolamento e síntese de substâncias farmacologicamente ativas (NIWA et al., 1991).

Apesar do grande desenvolvimento da indústria farmacêutica, ainda há um amplo número de doenças para as quais a terapia medicamentosa convencional é ineficaz e apresenta efeitos iatrogênicos importantes (NIWA et al., 1991). Como decorrência disso, e ainda, com a modificação das condições de vida e costumes, analisou-se nas últimas décadas uma retomada internacional do uso de produtos naturais (BLUMENTHAL-BARBY; BALCK, 1986). Porém, a despeito do uso popular de plantas medicinais por muitos séculos, somente um número

relativamente pequeno de espécies foi efetivamente estudado para liberar sua aplicação médica com segurança (ZHANG, 1998).

O estudo científico das plantas busca desenvolver medicamentos que apresentem eficácia, segurança e qualidade (FARIAS, 2003; SONAGLIO et al., 2003). O conhecimento dos constituintes químicos vegetais permite o desenvolvimento de metodologias que possibilitem avaliar a qualidade e a reprodutibilidade dos resultados obtidos em cada uma destas etapas. A presença da composição do material vegetal é essencial para a qualidade do produto e está diretamente relacionada com a sua eficácia e segurança no emprego terapêutico (SONAGLIO et al., 2003).

Assim, a identificação de substâncias químicas ativas e o desenvolvimento de procedimentos analíticos para o doseamento destes compostos são etapas determinantes para a segurança da qualidade do medicamento (FALKENBERG; DOS SANTOS; SIMÕES, 2003).

Avalia-se que no mundo haja 250.000 espécies vegetais, entre os vários países, o Brasil destaca-se por possuir $\frac{1}{4}$ (cerca de 60.000) das espécies vegetais estimadas para o mundo (CORRÊA JÚNIOR et al., 2006). As causas que favorecem ao nosso país ocupar este patamar é o amplo território, com diferentes situações climáticas, geomorfológicas e de solo, favoráveis ao surgimento de uma flora diversificada (CAMÊLO, 2010).

Conforme a Organização Mundial da Saúde – OMS, 80% da população mundial faz uso de medicamentos derivados de plantas medicinais. Esse consumo tem aumentado espantosamente nas últimas duas décadas, tanto nos países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento. Exclusivamente na Europa, o mercado dos medicamentos fitoterápicos atinge cerca de 7 bilhões de dólares ao ano, sendo a Alemanha responsável por 50% desse valor (FITOTERAPIA, 2007).

Apesar da importância desse mercado, não existem dados oficiais de quanto é movimentado pela indústria brasileira de fitoterápico. Estima-se algo em torno de 1 bilhão de reais/ano (ABIFISA, 2013). Com o aumento do consumo de medicamentos fitoterápicos, a produção de ervas medicinais teve grande crescimento e passou a ser vista como alternativa aos pequenos produtores. Dentre as plantas medicinais cultiváveis, é possível classificá-las em: espécies nativas, características da flora brasileira, e espécies exóticas, geradas de outros países e que foram adaptadas às condições brasileiras (LOURENZANI et al., 2004).

A exploração da biodiversidade brasileira pode levar a identificação de metabólitos secundários valiosos que podem servir como fitofármacos ou dirigir ao desenvolvimento de novos fármacos semissintéticos ou sintéticos. Conferido ao desenvolvimento de um novo medicamento sintético, que abrange vultosas somas de recursos (cerca de US\$ 350 milhões e 10 a 15 anos de pesquisa), o incremento de um fitomedicamento requer menos recursos, e também menor tempo de pesquisa. Avaliar-se que os custos para o desenvolvimento de um fitomedicamento não devem ultrapassar 2 a 3% daquele previsto para o desenvolvimento de um novo medicamento sintético (CALIXTO, 2003).

Os óleos essenciais são compostos voláteis de plantas aromáticas alcançadas por meio de diversos métodos, sendo o mais comum à destilação por arraste de vapor de água ou hidrodestilação. A exploração dos óleos tem como vantagem a possibilidade de aumento do valor agregado, em comparação com a comercialização da planta fresca ou seca. A quantidade do óleo essencial vai depender da presença de determinado constituinte químico de interesse para a indústria.

A espécie *Lippia alba*, popularmente conhecida como erva-cidreira brasileira, é uma importante planta medicinal, usada frequentemente como sedativo, digestivo, antidepressivo e por sua propriedade analgésica (YAMAMOTO et al., 2008; OLIVEIRO-VERDEL et al., 2009). Estudos etnobotânicos têm comprovado que a espécie *Lippia alba* (Miller) N.E. Brown Ex Britt. & Wils é uma das plantas mais utilizadas medicinalmente no Brasil (OLIVEIRA et al., 2006; MING, 1996; PAGLIARINI, 1995; CÓRDOVA; DEMÉTRIO, 1994).

O óleo essencial de *Lippia alba* permite a classificação da espécie em vários quimiotipos dependendo dos seus compostos majoritários, entre eles estão os quimiotipos carvona, mirceno, linalol, citral, geranial, limoneno, terpineno e 1-8 cineol (CICCIÓ; OCAMPO, 2006; HENNEBELLE et al., 2006). Os estudos sobre *Lippia alba* ainda são escassos para o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico, apesar de ser uma planta com utilização popular bastante disseminada em todo o Brasil. Muitos trabalhos têm sido publicados acerca dos constituintes e da atividade farmacológica do óleo volátil, entretanto, pouco foi estudado sobre as frações polares (PASCUAL et al., 2001).

O presente estudo tem como objetivo a extração e a caracterização química do óleo essencial da espécie *Lippia alba* Mill por cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas. A importância desse trabalho se dá pela necessidade de exploração dos vegetais no sentido de descobrir novos princípios ativos, já que os vegetais são uma fonte extensa e rica em

componentes terapêuticos, promissores no desenvolvimento de novos fármacos. Segundo evidências científicas citadas na revisão de literatura sobre a *Lippia alba*, essa planta é bastante utilizada na medicina popular com diversas ações. Para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos é fundamental que sejam estudados a ação farmacológica, o mecanismo de ação e a especificidade, pois quanto mais específico o agente, menos efeitos colaterais ele irá causar.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Investigar a composição química do óleo essencial das folhas da espécie *Lippia alba* e realizar estudo etnobotânico visando obter informações sobre seu emprego na medicina popular, sinônímias, nomenclatura popular, constituição químicas e atividades farmacológicas.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever botanicamente a espécie *Lippia alba* a partir dos dados encontrados na literatura;
- Sistematizar as informações encontradas na literatura referentes às indicações populares para *Lippia alba*;
- Obter o óleo essencial da espécie *Lippia alba* coletado no município de Cuité-PB por hidrodestilação utilizando aparelho de Clevenger modificado;
- Avaliar o rendimento do óleo essencial e de seus constituintes majoritários;
- Realizar a identificação e o teor dos componentes voláteis do óleo essencial, utilizando cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas- CG/EM.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Plantas Medicinais: aspectos gerais

O termo planta medicinal é utilizado para qualquer membro do vegetal que produza, em número representativo, substâncias químicas ou biológicas que podem ser empregadas direta ou indiretamente como medicamento (CASTRO et al., 2004).

Embora o Brasil seja o país com a maior diversidade na flora nativa pouco se evidenciou acerca de suas verdadeiras propriedades científicas (HEINZMANN; BARROS, 2007).

Neste país, na década de 80, foram concretizados inúmeros trabalhos com a finalidade de embasar cientificamente o uso de plantas medicinais como saída terapêutica. Quase a totalidade desses estudos concentrava-se em Instituições de Ensino Superior (IES), que desenvolviam pesquisas nas áreas de botânica, agronomia, química e farmacologia. Através do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais, iniciando no ano de 1983, e vinculado à antiga Central de Medicamentos (CEME/MS), o Brasil exerceu uma ação multiplicadora de conhecimentos sobre a potencialidade de nossa flora. No entanto, a interrupção desse programa no ano de 1995 trouxe um impacto negativo nessas áreas (SIMÕES; SCHENKEL, 2002).

Nas últimas décadas, estudos revelam que o mercado de plantas medicinais é um mercado promissor e com grande potencial de desenvolvimento (SIMÕES; SCHENKEL, 2002). A estimativa de algumas plantas da medicina popular já revela, através de pesquisas pré-clínicas, importantes constituintes de ações farmacológicas como flavonóides, alcalóides, triterpenos, taninos, entre outros (CECHINEL FILHO; YUNES, 1998).

Os princípios da sociedade sobre plantas medicinais têm proporcionado um crescente interesse no meio científico, sobretudo nas áreas de fitoquímica e farmacologia (CUNNINGHAM, 1993; ALBUQUERQUE, 2001). Um estudo mostrou que cerca de 25% de todos os medicamentos industrializados eram derivados de forma direta ou indireta dos vegetais, quer por separação de suas substâncias ativas, quer por semi-síntese das mesmas (CALIXTO, 2000). A grande diversidade de espécies proporciona uma riqueza biológica de genes, importante ferramenta para estudos em biotecnologia, atraindo a atenção de empresas farmacêuticas, da química industrial, de cosméticos, etc. Vale lembrar que princípios ativos de plantas medicinais descobertos há anos são utilizados até os dias de hoje para diversas terapêuticas. Como exemplos, a morfina de ação analgésica isolada da planta *Papaver*

somniferum e a atropina de ação anticolinérgica isolada da *Atropina belladonna* (RATES, 2001b; MARTINEZ et al., 2009).

Um das grandes barreiras na utilização das plantas medicinais pelas indústrias farmacêuticas é o fato da maioria delas ser derivada do extrativismo, podendo acarretar dessa maneira a extinção da espécie. Além disso, o extrativismo não garante a qualidade da matéria-prima. Por outro lado, o aumento na demanda de matéria-prima para produtos naturais e os preços atrativos, quando comparados com os demais produtos agrícolas, acordou o interesse de produtores rurais no cultivo de plantas medicinais (YAMAMOTO, 2006).

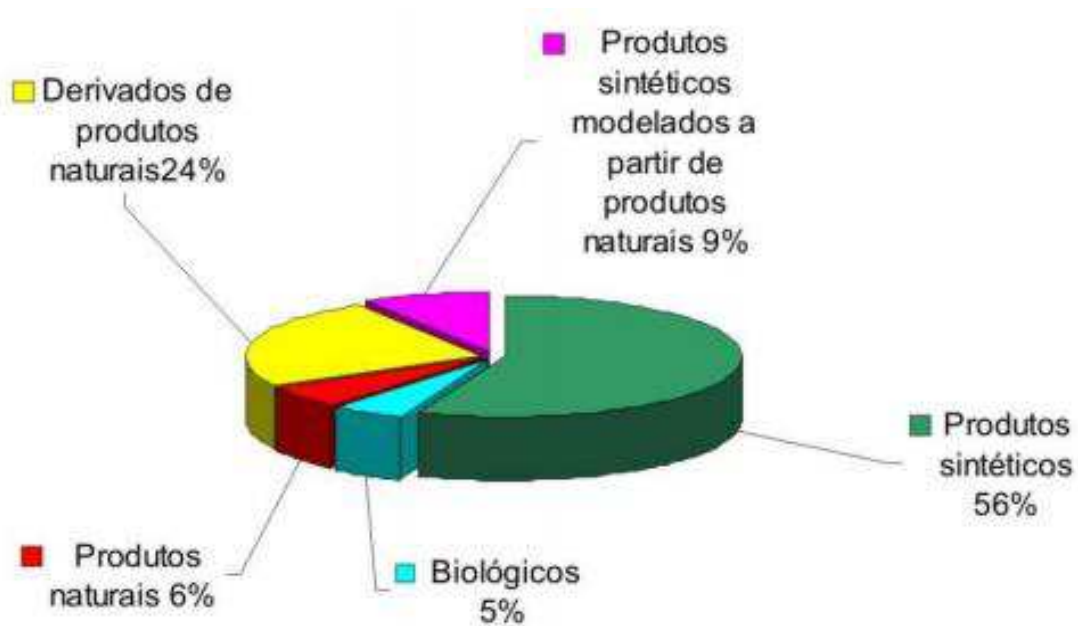


Gráfico 01. Diferentes fontes de agentes terapêuticos

Fonte: HOSTETTMANN, KURT. **Princípios ativos de plantas superiores**. São Carlos: EdUFScar, 2003.p 9. (Série de textos da Escola de Verão em Química, vol. IV)

A dificuldade da qualidade das plantas medicinais tem início na identificação correta da espécie e, em seguida, no seu plantio, colheita e beneficiamento e no preparo dos medicamentos ou extratos vegetais (CASTRO et al., 2004). As etapas de colheita, beneficiamento e armazenagem merecem especial atenção, pois o manejo adequado destas pode evitar perdas de princípios ativos e cooperar para a preservação do produto. Estudos a respeito da natureza e intensidade dos processos pós-colheita em plantas medicinais e aromáticas ainda são escassos.

Vários fatores influenciam na qualidade final do produto, como: características genéticas da planta, variações climáticas, solo, época de plantio, condições de secagem, tempo de armazenamento, entre outros (KAMADA et al., 1999; CASTRO et al., 2004). De acordo com FENNELL et al (2004), as mudanças químicas são as mais importantes na pós-colheita de plantas medicinais, podendo ser influenciadas pela secagem.

Portanto, a segurança e a qualidade das plantas medicinais e produtos acabados se tornaram uma grande preocupação para as autoridades de saúde das indústrias farmacêuticas e ao público (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). O uso correto de plantas para fins terapêuticos pelos serviços de saúde pública promove o uso de plantas medicinais escolhidas por sua eficácia e segurança terapêutica (MATOS, 2000), já que a atributo do fitoterápico é influenciada pela qualidade do material vegetal obtido (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

O Nordeste brasileiro envolve uma diversidade de espécies vegetais conhecidas por suas propriedades terapêuticas na medicina popular (ARRIGONI-BLACK, 2005). Aproximadamente 75% das substâncias ativas agregadas na formulação de fitoterápicos ou fármacos são isolados seguindo informações e utilizações populares. O primeiro passo para se analisar uma planta medicinais baseia-se, portanto, nos conhecimentos adquiridos de gerações sucessivas sobre a espécie que se quer estudar (CECHINEL FILHO; YUNES, 1998; PINTO et al., 2006).

Entre as espécies populares de grande interesse para pesquisas científicas está a *Lippia alba*. Estudos etnobotânicos demonstram que esta espécie de planta é uma das mais utilizadas de forma terapêutica no Brasil, inclusive no que se menciona à prevenção ou controle do aumento na pressão arterial (PÉRTILE, 2007).

3.1.1. Políticas Normativas Brasileiras sobre Plantas Medicinais

Desde a Declaração de Alma-Ata, em 1978, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem confirmado a sua posição a respeito da necessidade de valorizar a utilização de plantas medicinais, revelando que cerca de 80% da população mundial apelam ao uso desses vegetais e/ou seus subprodutos para atender suas necessidades básicas de saúde, embora somente 1% da flora de tradição medicinal seja quimicamente conhecida. Em 1981, a Portaria de nº 812 aprovada pelo Ministério da Saúde veio decidir o estudo de plantas medicinais como prioridade investigativa (LUIZ NETTO et al., 2006).

A Portaria nº 6/MS/SNVS, de 31 de janeiro de 1995, normatizava o Registro de Produtos Fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária e legalizava a definição de fitoterápico como sendo “todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnósticos (...)” (BRASIL, 1995).

Apontando normatizar o Registro de Medicamentos Fitoterápicos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária editou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC nº 17), de 24 de fevereiro de 2000, em que confirmava o regulamento técnico dos fitoterápicos.

Quatro anos depois, a ANVISA editou nova resolução com o intuito de modernizar a normalização do registro de medicamentos fitoterápicos. Sendo assim, a principal legislação vigente que regulamenta o registro de fitoterápicos e prevê diferentes formas de se demonstrar a segurança e eficácia destes é a RDC/ANVISA nº 48 de 16 de março de 2004. Esta abrange ainda, a importância da etnofarmacologia (ANVISA, 2004).

A partir das diretrizes da OMS, houve a construção do Programa Nacional de Práticas Investigativas e Complementares (PNPIC) no SUS com o objetivo de planejar ações e serviços relativos a práticas medicinais alternativas. Somente no ano de 2006, o PNPIC foi aprovado pelo Conselho Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, divulgada através do Decreto nº 5.813 em 22 de junho de 2006, que aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, fortalece e expande as ações políticas voltadas ao setor, bem como indica acesso seguro e uso racional da flora medicinal (BRASIL, 2006; HEINZMANN; BARROS, 2007).

Por ser o chá a forma mais tradicional de uso das plantas medicinais pela população, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária legitimou as propriedades mínimas de qualidade dos chás por meio da Resolução RDC ANVISA nº 277, de 22 de setembro de 2005. A Resolução RDC ANVISA nº 267, de 22 de setembro de 2005, que aprova o “Regulamento Técnico de Espécies Vegetais para o Preparo de Chás” cita as espécies e suas partes vegetais cujas pesquisas científicas exibiram aceitação para o uso terapêutico descrito.

De acordo com o art.3º, inciso V da Resolução – RDC nº 10, de 9 de março de 2010, que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA, “*drogas vegetais são as plantas medicinais e suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta ou colheita, estabilização e secagem, íntegras, rasuradas, trituradas ou pulverizadas (...)*”.

Ponderando-se o incremento de novos vegetais no comércio popular brasileiro, a ANVISA anunciou uma tabela com mais de 60 drogas vegetais e a forma correta de preparar cada uma delas, uma vez que a ação terapêutica está profundamente relacionada ao modo de preparo. Dentre as espécies divulgadas, encontra-se a *Lippia alba* cuja recomendação enquadra casos de ansiedade, insônia, calmante, contra algias abdominais e estomacais, expectorante, sendo aconselhado o uso cauteloso por indivíduos com hipotensão.

3.2. Metabólitos Secundários

Os metabólitos secundários são compostos orgânicos produzidos pelas plantas que estão submissos a variações climáticas e geomorfológicas o que altera a quantidade de seus componentes químicos (MING, 1992; YAMAMOTO, 2006; METLEN et al., 2009). Não estão envolvidos diretamente em processos metabólitos primários tais como fotossíntese, respiração celular, divisão celular ou crescimento celular (METLEN et al., 2009).

Estes compostos conseguem importantes funções no desenvolvimento vegetal, sendo responsáveis por respostas sistêmicas de defesa da espécie contra o ataque de insetos, microorganismos patógenos, sendo úteis no processo de polinização e alelopatia (KUTCHAN, 2001; DUDAREVA et al., 2004; IJIMA et al., 2004). Com o intuito de cobrir a adaptação da espécie na seleção natural há variações nos metabólitos que se adaptam às modificações ambientais (SIMÕES; SPITZER, 2003). Muitos desses compostos exibem também importância para o homem no que diz respeito à síntese de medicamentos e cosméticos, além do seu valor para os setores alimentício e agroquímico (PINTO et al., 2002).

A terminação metabólito secundário é discutido pelo autor KUTCHAN (2001), segundo ele pela característica pejorativa que ele tem, devido o fato de ser analisados produtos de resíduo, metabólitos de sobra e excrementos. Sendo que são compostos alvos envolvidos no desenvolvimento da planta e chave para atingir a interação planta e seu entorno.

Os metabólitos secundários são analisados em três grupos principais: 1º - Os terpenos que desenvolvem os óleos essenciais, ácidos graxos e compostos aromáticos; 2º - Os compostos fenólicos, tendo como representante as ligninas, taninos, xantonas e flavonóides dentre outros; 3º - Os nitrogenados representados pelos amplos grupos dos alcaloides (TAIZ; ZEIGER, 2004). De acordo com PEÑUELA (2010), os terpenos são o grupo de metabólitos predominante no óleo essencial de *Lippia alba*.

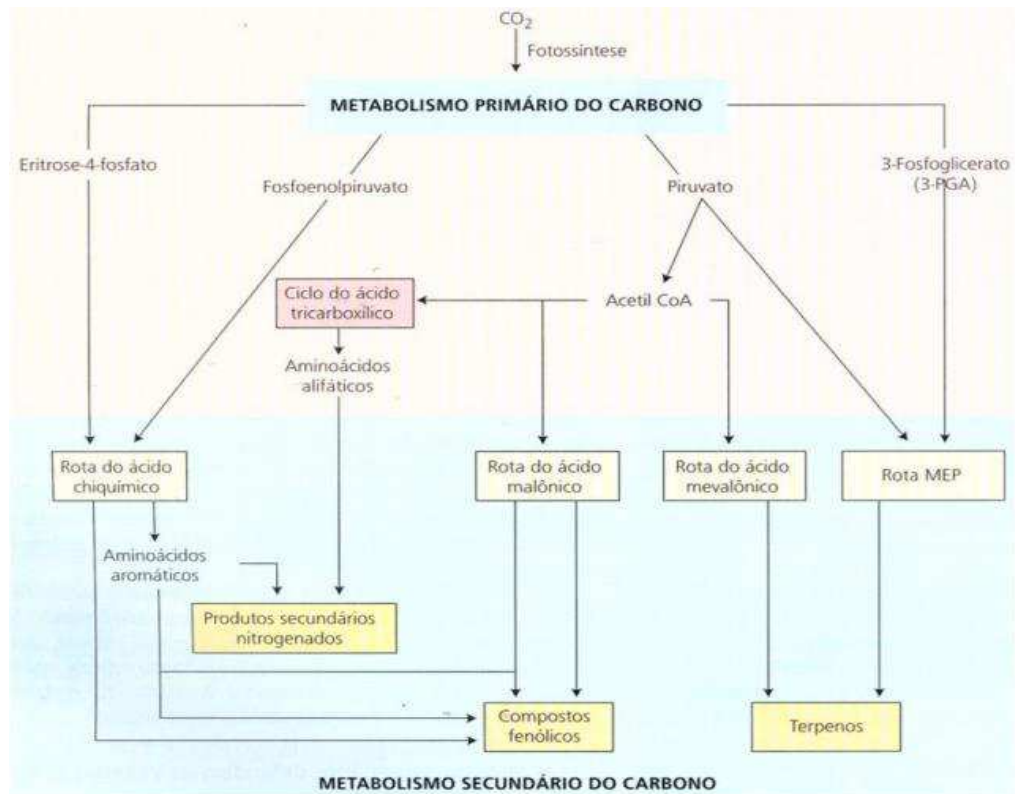


Figura 01. Rotas biossintéticas dos metabólitos secundários e suas inter-relações com o metabolismo primário. Fonte: TAIZ & ZEIGER (2004) apud BLACK (2005).



Figura 02. Substâncias naturais produzidas pelo metabolismo primário e secundário das plantas. Fonte: BRAZ FILHO, 2010.

Os compostos fenólicos são procedidos do ácido chiquímico ou ácido mevalônico, enquanto que os alcalóides são biossintetizados principalmente dos aminoácidos triptofano,

tirosina, omitina, lisina. Os terpenos são biossintetizados a partir do ácido mevalônico (no citoplasma) ou do piruvato e 3-fosfoglicerato (no cloroplasto).

Outros compostos como os ácidos graxos e polipeptídios também são enquadrados como metabólitos secundários, os quais são vindos da rota do acetato. Os aminoácidos aromáticos e os esteroides são resultados da rota do chiquimato e mevalonato/metileritritol fosfato, respectivamente.

3.2.1. Óleos Essenciais

Os óleos essenciais, também conhecidos como óleos voláteis, óleos etéreos ou essências, são produtos obtidos de plantas, caracterizados por serem separáveis pelo arraste a vapor e produzidos em composições anatômicas e celulares definidas, como cavidades e tricomas glandulares. A denominação de óleo se dá devido a algumas características físico-químicas como a de serem voláteis; lipofílicas; na maioria das vezes odoríferas e líquidas (SIMÕES, et al., 2007).

Esses produtos conseguidos dos metabólitos secundários apresentam-se em misturas de compostos com diferentes concentrações, constituídos principalmente por derivados de fenilpropanóides e/ou terpenóides, com predominância deste último. O termo terpenóides é empregado para indicar todas as substâncias cuja origem biossintética deriva de unidades de isopreno (Figura 03), composto com cinco átomos carbonos. Os terpenóides mais frequentes em óleos essenciais são membros das classes dos monoterpênos e sesquiterpênos, compostos que apresentam em suas estruturas uma e duas unidades de isopreno, respectivamente (Figura 03) (GOUNARIS, 2010; SARKER et al., 2006; SIMÕES et al., 2007).

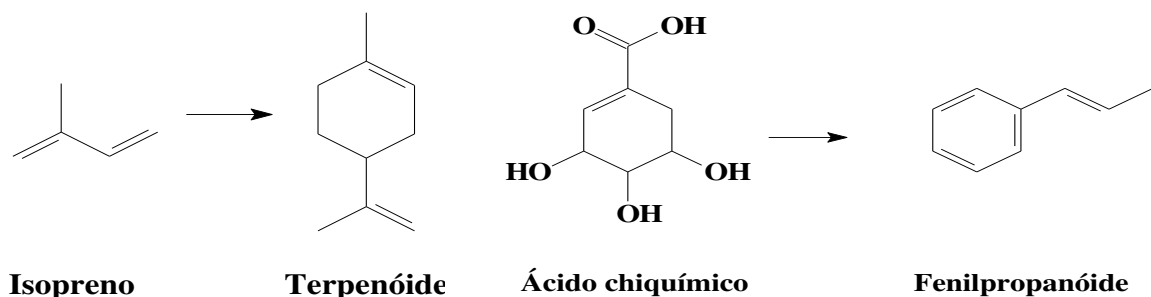
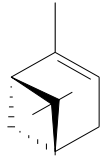
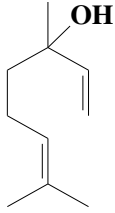
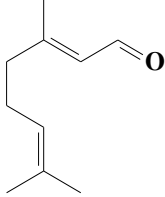


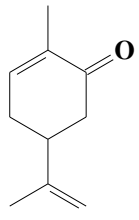
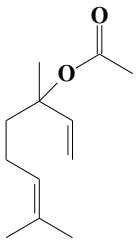
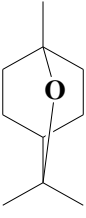
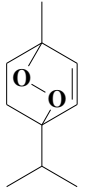
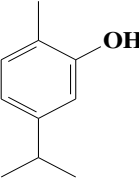
Figura 03. Origem dos Terpenóides e Fenilpropanóides

Desde a antiguidade, os óleos essenciais são empregados como perfumes, flavorizantes e conservantes (BAUER; GARBE, 2001). O método de hidrodestilação para extração de óleos essenciais foi realizada pela primeira vez no Oriente (Egito, Pérsia e Índia) (LAVABRE, 1992).

A presença de óleo essencial não ocorre de forma homogênea na planta, podendo se concentrar em diversas partes como, raízes, rizomas, caules, folhas, flores e sementes. A composição química dos óleos essenciais é uma mistura de um número variável de substâncias orgânicas tais como: hidrocarbonetos terpenicos, álcoois simples e terpenicos, aldeídos, cetonas, fenóis, ésteres, éteres, óxidos, peróxidos, furanos, ácidos orgânicos, lactonas e cumarinas, podendo atingir centenas de substâncias, em diversas concentrações, que variam de baixíssimas quantidades (traços) a compostos majoritários (LAVABRE, 2001; SIMÕES; SPITZER, 2003). Como mostrado na Tabela 01 abaixo, eles consistem em constituintes pertencentes à várias funções orgânicas:

Tabela 01. Classificação dos constituintes voláteis dos óleos essenciais segundo ao grupo funcional a que pertencem.

<p style="text-align: center;">HIDROCARBONETOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acíclico: mirceno, ocimento, etc. • Monocíclico: terpinenos, <i>p</i>-cimeno, felandrenos, etc. • Bicíclico: pirenos, α-3-careno, canfeno, sabineno, etc. 	<p style="text-align: center;">Exemplo</p>  <p style="text-align: center;">α-pineno</p>
<p style="text-align: center;">ALCOÓIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acíclico: geraniol, linalol, citronelol, lavandulol, nerol, etc. • Monocíclico: mentol, α-terpineol, carveol. • Bicíclico: bomeol, fenchol, crisantenol, tuan-3-ol, etc. 	 <p style="text-align: center;">Linalol</p>
<p style="text-align: center;">ALDEÍDOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acíclico: geranial, neral, citronelal, etc. 	 <p style="text-align: center;">Geranial</p>

<p style="text-align: center;">CETONA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acíclica: tagetona • Monocíclica: mentonas, carvona, pulegona, piperitona, etc. • Bicíclica: cânfora, fenchona, tuiona, ombelulona, pinocanfona, pinocarvona, etc. 	 <p style="text-align: center;">Carvona</p>
<p style="text-align: center;">ÉSTERES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acíclico: propionato ou acetato de linálila, acetato de citronelila, etc. • Monocíclico: acetato de mentila ou acetato de terpinila, etc. • Bicíclico: acetato de isorbonila, etc. 	 <p style="text-align: center;">Acetato de linalila</p>
<p style="text-align: center;">ÉTERES</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,8 – cineol, mentofurano, etc. 	 <p style="text-align: center;">1,8-cineol</p>
<p style="text-align: center;">PERÓXIDOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ascaridol, etc. 	 <p style="text-align: center;">Ascaridol</p>
<p style="text-align: center;">FENÓIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Timol, carvacrol, etc. 	 <p style="text-align: center;">Carvacrol</p>

Os óleos essenciais possuem as seguintes características físico-químicas de acordo com LAVABRE (2001), CARDOSO et al. (2001), SIMÕES & SPITZER (2003); e FRANCO et al. (2003):

- Coloração: na fase de extração, os óleos mudam de incolor a coloridos, tais como amarelo, vermelho (benzoína) e azul (camomila), podendo em seguida alterar a coloração em função reações químicas como oxidação;
- Volatilidade: some facilmente em função de suas moléculas pequenas, o que os distingue dos óleos fixos ou graxos;
- Estabilidade: os óleos essenciais são instáveis na presença de luz, calor, umidade, metal e oxigênio. Esses fatores podem desencadear processos de polimerização, ciclização, dimerização e oxidação, resultando em alterações na composição química original da molécula durante o processo de manuseio e armazenagem;
- Índice de refração ou isômeros ópticos: empregados na identificação do óleo essencial, controle de qualidade e identificação de falsificações;
- Sabor e Aroma: o sabor é geralmente ácido e picante; e o aroma, agradável e intenso, relevando a denominação essência ou aromático.

Nos vegetais, os óleos essenciais alargam funções relacionadas com sua volatilidade, agindo na atração de polinizadores, na proteção contra predadores, patógenos, perda de água, aumento de temperatura e também desempenhando funções ecológicas, especialmente como inibidores de germinação, tornando as plantas que os produzem poderosas fontes de agentes biocidas. Além disso, os anti-inflamatórias, antimicrobianas e também diversas atividades inseticidas e repelentes contra insetos e pragas, sendo muito utilizado na fabricação de inseticidas, na medicina popular e para fabricação de medicamentos (Figura 04).

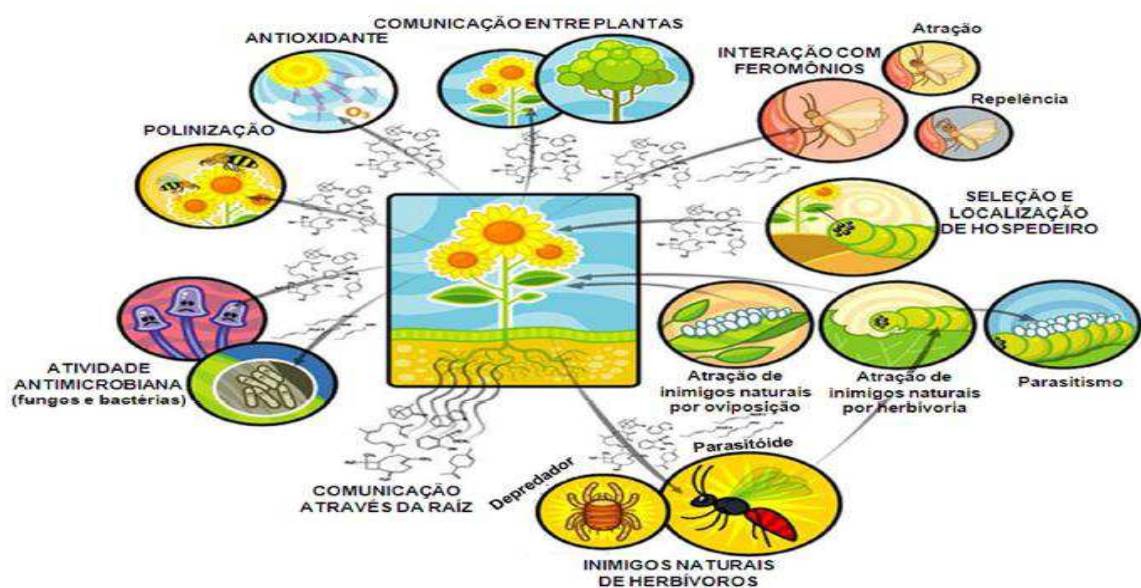


Figura 04. Funções dos voláteis de plantas e suas bioatividades. Fonte: LOAIZA; CÉSPEDES, 2007

Os óleos essenciais são encontrados em aproximadamente 60 famílias, mas apenas 150 espécies são exploradas comercialmente para produção (LAVABRE, 2001; EHLERT, 2003; SIMÕES; SPITZER, 2003). Entre as famílias, espécies e nomes comuns citados, as mais conhecidas como fornecedoras de óleos são: Asteracea (*Artemisia canphorata* Vill / losna-comum); Apiaceae (*Foeniculum vulgare* Mill. / funcho), Cyperaceae (*Cyperus articulatu* / priprioca); Labiatease (*Hyptis martiusii* Benth / cidreira do mato); Lamiaceae (*Ocimum basilicum* L. / manjeriço); Lauraceae (*Ocotea odorífera* (Vell.) Rohwer / sassafrás); Myrtaceae (*Eucalyptus citriodora* Hook / eucaliptus); Piperaceae (*Piper aduncum* L. / falso-jaborandi); Punicaceae (*Punica granatum* L. / romazeiro); Rutaceae (*Citrus limon* / limão); Zingiberaceae (*Alpinia zerumbert* / alpinia) e a Verbenaceae (*Lippia alba* / erva-cidreira) (SIMÕES; SPITZER, 2003; MARQUES et al., 2003; SCRAMIN et al., 2005).

Dependendo da família, a produção e acúmulo dos óleos essenciais podem ocorrer em tecidos secretores especializados da planta. Segundo SVOBODA & GREENWAY (2003) estes tecidos são repartidos principalmente em dois grupos: aqueles que ocorrem na superfície das plantas e, normalmente, secretam substâncias diretamente para o exterior da planta (secreção exógena) e as que ocorrem no corpo da planta e secretam substâncias para dentro dos espaços intercelulares especializados (secreção endógena). A secreção é uma característica comum de células vivas e o material secretado pode conter vários sais, látex, ceras, gorduras, flavonóides, açúcares, gomas, mucilagens, bem como óleos essenciais e resinas. Os tricomas glandulares são exemplos de estruturas externas, já as células, as cavidades e os canais secretores são exemplos de estruturas internas (SVOBODA; GREENAWA, 2003 apud GUIMARÃES, 2010).

Os compostos mais comuns em óleos essenciais são os monoterpenos (C10) e sesquiterpenos (C15). Os monoterpenos são os mais representativos constituído 90% dos óleos essenciais e com uma grande variedade estrutural e funcional (BAKKALI et al., 2008).

A extração desses grupos de compostos pode ser feita por vários métodos, dentre eles, a extração por arraste a vapor, extrações com o uso de solventes orgânicos e a extração por dióxido de carbono supercrítico. Entretanto, o método mais frequentemente utilizado para a obtenção de óleos essenciais é a destilação por arraste a vapor de água (SIMÕES, et al., 2007).

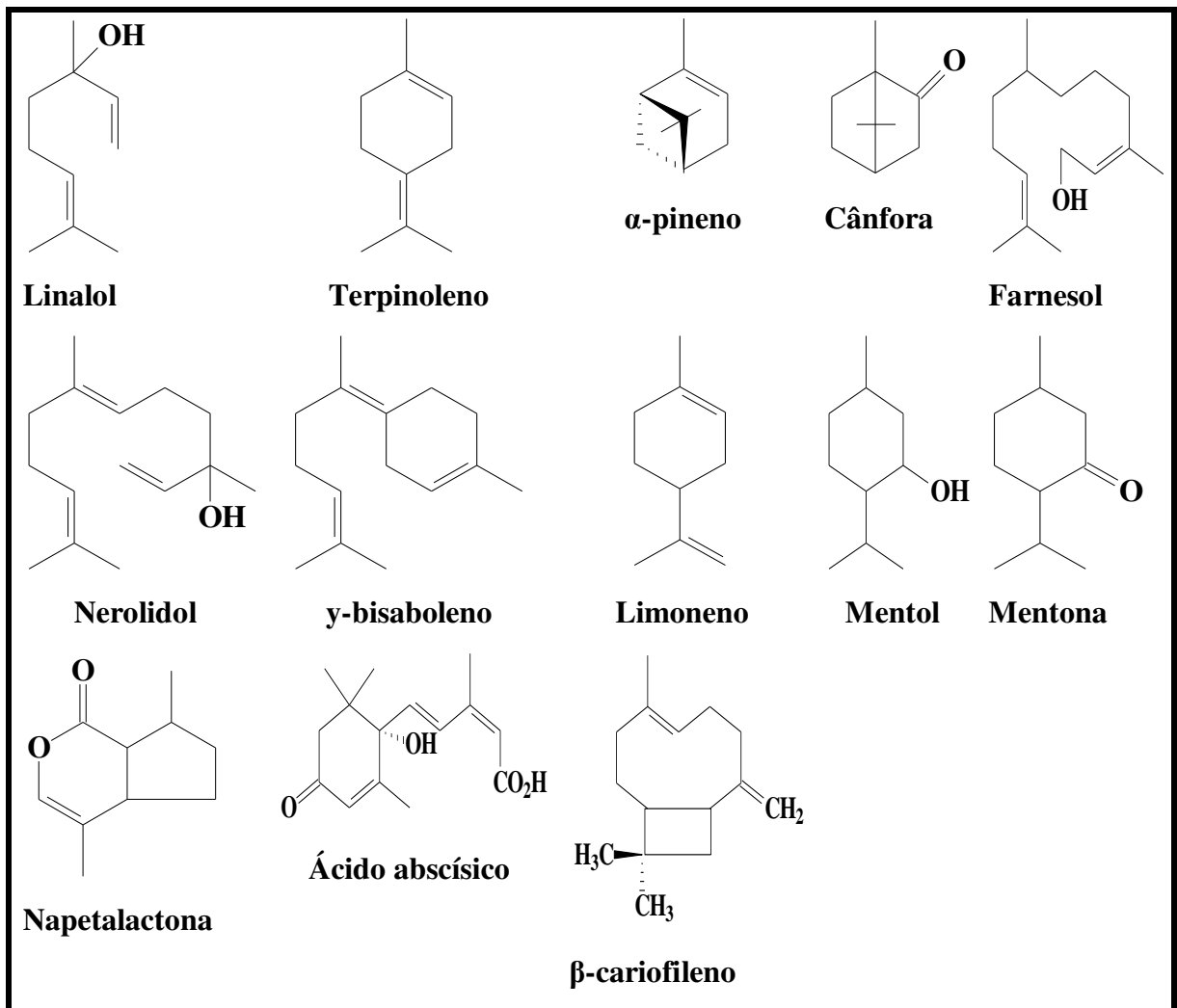


Figura 05. Exemplos de monoterpênos e sesquiterpênos. Fonte: Simões & Spitzer 2003, adaptado.

Os métodos de extração modificam conforme a localização do óleo essencial na planta e com a proposta de utilização do mesmo, os mais comuns são:

- Enfleurage**: é empregado para extrair óleo essencial de pétalas de flores. As pétalas são depositadas, a temperatura ambiente, sobre uma camada de gordura, durante certo período de tempo. Em seguida essas pétalas esgotadas são substituídas por novas até a saturação total, quando a gordura é tratada com álcool. Para se obter o óleo essencial, o álcool é destilado a baixa temperatura, o produto assim possui alto valor comercial.
- Arraste por vapor d'água**: os constituintes do material vegetal possuem pressão de vapor mais elevada que a da água, sendo por isso, arrastados pelo vapor d'água. Em pequena escala, emprega-se o aparelho de Clevenger. O óleo essencial obtido, após separar-se da água, deve ser seco com Na_2SO_4 anidro.

Esse procedimento, embora clássico, pode levar à formação de artefatos em função da alta temperatura empregada. Preferencialmente, esse método é utilizado para extrair óleos de plantas frescas.

- c. Extração com solventes orgânicos: os óleos essenciais são extraídos, preferencialmente, com solventes apolares que, entretanto, extraem outros compostos lipofílicos, além dos óleos essenciais. Por isso, os produtos assim obtidos raramente possuem valor comercial.
- d. Prensagem (ou expressão): é empregado para extração de óleos essenciais de frutos cítricos. Os pericarpos desses frutos são prensados e a camada que contém o óleo essencial é, então, separada. Posteriormente, o óleo é separado da emulsão formada com água através de decantação, centrifugação ou destilação fracionada.
- e. Extração por CO₂ super crítico: esse método permite recuperar os aromas naturais de vários tipos e não somente óleo essencial, de um modo bastante eficiente. É o método ideal para extração industrial de óleos essenciais. Nenhum traço de solvente permanece no produto obtido, tornando-o mais puro do que aqueles obtidos por outros métodos. Para tal extração, o CO₂ é primeiramente liquefeito através de compressão e, em seguida, aquecido a uma temperatura superior a 31° C. Nessa temperatura, o CO₂ atinge um quarto estado, no qual sua viscosidade é análoga à de um gás, mas sua capacidade de dissolução é elevada como a de um líquido. Uma vez efetuada a extração, faz-se o CO₂ retornar ao estado gasoso, resultando na sua total eliminação.

Os óleos essenciais são formidáveis na elaboração de produtos naturais nas indústrias farmacêuticas, alimentícias e de cosméticos. Os aromas e as fragrâncias agrupadas dentro dos alimentos, perfumes e produtos cosméticos possuem alto valor no mercado mundial. O interesse econômico relativo a componentes aromáticos de plantas direciona a atenção à seleção de espécies comercialmente cultivadas, considerando quantidade e qualidade das substâncias voláteis (PAVIANI, 2004).

O conteúdo do óleo essencial e sua composição química podem alterar consideravelmente de espécie para espécie, em função de parâmetros climáticos e de fatores agronômicos como fertilização, irrigação, colheita e fase de desenvolvimento da planta na época de colheita. Segundo MAIA (1998), plantas que se desenvolvem sob diferentes condições de cultivo contêm óleos essenciais com diferentes características.

GOBBO-NETO e LOPES (2007) incluem os principais fatores que podem coordenar ou alterar a taxa de produção de metabólitos secundários: sazonalidade, ritmo circadiano, temperatura, disponibilidade hídrica, radiação ultravioleta, nutrientes, altitude, poluição atmosférica e indução por estímulos mecânicos ou ataque de patógenos (Figura 06).

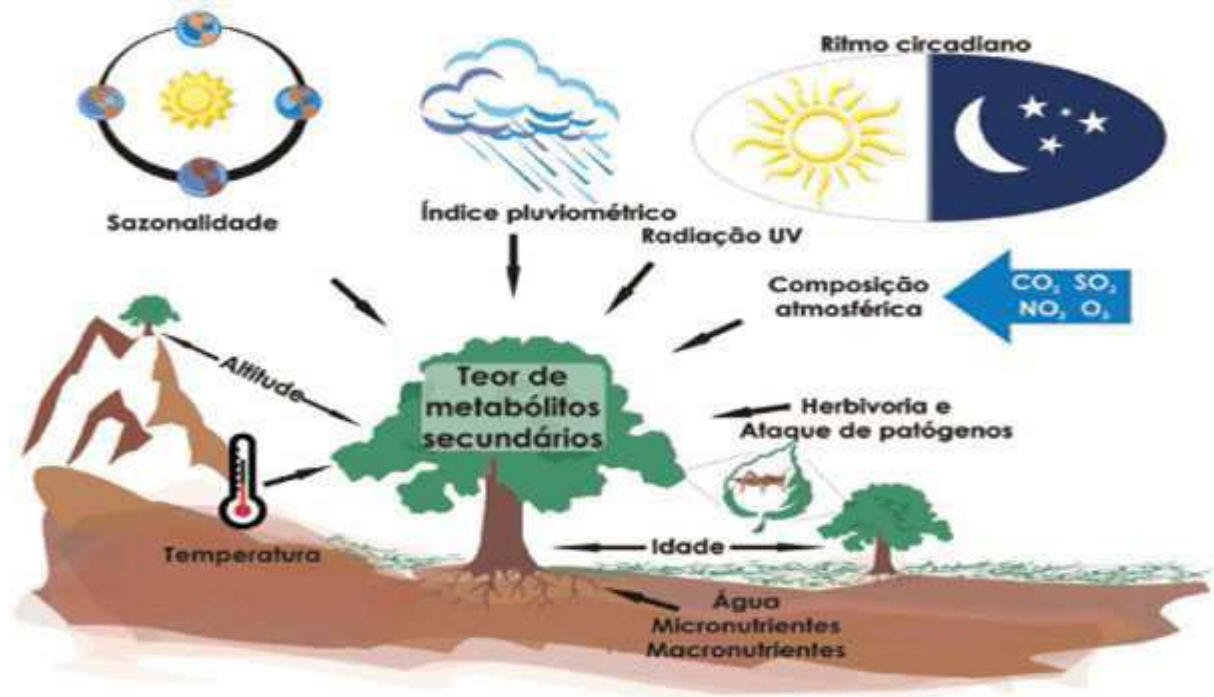


Figura 06. Principais fatores que podem influenciar o acúmulo de metabólitos secundários. Fonte: GOBBO-NETO & LOPES (2007).

Os quimiotipos são definidos segundo SIMÕES & SPITZER (2003) como plantas com o mesmo fenótipo ou botanicamente semelhantes, mas com variações na composição química, em função de uma variabilidade genética e segundo CASTRO, H.G. et al. (2004) as expressões quimiotipos, raça química e “chemodeme” são sinônimas.

A determinação dos quimiotipos de uma planta é função da concentração química majoritária de uma determinada substância química (SIMÕES; SPITZER, 2003), mas não foi identificado na literatura o padrão de referência ou de relação quantitativa que permita estabelecer os quimiotipos.



Figura 07. Alguns compostos originados no metabolismo secundário de plantas e suas implicações adaptativas. (Fonte: HARTMANN, 1996)

3.2.1.1. A importância e o Mercado dos Óleos Essenciais

Os óleos essenciais são uma rica e enorme fonte de compostos, tais como: linalol, carvona, limoneno, citral, citronelal, eugenol, mentol e safrol, os quais podem ser comercializado na sua forma bruta ou beneficiado. No Brasil, os óleos essenciais extraídos pela prensagem do pericarpo de frutos cítricos dominam o mercado de exportação (ANTUNES, 2005; BIZZO et al., 2009; OHASHI; ROSA, 2004). Dentre os principais elementos dos óleos cítricos, tem-se o (R)-(+)-limoneno do óleo essencial de laranja, que foi responsável por 86% da exportação no período de janeiro de 2005 a outubro de 2008. O valor comercial desse produto variou de US\$ 2 a 20/20kg, podendo alcançar o valor de US\$ 50/kg. Nesse mesmo período, os enantiômeros da carvona, (R)-(-)-carvona e (S)-(+)-carvona, foram mais valorizados do que o limoneno, com valores que oscilam de US\$ 200 a 500/kg. O mercado brasileiro de carvona foi

de perto 350 t/ano, para uso principalmente em pastas de dente (ANTUNES, 2005; BIZZO et al., 2009).

Os óleos essenciais extraídos das folhas de *Ho-Sho* (*Cinnamomum camphora* L.) e das sementes de coentro (*Coriandrum sativum* L.) estão entre os principais óleos essenciais comercializados mundialmente (BIZZO et al., 2009). Os óleos essenciais dessas espécies têm o álcool linalol como constituinte majoritário (FRIZZO et al., 2000; ÔZEK et al., 2010). Esse álcool também é o principal constituinte (78 a 93%) do óleo essencial extraído da madeira de pau-rosa (*Aniba rosaeodora* Ducke), árvore de origem brasileira que na década de 60 dominou o mercado de óleo essencial, com exportação que chegou a 500 t/ anuais, mas foi progressivamente diminuída com a produção do linalol sintético e com a comercialização do óleo essencial de *Ho-Sho*. A carência da árvore de pau-rosa também foi um dos motivos da diminuição da exportação do óleo essencial. Nos anos de 2005 a 2008 o óleo essencial de pau-rosa foi comercializado entre US\$ 50 e 100/kg, com importação principalmente para os Estados Unidos América (EUA) e para a União Européia (UE) (BIZZO et al., 2009; MAIA et al., 2007).

O uso de extratos e óleos essenciais na indústria de cosméticos e, em particular, no ramo de perfumes remonta à Antiguidade. Na China, na Índia e no Oriente Médio, as plantas aromáticas, os óleos, as águas perfumadas e preparações cosméticas eram utilizadas na cozinha, em cosméticos, na medicina e nas práticas religiosas. A indústria de cosméticos moderna foi procurar na sabedoria milenar da fitoterapia as receitas para hidratação e relaxamento da pele e do cabelo (SIMÕES, et al., 2007).

A indústria brasileira de cosméticos é a principal responsável pelo volume de produção e consumo de óleos essenciais no Brasil. O faturamento com esse comércio passou de 4,9 bilhões de reais em 1996 para 21,7 bilhões de reais em 2008, com isso, tornou-se a terceira maior indústria cosmética do mundo, atrás apenas de EUA e Japão (FERRAZ et al., 2009). Em 2010 o mercado de perfumes, cosméticos e produtos de higiene foi de R\$ 27,3 bilhões. A estimativa para o ano de 2015 será de aproximadamente R\$ 50 bilhões (ABIHPEC, 2011). Em termo de produção de óleo essencial o Brasil tem lugar de destaque ao lado de Índia, China e Indonésia, que são considerados os grandes produtores mundiais (FAPESP, 2010).

Os produtos vindos de fontes naturais, como por exemplos os óleos essenciais, são muito requisitados pelos consumidores das industriais de cosméticos, perfumes, farmacêuticas entre outras. Para garantir à autenticidade desses produtos o teor e a composição química são

geralmente avaliados. Outro parâmetro imprescindível é a análise da pureza enantiomérica de compostos quirais (BUTLER, et al., 2004; LIBERATO, et al., 2008).

As substâncias químicas responsáveis pelo efeito terapêutico das plantas medicinais são o ponto de partida para a síntese de produtos químicos e farmacêuticos movimentando milhões de dólares por ano (SIMÕES et al., 2000).

Além dos óleos essenciais obtidos de plantas, produtos sintéticos são localizados no mercado. Esses óleos sintéticos podem ser imitações dos naturais ou composições de fantasia. Para o uso farmacêutico, somente os naturais são aceitos pelas farmacopeias. Exceções são aqueles óleos que contêm somente uma substância, como o óleo de baunilha, que contém vanilina. Nesses casos, algumas farmacopeias admitem também os equivalentes sintéticos (SIMÕES, et al., 2007).

No mercado internacional o Brasil é o décimo maior importador de óleos essenciais e o quarto maior exportador somando US\$ 98 bilhões em 2004. Existem hoje aproximadamente 3.000 óleos conhecidos e 300 comercializados, sendo os seis principais produzidos e exportados os óleos de laranja, limão taiti, eucalipto, pau-rosa, lima e capim-limão (BARATA; QUADROS, 2006).

Empresas multinacionais, principalmente começam a instalar-se na Amazônia a partir do ano de 2001. Assim a Crodamazon, a Cognis além da Beraca (Brazamazon) produzem diferentes óleos e extratos para importantes indústrias de cosméticos.

O mercado mundial de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosmético chegou a US\$ 240 bilhões em 2004, sendo provavelmente 10% desde valor o consumo de matérias-primas. O valor deste mercado mostra claramente que os produtos naturais da Amazônia têm uma oportunidade única neste contexto, visto que a demanda de novos óleos essenciais para o mercado de perfumaria é crescente, principalmente aqueles oriundos da Amazônia e da Mata Atlântica. Infelizmente, a baixa qualidade das matérias-primas originadas na região aliada a fatores como suprimento inadequado, prazos, e falta de controle de qualidade, liquidam a competitividade da região na busca de novos mercados.

3.3. Estudo Etnobotânico de *Lippia alba*

3.3.1. Aspectos Botânicos - Classificação Taxonômica

A espécie *Lippia alba* apresenta a seguinte classificação taxonômica mostrada na tabela abaixo.

Tabela 02. Classificação taxonômica da espécie *Lippia alba*

CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA	
FILO	Magnoliophyta (Angiosperma)
CLASSE	Magnoliopsida (Dicotiledônea)
SUBCLASSE	Asteridae
ORDEM	Lamiales
FAMÍLIA	Verbenaceae
GÊNERO	<i>Lippia</i>
ESPÉCIE	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Brown

Fonte: BARBOSA et al., (2006); MENDES et al., (2010).

3.3.2. Família Verbenaceae

A família Verbenaceae envolve aproximadamente 36 gêneros e cerca de 1000 espécies de distribuição pantropical, sendo que no Brasil ocorrem 17 gêneros e 250 espécies com potencial econômico amplamente explorado (LORENZI; MATOS, 2002; SOUZA & LORENZI, 2005). Com maior diversidade nos neotrópicos e poucos grupos na Europa, Ásia, África e Madagascar (ATKINS, 2004). Algumas espécies proporcionam climáticas extremas, como pioneiras que ocorrem a partir do trópico úmido ao subárido, e áreas de alta latitude com verões quentes (SANDERS, 2001).

Segundo GONZÁLES (2006), essa família é diferenciada por ervas, arbustos, árvores ou trepadeiras lenhosas, com ramos regulares ou serreadas. As espécies têm folhas simples, opostas e verticiladas, margens inteiras ou serreadas. Inflorescências racemosas ou cimosas, cabeças, tirso, espigas ou flores solitárias, ocasionalmente envolvidas por folhas. Flores leves e evidentemente zigomórficas; bissexuadas ou unissexuadas, cálice tubular e apresenta 5 lobos persistentes, às vezes acrescido de frutos; a corola apresenta quatro a cinco logos, às vezes bilabiada; androceu com dois a cinco estames, anteras dorsadas, às vezes presente dois estaminódios (*Stachytarpheta*) cerca da metade do tubo da corola; gineceu sincárpico, ovário inteiro e com quatro lóculos, dois carpelos (quatro aparências), placentação axilar, um óvulo por lóculo. O fruto é carnoso e provido de núcleo ou múltiplo decomponível em frutos simples com duas a quatro sementes e raramente a cápsula se abre em duas partes.

Segundo STASHENKO et al. (2003), a família Verbenaceae proporciona enorme potencial em diversas indústrias, tais como a têxtil, de alimentos, farmacêutica, cosmética e de perfumes.

Apresenta como constituintes químicos: compostos fenólicos, óleos voláteis, iridóides, triterpenos, saponinas, taninos e quinonas (TREASE; EVANS, 1996; HEGNAUER, 1990).

Determinadas espécies dessa família são utilizadas como plantas ornamentais, como por exemplo: *Petrea subserrata* (viuvinha) e *Lantana camara* (chumbinho). Outras espécies são utilizadas pela população como plantas medicinais, na forma de infusão, por exemplo, *Lippia alba* (erva-cidreira), *Stachytarpheta cayennensis* (jervão) e outras (RIBEIRO, et al., 1999).

3.3.3. Gênero *Lippia*

O gênero *Lippia* abrange cerca de 200 espécies de ervas, arbustos e árvores pequenas. Espécies deste gênero estão distribuídas por todos os países da América do Sul e Central e pela África tropical e são comumente empregadas no tratamento de doenças respiratórias, segundo alguns autores, devido ao fato de serem ricas em óleo essencial (PASCUAL et al., 2001; MENDES et al., 2010).

Sendo a maior parte no Brasil, México, Paraguai e na Argentina, com poucas espécies endêmicas na África. O Brasil apresenta a maior diversidade em espécies descritas do gênero *Lippia*, aproximadamente 111 espécies, sendo principalmente localizadas na Cadeia do Espinhaço, em Minas Gerais e na Chapada da Diamantina, na Bahia (PIMENTA et al., 2007).

Segundo TRONCOSO (1974), o gênero *Lippia* pode ser caracterizado por apresentar plantas arbustivas ou subarbustivas, com folhas decussadas, geralmente com indumento glandular, florescências parciais capituliformes ou espiciformes, congestas, axilares, brácteas membranáceas ou cartáceas, verdes ou coloridas, amarelas, róseas ou vináceas, ultrapassando ou não o comprimento das flores; flores sésseis, cálice comprimido, alado, induplicado, membranáceo, inconspícuo, persistente no fruto; corola hipocraterimorfa, alva, rósea, magenta, lilás ou amarelas, tubo reto ou curvo, limbo de quatro a cinco lobado, lábio superior ou adaxial lobado, lábio inferior ou abaxial único, dois lobos laterais; quatro estames; ovário monocarpelar, bilocular, ovulado e estigma lateral. Possui fruto dividido na maturidade em dois mericarpos.

Na maioria das vezes as partes das plantas que são utilizadas são as folhas, raízes, partes aéreas e flores (PASCUAL et al., 2001b; PINTO et al., 2006). Estas são comumente preparadas como infusão ou decocção e administradas oralmente (PASCUAL et al., 2001b).

Além das propriedades medicinais, algumas espécies como *Lippia multiflora*, *Lippia graveolens* Kunth e *Lippia sidoides* têm importante papel na indústria alimentícia, devido à sua capacidade antioxidante e antimicrobiana, pois beneficiam a inocuidade e a estabilidade dos alimentos, como também resguardam contra alterações lipídicas (ARCILA-LOZANO et al., 2004).

Outras espécies podem ser de grande importância para a proteção do solo evitando o processo de erosão em comunidades agregadas com afloramentos rochosos. Na Venezuela, por exemplo, *Lippia origanoides* Kunth pode ser utilizada como opção de reflorestamento de áreas afetadas pela indústria mineradora de Ferro, uma vez que está adaptada a solos extremamente ácidos e com baixa concentração de matéria orgânica (GUEVARA et al., 1992).

O gênero possui ampla importância econômica devido aos diferentes usos dos óleos essenciais, sendo muitas espécies medicinais (SALIMENA, 2002). A espécie *Lippia sidoides* Cham, por exemplo, apresenta diversas propriedades medicinais, como ação antimicrobiana, antiinflamatória, antihelmíntica, larvicida e cicatrizante (PASCUAL et al., 2001b; CARVALHO et al., 2003; CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2007). Os constituintes do óleo essencial de *Lippia multiflora* Moldenke possuem atividade analgésica e antipirética (ABENA et al., 2003). O extrato etanólico de *Lippia dulcis* Trevir. comprovou atividade antiinflamatória nos diversos modelos animais estudados por PÉREZ et al. (2005). A espécie *Lippia alba* sugerida para o presente estudo possui constituintes químicos com ação sedativa, antiespasmódica, estomáquica (GOMES et al., 1993), dentre outros.

Algumas espécies de *Lippia* demonstraram atividade antiviral, antimalárica e citostática. Além disso, as folhas da maioria destas espécies são utilizadas como tempero para as preparações alimentícias. Vale ressaltar a importância da espécie *Lippia dulcis* Trev, no qual seu principal componente é mais de 1000 vezes mais doce que a sacarose (PASCUAL, et al., 2001).

Os fundamentais constituintes químicos encontrados nos óleos essenciais das espécies deste gênero são: limoneno, β -cariofileno, γ -terpineno, *p*-cimeno, cânfora, linalol, α -pineno e timol. Dentre os componentes não-voláteis, foram registrados flavonóides, naftoquinonas, iridóides, alcalóides, triterpenos e saponinas (PASCUAL et al., 2001a).

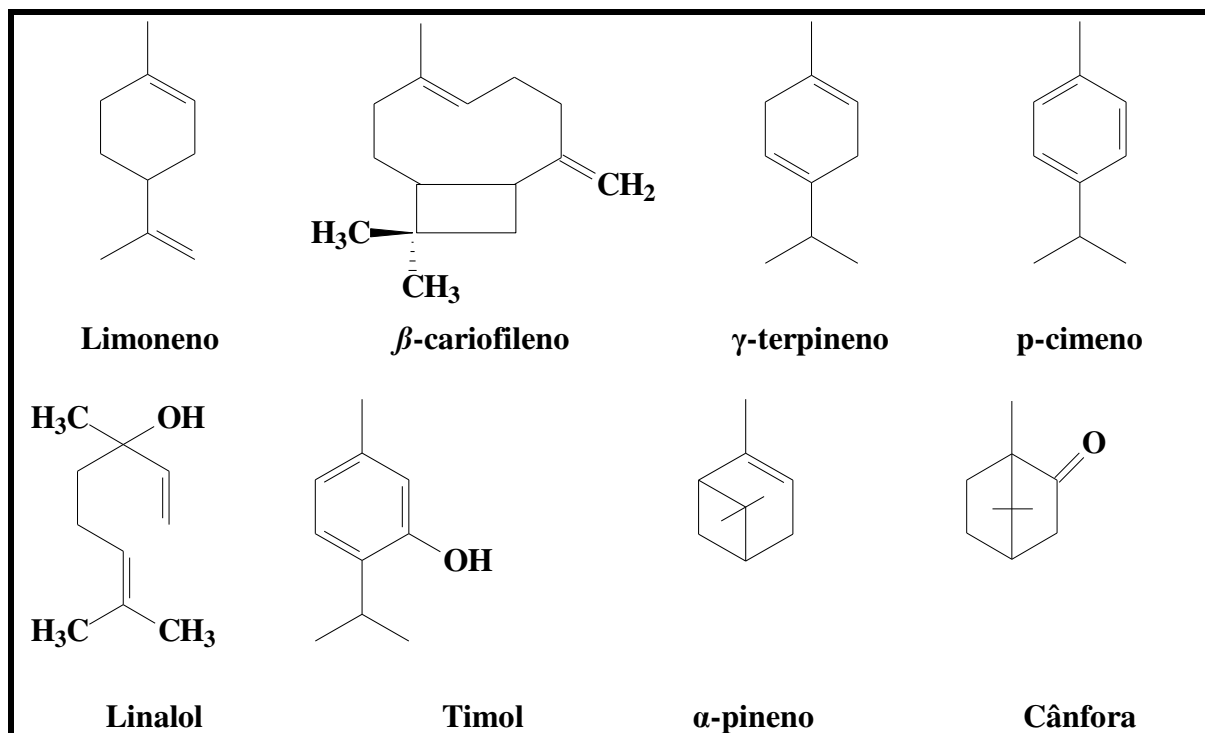


Tabela 03. Constituintes químicos encontrados nos óleos essenciais das espécies do gênero *Lippia*

No Brasil, diversos trabalhos foram realizados, principalmente com *Lippia alba* e *Lippia sidoides* (PASCUAL et al., 2001a; CARVALHO et al., 2003; CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2007; NOGUEIRA et al., 2007; BADILLA et al., 2007). No entanto, várias espécies ainda não foram estudadas, o que demonstra o enorme potencial farmacológico para o isolamento de novos princípios ativos (PASCUAL et al., 2001b).

3.3.3.1. Atividades biológicas do gênero *Lippia*

As espécies desse gênero se diferenciam por possuir notáveis atividades biológicas comprovadas cientificamente, dentre estas, a mais registrada é a atividade antimicrobiana, a qual está associada a sua constituição química, que na grande maioria é rica em constituintes de natureza fenólica (LEMOS et al., 1990). A Tabela 03 mostra as publicações referentes às atividades biológicas relacionadas ao gênero *Lippia* no período entre 1981 a 2011. Para este fim, foi alcançada uma busca dos artigos através do portal de periódicos da CAPES, bem como em bancos de dados: Pubmed, Scielo e Science Direct. Foram empregados os descritores *Lippia*, atividade biológica e *biological activities*.

Tabela 04. Atividades biológicas de espécies de *Lippia* no período entre 1981 a 2011.

Atividade biológica	Espécies	Referência
Acaricida	<i>L. sidoides</i> Cham.	Cavalcanti et al., 2010
Alelopática	<i>L. sidoides</i> Cham.	Alves et al., 2004
Anestésica em peixes	<i>L. alba</i> (Mill) N.E.Brown <i>L. sidoides</i> Cham., <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown, <i>L. dulcis</i> Trevir,	Cunha et al., 2010 Lemos et al., 1990; Cáceres et al., 1991; Dimayuga e Keer Garcia, 1991;
Antibacteriana	<i>L. formosa</i> T. S. Brandegee, <i>L. gracilis</i> H.B.K., <i>L. grandifolia</i> Hochst., <i>L. javanica</i> (N.L. Burm.) Spreng, <i>L. microphylla</i> Cham., <i>L. nodiflora</i> (L.) Michx., <i>L. palmeri</i> S. Wats. var. <i>palmeri</i> , <i>L. ukambensis</i> Vatke, <i>L. graveolens</i> H.B.K., <i>L. origanoides</i> H.B.K, <i>L. chevalieri</i> Moldenke, <i>L. triphylla</i> (L'Her) O. Kuntze, <i>L. wilmsii</i> H. H. W. Pearson; <i>L. gracilis</i> H.B.K.; <i>L. multiflora</i> Moldenke	Lemos et al., 1992; Kunle et al., 2003; Bassole et al., 2003; Manenzhe et al., 2004; Oskay et al., 2005; Pessoa et al., 2005.; Botelho et al., 2007; Oliveira et al., 2007; Mevy et al., 2007; Sánchez et al., 2010; Shikanga et al., 2010; Reis et al., 2011

Anticonvulsivante	<i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown	Viana et al., 2000
Antidiarréica	<i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown	Heinrich et al., 1992
Antiespasmódica	<i>L. sidoides</i> Cham., <i>L. grata</i> Schauer, <i>L. chamissonis</i> D. Dietr., <i>L. dulcis</i> Trev.	Souza Brito e Souza Brito, 1993; Görnemann et al., 2008
Antifúngica	<i>L. sidoides</i> Cham., <i>L. palmeri</i> S. Wats, <i>L. multiflora</i> Moldenke, <i>L. rugosa</i> A. Chev., <i>L. scaberrima</i> Sond., <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown, <i>L. rehmannii</i> H. Pearson	Duarte et al., 2005; Fontenelle et al., 2007; Tatsadjieu et al., 2009; Regnier et al., 2008, 2010; Shukla et al., 2009; Linde et al., 2010
Anti-helmíntica	<i>L. sidoides</i> Cham	Camurça-Vasconcelos et al., 2007, 2008
Anti-hipertensiva	<i>L. sidoides</i> Cham., <i>L. multiflora</i> Moldenke, <i>L. chamissonis</i> D. Dietr. <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown, <i>L. geminata</i> H.B.K, <i>L. citriodora</i> (Ort.) H.B.K,	Pham Huu Chanh et al., 1988; Souza Brito e Souza Brito, 1993
Antiinflamatória/ Analgésica	<i>L. gracillis</i> Schauer, <i>L. sidoides</i> Cham., <i>L. dulcis</i> Trevir, <i>L. multiflora</i> Moldenke	Slowing Barillas, 1992; Abena et al., 2003; Girão et al., 2003; Pérez et al., 2005; Monteiro et al., 2007; Mendes et al., 2010; Guilhon et al., 2011

Antimalárica	<i>L. chevalieri</i> Moldenke, <i>L. javanica</i> (N.L. Burm.) Spreng.	Gasquet et al., 1993; Valentin et al., 1995; Mallie e Bastide, 1995; Clarkson et al., 2004
Antimutagênica	<i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown <i>L. nodiflora</i> Mich., <i>L. graveolens</i> H.B.K., <i>L. berlandieri</i> v. Schauer, <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown, <i>L. sidoides</i> Cham., <i>L. multiflora</i> Moldenke; <i>L. microphylla</i> Cham., <i>L. javanica</i> (N.L. Burm.) Spreng, <i>L. wilmsii</i> H.H.W Pearson, <i>L. schomburgkiana</i> Schauer; <i>L. grandis</i> Schauer	Ramos et al., 2003 Stashenko et al., 2004; David et al.; 2007; Rocha-Guzmán et al., 2007; Silva et al., 2009; Almeida et al., 2010a; Ashokkumar et al., 2010; Olivero-Verbel et al., 2010; Sánchez et al., 2010, Shikanga et al., 2010; Arthur et al., 2011; Damasceno et al., 2011
Antioxidante		
Antiulcerogênica	<i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown <i>L. multiflora</i> Moldenke,	Pascual et al., 2001b Abad et al., 1999; Andrighetti-Frohner et al., 2005;
Antiviral	<i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown, <i>L. citriodora</i> (Ort.) H.B.K.	Ocazonez et al., 2010
Cardioestimulante	<i>L. sidoides</i> Cham.	Gilbert et al., 2005

<p>Citotóxica</p> <p>Conservante de alimentos</p> <p>Escabicida</p>	<p><i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown</p> <p><i>L. berlandieri</i> Schauer</p> <p><i>L. multiflora</i> Moldenke</p>	<p>Costa et al., 2004</p> <p>Sosa et al., 2010</p> <p>Oladimeji et al., 2005</p>
<p>Gastroprotetora</p>	<p><i>L. sidoides</i> Cham.</p>	<p>Monteiro et al., 2007</p>
<p>Larvicida/ repelente</p>	<p><i>L. ukambensis</i> Vatke,</p> <p><i>L. wilmsii</i> H. H. W. Pearson, <i>L. somalensis</i> Vatke,</p> <p><i>L. javanica</i> (N.L. Burm.) Spreng.,</p> <p><i>L. grandifolia</i> Hochst.,</p> <p><i>L. dauensis</i> (Chiov.) Chiov., <i>L. gracillis</i> H.B.K.,</p> <p><i>L. sidoides</i> Cham.</p>	<p>Mwangi et al., 1992;</p> <p>Govere et al., 2000;</p> <p>Carvalho et al., 2003;</p> <p>Costa et al., 2005;</p> <p>Silva et al., 2008</p>
<p>Leishmanicida</p>	<p><i>L. sidoides</i> Cham.</p>	<p>Medeiros et al., 2011</p>
<p>Moduladora da atividade de antibióticos</p>	<p><i>L. sidoides</i> Cham.</p>	<p>Oliveira et al., 2006</p>
<p>Moluscicida</p>	<p><i>L. sidoides</i> Cham.,</p> <p><i>L. aristata</i> Schauer,</p> <p><i>L. gracillis</i> H.B.K.</p>	<p>Craveiro et al., 1981;</p> <p>Teles et al., 2010</p>
<p>Neuroléptica</p>	<p><i>L. microphylla</i> Cham.</p>	<p>Omena, 2007</p>
<p>Preventiva da reabsorção do osso alveolar</p>	<p><i>L. sidoides</i> Cham.</p>	<p>Botelho et al., 2007</p>

<p>Sedativa</p> <p>Tóxica frente à <i>Artemia salina</i> ou <i>A. franciscana</i></p>	<p><i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown <i>L. microphylla</i> Cham., <i>L. gracillis</i> Schauer, <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown, <i>L. schomburgkiana</i> Schauer, <i>L. multiflora</i> Moldenke, <i>L. grandis</i> Schauer</p>	<p>Vale et al., 1999 Ajaiyeoba et al., 2006; David et al., 2007; Silva et al., 2009; Teles et al., 2010; Olivero-Verbel et al., 2010; Damasceno et al., 2011</p>
---	--	--

3.3.4. Espécie *Lippia alba*

3.3.4.1. Sinonímias científicas

Lippia alba (Mill.) N.E. Br. ex Britt. & P. Wilson é uma espécie que pertence à família Verbenaceae, sinônimos *Lippia geniculata* H.B.K., *Lantana alba* Mill., *Lantana lipiodes* Hook e Am, *Phyla germinata* H.B.K., *Lippia havanensis* Jurez., *Lantana canescens* Hort., *Lantana lippoides* Hook & Arn., *L. glabiflora* Kuntze, *L. mollissima* Desf., *L. asperifolia* A. Rich., *L. citrada* Cham., *Verbena globiflora* L'Hertz, *V. lippoides* Hook & Arn., *Zapania globiflora* (L'Her) Wild e *Z. Odorata* Pers. Nomeada comumente como erva cidreira, melissa (Brasil), pronto alivio (Colômbia), juanilama (Costa Rica), salvia morada (Argentina, Uruguai) Oaxaca verbana (México), bushy lippia (USA) (UNCTAD, 2005).

É uma importante planta medicinal, empregada frequentemente como sedativa, antidepressiva e analgésica. O óleo essencial de *Lippia alba* tem múltiplas aplicações como antiespasmódico, mal-estar estomacal, anti-infeccioso e analgésico devido à variabilidade fitoquímica (UNCTAD, 2005; HENNEBELLE, et al., 2006).

3.3.4.2. Nomes Vulgares no Brasil

No Brasil, a espécie *Lippia alba* é referida por vários autores com diversos nomes populares: chá-da-febre, chá-de-estrada, chá-de-frade, chá-de-pedestre, chá-de-tabuleiro, chá-do-Rio Grande do Sul, cidró, salva-brava, erva-cidreira-do-campo, cidrila, erva-cidreira-de-arbusto, alecrim-selvagem, cidreira-brava, falsa-melissa, erva-cidreira-brasileira, erva-cidreira-do-campo, cidreira-carmelitana, salva-do-Brasil, alecrim-do-campo, sálvia, alecrim, alecrim-do-mato, camará, capitão-do-mato, cidrão, cidreira, capim-cidreira, cidreira-crespa, cidreira-falsa, cidreira-melissa, erva-cidreira, salva-limão, sálvia-da-gripe, cidreira-de-folha (MING, 1992; CORRÊA JUNIOR et al., 1994; PEREIRA PINTO et al., 2000; LORENZI, 2002).

3.3.4.3. Descrição Botânica

BURKART (1979) apresentou a espécie *Lippia alba* como um arbusto aromático rizomatoso, de 1-1,5 m de altura, muito ramoso, de ramos delgados, flexíveis, eretos ou arqueados, às vezes decumbentes a arraizantes, de entrenós em geral largos.



Figura 08. Características das folhas da *Lippia alba*

As folhas são opostas ou alternadas, ovadas ou ovado-oblongas, de 2-6 cm de comprimento por 1,2-4,5 cm de largura, cuneadas em pecíolo curto, conspícuas e regularmente serreadas, rugosas, sub-triplinérvias, hirtó-ásperas na face adaxial, velutino-tomentosas ou vilosas e resinosas-pontuadas na face abaxial, esta, reticulada-venosa e com nervuras marcadamente proeminentes.



Figura 09: Detalhe da *Lippia alba*, demonstrando a inserção de folhas e flores rosáceas

As inflorescências em capítulos axilares, 1 ou, mais raramente, 2 por axila, pubescente, globosos (invólucro de cerca de 8 mm de diâmetro), cilíndricos até 2,5 cm de comprimento, brevemente pedunculados. As flores são violáceas, com face amarela e branca; brácteas

imbricadas, pluriseriadas, ovadas, de 5 a 6 mm de comprimento, largamente acuminadas, sericeo-pubescentes e ciliadas. O cálice é bipartido, de 1,5 a 1,7 mm de comprimento, pubescentes. A corola marcadamente zigomorfa, de lábio inferior notavelmente desenvolvido, com o lóbulo médio maior e tubo ensanchado na metade superior, pubescente exteriormente. Estames insertos na metade superior do tubo corolino, inclusos. O ovário é globoso, estilete curto (1,8 mm de comprimento), estigma lateral. O fruto esquizocárpico subgloboso a obovoide, de 2,8-3,0 mm de diâmetro, coberto pelo cáliceacrescente (GOMES et al., 1993).

As flores de *Lippia alba* possuem quatro pétalas unidas de forma tubular sendo a primeira mais alargada, são zigomorfas, hermafroditas, androceu com quatro estames didínamos soldados na corola, gineceu sincárpico medindo 1,5 mm de comprimento (MUNOZ et al., 2007). O ovário é súpero com nectário basal na forma de anel e dois carpelos (SCHOCKEN, 2007). Quando a flor está totalmente aberta mede em torno de 6 a 7 mm de comprimento e 3 a 4 mm de largura (MUNOZ et al., 2007).



Figura 10. Detalhes botânicos da espécie *Lippia alba* (PLANTAS, 2000)

Lippia alba é considerada como sujeita a grandes variações morfológicas, anatômicas e fitoquímicas (CORRÊA, 1992a; MATOS, 1996). Entretanto estas variações não ocorrem, necessariamente, de modo simultâneo. Por exemplo, variações fitoquímicas podem ocorrer entre amostras de diferentes localidades, sem que haja mudanças morfológicas significativas que sugiram outra espécie ou variedade.

O estudo anatômico da lâmina foliar revelou folhas completamente desenvolvidas provenientes do quarto nó. A folha é anfiestomática e pilosa. Frontalmente as células epidérmicas são irregulares e de paredes anticlinais pontuadas. Células com paredes anticlinais delgadas e curvas compõem a epiderme adaxial, enquanto que a abaxial possui células com paredes levemente espessadas e sinuosas. Os estômatos podem ser paracítico, diacítico e anomocítico. Estão presentes tricomas tectores, bem como secretores. A ressalva do corte transversal denota que as células epidérmicas da face adaxial são maiores e possuem cutícula e estratos cuticulares mais espessados do que as da abaxial. O mesófilo é representado pelo parênquima paliçádico e lacunoso. A nervura central é proeminente em ambas as faces e o sistema vascular colateral apresenta-se na forma de um arco central com feixes vasculares menores voltados à face adaxial (GOMES; MIGUEL; MOREIRA, 1990).

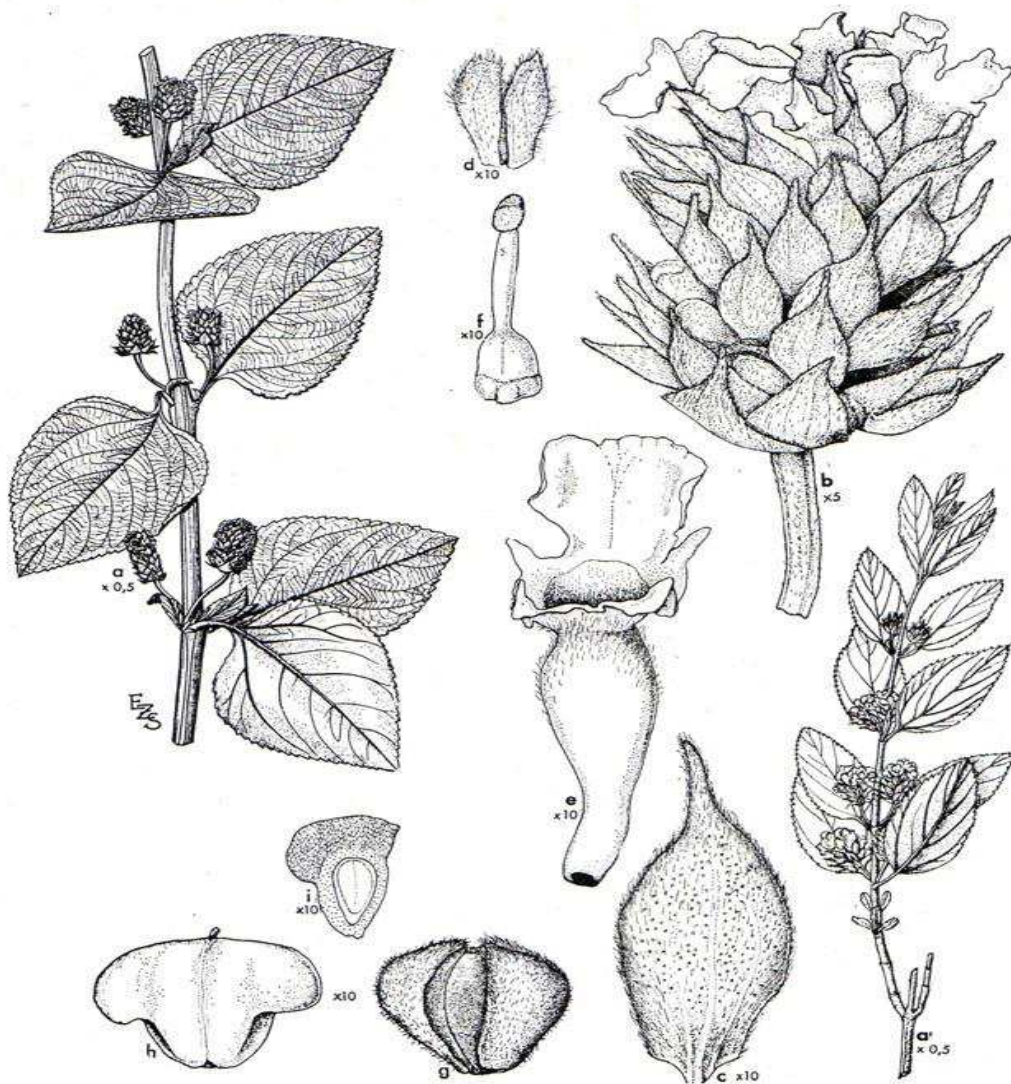


Figura 11. *Lippia alba* (Miller) N.E. Brown: a, a', ramos floríferas; b, inflorescência; c, bráctea; d, cálice; e, corola; f, gineceu; g, cálice frutífero; h, fruto; i, corte longitudinal de um mericarpo.

Tem na literatura a descrição de uma variedade de *Lippia alba* chamada *carterae* Moldenke, cuja diferença da forma típica da espécie são as flores amarelo-claro e o perfil fitoquímico (TUCKER; MACIARELLO, 1999). CORRÊA (1992a, 1992b) garante que a diversidade fenotípica encontrada nesta espécie pode ser resultante da adaptação pelas plantas às condições ambientais predominantes na região de onde elas procedem.

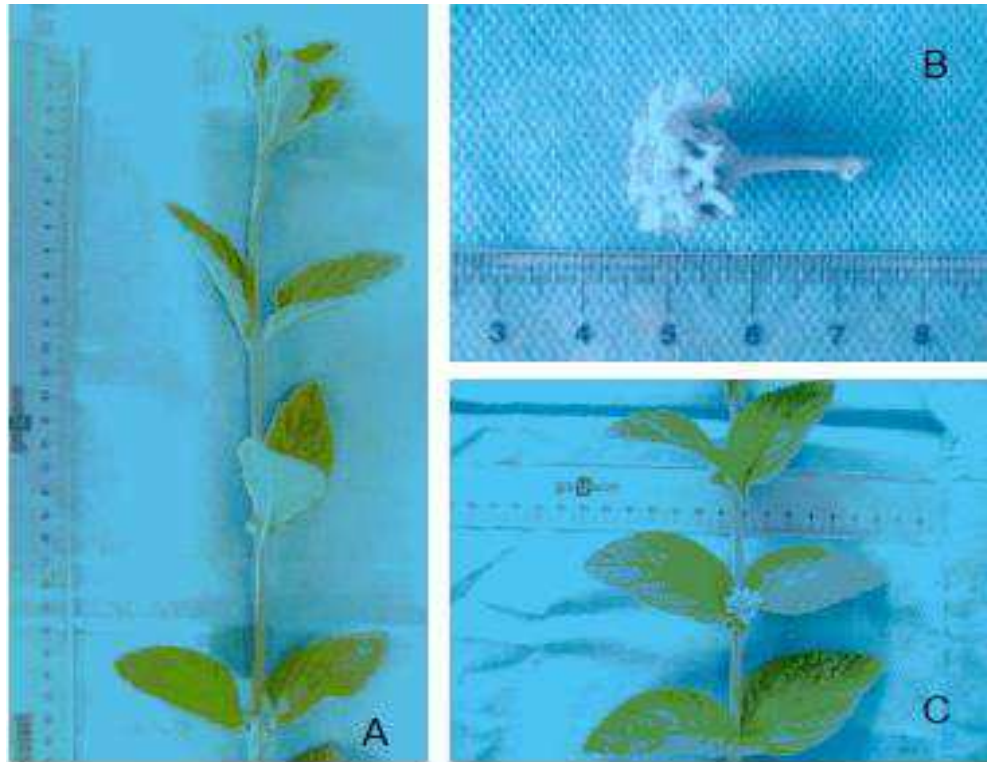


Figura 12. *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britt. & P. Wilson. a) Ramo da planta cultivada na estação experimental do Canguiri, b) Inflorescência capitada e c) Disposição oposto-decussada das folhas.

3.3.4.4. Local de armazenamento do óleo essencial na planta

O óleo essencial da espécie está contido em tricomas glandulares peltados (presentes na epiderme foliar) e nos parênquimas paliádico e lacunoso (BARBOSA, et al., 2006). Segundo COMBRICK et al. (2007), a maior diversidade de tricomas acontece próximo aos vasos condutores.

Lippia alba proporciona três tipos de tricomas glandulares. O primeiro tipo apresenta uma célula basal, um pedúnculo alongado e uma porção capitada bicelular (Figura 13a). O segundo é composto por uma célula basal, uma célula intermediária e uma porção capitada bicelular (Figura 13b) e o terceiro tipo é composto por uma célula basal estreita e uma porção capitada globosa (Figura 13c) (SANTOS, et al., 2004).

A distribuição e a estrutura dos tricomas sobre as superfícies das plantas cooperam para o controle da transpiração e temperatura foliar, além disso, a densidade de tricomas e os compostos fenólicos nestas estruturas proporcionais a proteção dos órgãos contra os raios UV-B (COMBRINCK, et al., 2007).

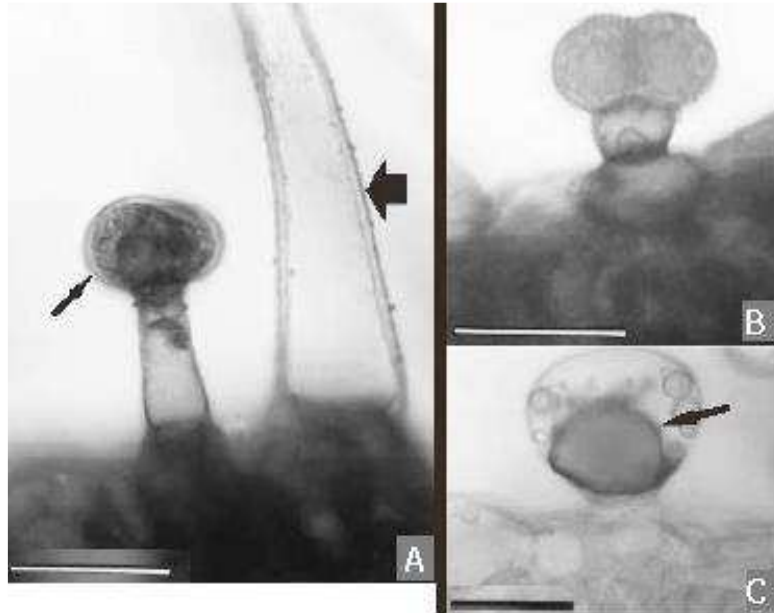


Figura 13. Tricomas glandulares de *Lippia alba*. a) Tricoma com pedúnculo alongado e porção capitada bicelular (seta estreita) e tricoma tector (seta larga 30 µM). b) Tricoma com uma célula basal, uma célula intermediária e porção capitada bicelular. c) Tricoma glandular com gotas de lipídios (seta) (SANTOS, et al., 2004).

3.3.4.5. Usos populares

O uso da espécie *Lippia alba* na medicina popular é bastante ampla. Uma extensa lista de usos é encontrada na literatura. As partes da planta utilizadas são as folhas, as quais podem ser utilizadas de diversas maneiras: na forma de chá (CORRÊA, 1992; GUPTA, 1995), compressas, macerados (CORRÊA, 1992); extrato alcoólico (GUPTA, 1995); xarope (KLÜEGER et al., 1996; KLÜEGER et al., 1992); decocção (OLIVEIRA et al., 2006) e tintura (GOMES et al., 1993). O uso mais frequente é interno, via oral, sendo também citada a inalação ou na forma de banho (CORRÊA, 1992; KLÜEGER et al., 1996).

Lippia alba é utilizada no tratamento de problemas gastrointestinais (AGRA; BARBOSA FILHO, 1990; VALE et al., 1999; PASCUAL et al., 2001), contra gastrite e como carminativa (HEINRICH; RIMPLER; BARRERA, 1992). É utilizada ainda como analgésico, antipirético, antiinflamatório (VALE et al., 1999), como espasmolítico, febrífugo, sudorífico, antisséptico (GUPTA, 1995), em doenças respiratórias (CÁCERES et al., 1991), destacando a

sua sedativa (VALE et al., 1999; OLIVEIRA et al., 2006). Externamente, esta espécie é utilizada para o tratamento de doenças cutâneas, queimaduras, ferimentos e úlceras (GIRÓN et al., 1991). As raízes são usadas no Nordeste em afecções hepáticas e como aperitivo (CORRÊA, 1992).

Tabela 05. Usos populares da espécie *Lippia alba*

Uso Popular	Referências
Sedativa, calmante, relaxante, ansiolítica, hipnótica	DI STASI et al., 1989; GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; CORRÊA, 1992a; MING, 1992, 1996; GOMES et al., 1993; AGRA et al., 1994; GRUPTA, 1995; PERU, 1995; KLÜEGER et al., 1996; KLÜEGER et al., 1997; GONÇALVEZ et al., 1998; SANTOS et al., 1998; VALE, MATOS e VIANA, 1998; PLAMED .exe, 1999.
Antiespasmódica	GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; CORRÊA, 1992a; MING, 1992, 1996; GOMES et al., 1993; GUPTA, 1995; PERU, 1995; KLÜEGER et al., 1996; KLÜEGER et al., 1997; GONÇALVEZ, et al., 1998; SANTOS et al., 1998; PLAMED .exe, 1999.
Distúrbios gástricos ou intestinais, estomáquica, antidiarreica, dispepsia, estomatite, flatulência, náuseas, antiemética, em colites.	MATOS, RIEDEL e QUEIROZ, 1982; DI STASI et al., 1989; AGRA e BARBOSA FILHO, 1990; GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; CORRÊA, 1992a; GOMES et al., 1993; AGRA et al., 1994; GRUPTA, 1995; PERU, 1995; MING, 1996; KLÜEGER et al., 1997; DINIZ et al., 1998; VALE, MATOS e VIANA, 1998; ZOGHBI et al., 1998; PLAMED.exe, 1999.
Anticatarral, hemorróidas	CORRÊA, 1992a; GRUPATA, 1995; PLAMED.exe, 1999.
Antigripal, em resfriados	DI STASI et al., 1989; CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; KLÜEGER et al., 1996; KLÜEGER et al., 1997; GONÇALVEZ et al., 1998; PLAMED.exe, 1999
Laringites	PERU, 1995; GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999.
Antitussígeno, expectorante, anticatarral, peitoral, estimulante respiratório	MATOS, RIEDEL e QUEIROZ, 1982; DI STASI et al., 1989; CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; KLÜEGER et al., 1996; GONÇALVEZ et al., 1998; GONÇALVES e MARTINS, 1998; PLAMED.exe, 1999.
Antiasmática	GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999.
Dispnéias	MATOS, RIEDEL e QUEIROZ, 1982.
Sudorífica	CORRÊA, 1992a; AGRA et al., 1994; GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999
Antitérmico	CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; PERU, 1995
Analgésica, em cefaléia	PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999

Dores Musculares	GUPTA; 1995
Dor de Dente	CORRÊA, 1992 ^a
Emenagoga	CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999
Recuperação pós-parto	GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999
Antirreumática, em artrite	CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999
Anti-hipertensiva	GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999
Diabetes	GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999
Taquicardia (palpitações)	CORRÊA, 1992a; GONÇALVEZ et al., 1998
Intoxicações	DI STASI et al., 1989; PLAMED.exe, 1999
Afecções da pele e mucosa, anti-séptica, doenças venéreas	GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999
Adstringente	GUPTA, 1995;
Estimulante	CORRÊA, 1992 ^a

3.3.4.6. Distribuição

Lippia alba distribui-se desde o México até a Argentina, passando por Cuba, Brasil, Uruguai e Paraguai, com grande plasticidade fenotípica e adaptação em diferentes condições ambientais (PALÁCIO-LOPEZ; RODRIGUEZ-LOPÉZ, 2007). Ela é achada de forma abundante entre o Sul dos Estados Unidos (Flórida) e Norte da Argentina, sendo presente também em países do oriente como Índia e Austrália (HENNEBELLE et al., 2008; AQUINO et al., 2010). Devido às alterações morfológicas e fisiológicas apresenta tolerância à seca, podendo suportar de 4 a 6 meses sem chuva (DIAZ; PACHECO, 2000; ARAMBARRI et al., 2006).

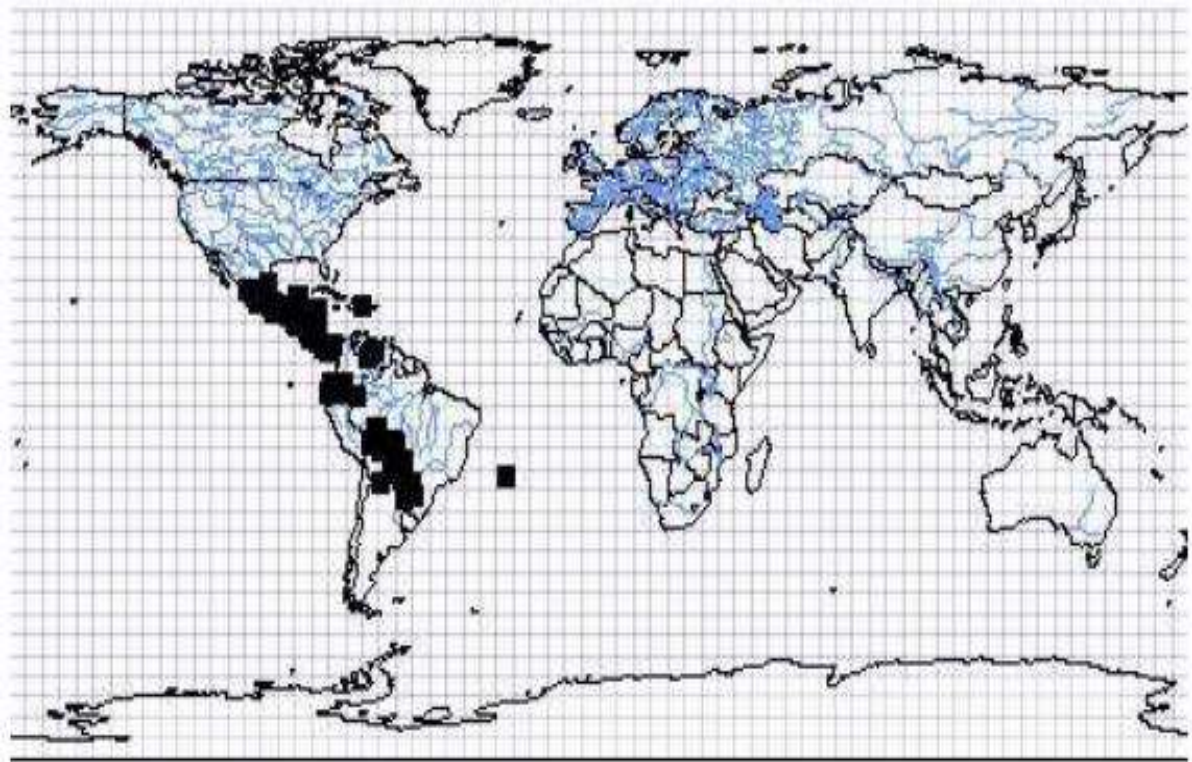


Figura 14. Distribuição geográfica de *Lippia alba* (MISSOURI, 2006)

A espécie desenvolve com temperatura média de 24°C, umidade relativa de 75%, precipitação média anual de 1.056 mm, em áreas com duas estações definidas (seca e chuvosa) (RUEDA et al., 2007) e com altitudes de 0 até 1.800m (CELIS, 2007), podendo se desenvolver em solos de pH de 4,4 a 7,9 (SANTOS; INNECO, 2004; ANTONILEZ-DELGADO; RODRIGUEZ-LOPÉZ,2008). Apresenta bom desenvolvimento em solos bem e mal drenados (VIT et al., 2003).

3.3.4.7. Aspectos químicos

Os constituintes químicos de *Lippia alba* se distribuem em óleos essenciais, iridóides e triagem fotoquímicas. Os óleos essenciais, em monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropanóides, derivados do acetato e outros. Todos esses grupos de substâncias foram relacionados por SOARES (2001), Tabela 06, demonstrando a riqueza química dessa planta, aspecto esse já mencionado por LORENZI & MATOS (2002).

3.3.4.8. Óleo essencial em *Lippia alba*

Em consequência da variabilidade de óleo essencial apresentado pela *Lippia alba*, realizou-se identificação dos quimiotipos nas diversas regiões do Brasil e também em outros países.

3.3.4.8.1. Pesquisa no Brasil

CRAVEIRO (1982), em experimentos com plantas do nordeste do Brasil, identificou as substâncias β -cariofileno, *p*-cimeno e *g*-terpineno.

MATOS (1996a), analisando dois tipos de erva-cidreira procedente do Horto de Plantas Medicinais da Universidade Federal do Ceará, identificaram três tipos de quimiotipos: o Tipo I, caracterizado por teores elevados de mirceno (10,54%) e citral que é formado por neral (23,21%) e geranial (31,92%); o Tipo II, com teores elevados de limoneno (12,06%) e citral, composto de neral (27,33%) e geranial (35,63%); e o Tipo III, com teores significativos de limoneno (23,18%) e carvona (54,69%).

Em material recolhido na cidade de Belém/PA, por ZOGHBI et al., (1998) foram identificadas plantas com os seguintes constituintes: mirceno (46,10%), gama-terpineno (8,00%), α -guaieño (5,90%), α -bulneseno (5,60%), α -pineno (6,00%) e linalol (0,80%).

SANTOS-MENDES (2001) apud EHLERT (2003), estudando oito formas botânicas de *Lippia alba*, plantadas no município de São Manoel/SP, constatou grandes variações no rendimento de óleo essencial e na composição química, onde foram identificados os seguintes quimiotipos: 1º - linalol e 1,8 cineol; 2º - cânfora, óxido de cariofileno, *p*-cimeneno, linalol e canfeno; 3º - citral; e 4º - limoneno, germacreno e carvona.

TAVARES et al. (2005) avaliando o óleo essencial de folhas de três quimiotipos de *Lippia alba* cultivadas, identificou teores de linalol 73,99% na fase vegetativa e 60,05% na floração.

3.3.4.8.2. Pesquisa em outros países

Em Cuba, ALEA et al., (1996), identificaram 43 compostos, agrupados em 22 hidrocarbonetos terpênicos, sendo destaques β -guaieño (9,84%), limoneno (5,76%), β -bourboneno (3,01%), β -elemeno (3,02%), 21 constituintes oxigenados sendo carvona (40,00%), piperitenona (8,26%), piperitona (3,62%), linalol (1,34%) e borneol (1,31%).

BAHL et al. (2002) aferindo três acessos de *Lippia alba* na Índia, notaram que semelhanças de morfologia e hábito de crescimento, não significam semelhanças na composição e no rendimento em óleo essencial. Duas variedades muito semelhantes morfologicamente, *Kavach* e *Bhurakshak*, apresentaram balanço e composições diversas no óleo essencial. A variedade *Kavach* destacou-se pelo teor de linalol (65,00%) e a *Bhurakshak*, além do linalol (42,30%) exibiu neral (12,90%) e geranial (14,30%), produzindo uma fragrância com qualidade para uso imediato em perfumaria.

No Uruguai, segundo LORENZO et al. (2001), foram identificados 27 componentes no óleo essencial de um acesso de *Lippia alba*. O principal componente foi o linalol (55,00%) com uma pureza de 99,00%.

SENATORE & RIGANO (2001) avaliaram o óleo essencial de duas espécies de *Lippia silvestre* da Guatemala, na *Lippia alba* identificaram o limoneno (43,60%) e piperitona (30,60%) e na *Lippia graveolens* o timol (31,60%), o cariofileno (4,60%) e o óxido de cariofileno (4,80%).

Na Colômbia, STASHENKO et al. (2003) estudando métodos de extração de voláteis do metabolismo secundário de *Lippia alba*, identificaram cerca de 40 tipos diferentes de componentes, sendo que o carvona (40-57%), o componente majoritário.

3.3.4.8.3. Descrição dos principais óleos essenciais

Os óleos essenciais de maior importância para a *Lippia alba* são o linalol, limoneno, carvona, citral (neral + geranial) e mirceno.

Em óleos essenciais é frequente a formação de compostos enantioméricos ou isômeros ópticos, que são substâncias químicas similares, mas diferem em seu arranjo espacial, em relação ao carbono assimétrico, formando uma imagem especular ou espelho um do outro, formando duas configurações distintas. O arranjo espacial das configurações é denominado “R” ou direita e “S” ou esquerda, que resulta em variações no aroma, sabor ou um óleo tóxico e outro benéfico (FRANCO et al., 2003).

Tabela 06. Descrição dos constituintes químicos encontrados na espécie *Lippia alba*

Localização	Substâncias químicas
Óleo essencial	<p>Monoterpenos: 1,8-cineol, 6-metil-5-hepten-2-ona, 1-octen-3-ol, 2-udecanona, acetato de citronelli, acetato de citronelol, acetato de isobornil, acetato de bornil, acetato de geranil, butirato de geranil, isobutirato de geranil, 2-metil-propionato de geranil, acetato de linalil, acetato de linalol, α-cubeno, α-felandreno, α-pineno, pineno, d-α-pineno, α-terpineol, α-tujeno, β-felandreno, β-pineneno, β-pineno, borneol, isoborneol, canfeno, cânfora, carvona, d-l-hidrocarvona, (\pm)-dihidrocarvona, isocarvona, cimeno, p-cimeno, citral, citronelal, citronelol, cubernol, ξ-3-careno, dipenteno, D-limoneno, limoneno, eucarvona, (E)-β-α-terpineno, eugenol, metil eugenol, γ-terpineno, (E)-β-ocimeno, (Z)-β-ocimeno, ocimeno, (E)-metil-cinamato, geranial, geraniol, hidrato de trans-sabineno, linalol, mirceno, neral, nerol, óxido de piperitenona, óxido de piperitona, piperitona, sabineno, sabineno hidratado, sesquifelandreno, terpineol, terpinen-4-ol, terpinoleno, trans-ocimeno.</p>
	<p>Sesquiterpenos α-bergamoteno (E), α-bergamoteno (Z), α-cadinol, T-cadinol, α-copaeno, copaeno, α-cubebeno, α-cedreno, α-farneseno, α-gurjuneno, α-humuleno, α-muroleno, allo-aromadendreno, romadendreno, ar-curcumenoelemol, biciclogermancreno, β-bisaboleno, cis-α-bisaboleno, Z-α-bisaloleno, β-bourboreno, β-cariofileno, cariofileno, óxido de cariofileno, β-cubebeno, β-elemeno, γ-elemeno, γ-cadineno, ξ-cadineno, cubenol, E-nerolidol, germancreno-A, germancreo-B, Germancreno-D, γ-muuroleno, muurolol, nerolidol viridifloreno.</p>
	<p>Fenilpropanóides: (E)-anetol, car-3-eno, eugenol, metil-eugenol</p>
	<p>Cetonas: Metildecilcetona, metilheptenona, 6-metil-5-hepten-2-ona, metiloctil-cetona, undecaona, 2-undecanona</p>
	<p>Derivados do acetato: Acetato de hexenila, 3-hex-1-ol-acetato (Z)</p>
	<p>Outros: Cimol, dihidrolipiona, metil chavicol (estragol), (Z)-3-hexenol, isopinocanfona, lipiona, 1-octen-3-ol, óxido de cariofileno, alcalóides</p>
Demais extratos	Tevesídeo, teviridosídeo
	Presença de ácidos fixos, compostos aminados, compostos fenólicos, esteróides, flavonóides, heterosídeos antociânicos, saponinas, taninos, terpênicos

Fonte: Soares (2001)

3.4. Métodos de análise de Óleos Essenciais

3.4.1. Perfil Cromatográfico

Analisando o crescente uso de plantas medicinais pela população mundial, tornar-se necessário o desenvolvimento de métodos analíticos que informe a quantidade e tipos dos componentes presentes na matéria-prima vegetal (MARTINS et al., 2007).

A análise do perfil cromatográfico (ou *fingerprint* cromatográfico) representa uma probabilidade para avaliação da qualidade das plantas medicinais, na qual são empregadas técnicas de separação, como eletroforese capilar (EC), cromatografia gasosa (CG), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), entre outras, para a aquisição de padrões específicos que permitem o prestígio dos vários componentes químicos presentes na amostra vegetal. Todo perfil cromatográfico pode ser usado para originar não só a ausência ou presença de marcadores desejados, mas o conjunto completo de relações de todos os analitos detectáveis. Além disso, com a ajuda de técnicas combinadas, tais como: CG-EM, CLAE-DAD, CLAE-EM-EM e CLAE-RMN, auxiliadas por métodos de resolução em quimiometria e técnicas de elucidação estrutural, é possível uma análise qualitativa e quantitativa dos principais compostos detectados no *fingerprint* cromatográfico, permitindo avaliar a autenticidade das plantas utilizadas com alvomedicinal (LIANG et al., 2010).

As técnicas de separação diminuem a complexidade da amostra, “amplificando” a informação no domínio do tempo, por isso se tornam particularmente valiosas para análises *fingerprint*. No entanto, em amostras biológicas é comum encontrar compostos polares, juntamente com apolares, ionizáveis e não ionizáveis. Assim sendo, torna-se trabalhoso o desenvolvimento de um método de análise que admita a detecção de todos esses compostos em uma única corrida cromatográfica (CHEN et al., 2010).

Analisada uma das mais adequadas abordagens para a avaliação da qualidade das plantas medicinais, a técnica de *fingerprint* cromatográfico fornece o perfil de uma amostra extraída. Assim, métodos para análise dessas “impressões digitais” químicas (*fingerprint*) têm sido ampliados para avaliar a qualidade das plantas comercializadas. A cromatografia líquida tem sido aceita pela OMS para a avaliação da qualidade de medicamentos fitoterápicos (ZHOU et al., 2008; HOAI et al. 2009).

Outra aplicação da análise de um perfil cromatográfico diz respeito ao estabelecimento de parâmetros químicos que permitam avaliar, entre outras coisas, a diferenciação entre espécies botanicamente semelhantes, os efeitos da sazonalidade, a diferenciação de amostras

por espécie ou origem geográfica e a alcance de diferentes condições de cultivo (MARTINS et al., 2011).

Sabendo que o conteúdo de metabólitos secundários em uma planta é afetado pela sua afinidade com o meio ambiente, tais como: sazonalidade, temperatura, disponibilidade hídrica, exposição à radiação ultravioleta, altitude, composição atmosférica, solo, entre outras; e que esta variação pode afetar seus efeitos terapêuticos, torna-se necessário, para uma caracterização completa da planta estudada, uma análise total dos seus constituintes químicos (HAN et al., 2006; GOBBO-NETO e LOPES, 2007; WANG et al., 2009; ZHOU et al., 2009; GARZA-JUÁREZ et al., 2011; LIU et al., 2011)

3.4.2. Análise dos Constituintes Químicos dos Óleos Essenciais

Os óleos essenciais são misturas complexas que podem conter de 20 a 60, ou mais, compostos diferentes nas mais variadas concentrações (BAKKALI et al., 2008). A análise de misturas complexas como os óleos essenciais, requer a aplicação de métodos analíticos modernos e instrumentação adequada que permitam medir a qualidade do óleo essencial e garantir a identificação de seus constituintes químicos.

A avaliação qualitativa e quantitativa envolve a utilização de diversas técnicas básicas, que passaram por algumas alterações nos últimos anos, devido essencialmente à modernização da informática (programa de computadores, níveis de automação, forma de integração dos dados obtidos) e da sofisticação dos experimentos que podem ser realizados, resultando na dedução de uma estrutura química coerente.

A análise química de separação e identificação dos constituintes dos óleos essenciais é feita por meio das técnicas de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), Cromatografia em Coluna (CC), Cromatografia Gasosa (CG), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e Técnicas Espectroscópicas, dentre as quais as mais frequentes são: a Espectroscopia na região do ultravioleta (UV), do infravermelho (IV), de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN¹H) e de Carbono (RMN¹³C) e a Espectrometria de Massas (EM), além do uso de bibliotecas contendo informações espectroscópicas e espectrométricas de um grande número de substâncias já conhecidas (SILVERSTEIN, 2007).

A Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa (CG-EM) por impacto de elétrons (IE) é uma das técnicas mais aplicadas na caracterização de compostos químicos voláteis, devido à simplicidade, precisão e rapidez (AVATO et al., 2005; VÁGI et al., 2005).

Esta técnica permite a separação dos constituintes pela cromatografia gasosa, que são introduzidos individualmente em ordem de eluição na câmara de ionização do espectrômetro de massas. O espectro de massas obtido para cada um dos constituintes geralmente indica a massa molecular e o seu padrão de fragmentação. O padrão de fragmentação pode ser comparado eletronicamente com aqueles constantes da biblioteca de espectros de massas. Desse modo, é possível resolver picos cromatográficos parcialmente superpostos. Assim, a espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa fornece as fragmentações dos componentes individuais separados (TAVARES et al., 2005).

A identificação de componentes de óleos voláteis tem feito o uso de CG e de CG-EM em associação com a determinação do índice de Kovats. Este procedimento vem sendo aplicado com sucesso na identificação de substâncias de estruturas conhecidas porque, em sua maioria, os dados gerados podem ser comparados diretamente com os valores de tempo de retenção (índice de retenção) obtidos em colunas de polaridades diferentes e com os espectros de massas dos constituintes voláteis publicados (ADAMS, 2007).

Além disso, pode-se exibir o espectro na forma de um gráfico ou uma tabela. O gráfico tem a benefício de mostrar sequências de fragmentação. No espectro de massas por impacto de elétrons, gerado por um computador na forma de um gráfico de barras, a abundância relativa dos picos apresentados como percentagem do pico base (100%), é lançada contra a razão massa/carga (m/z) (SILVERSTEIN, 2007).

Ultimamente, a cromatografia gasosa com detector de massas sob condições de impacto de elétrons é o método mais aplicado em laboratórios de pesquisa, uma vez que os espectros obtidos são bem documentados em diversos bancos de bibliotecas. A quantificação é possível com o uso de padrão interno, que compensa uma possível baixa recuperação durante o processo de extração e a variação na resposta instrumental.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Local da Coleta



Figura 15. Localização do Município de Cuité-PB

A folhas de *Lippia alba* foram coletadas entre os meses de março a outubro de 2013, de 8 horas da manhã e 14 horas da tarde, às margens da Lagoa de Cuité. O município de Cuité é situado no estado da Paraíba (Brasil), localizado na microrregião do Curimataú Ocidental e pertencente a Região Metropolitana de Barra de Santa Rosa. De acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), no ano de 2013 sua população foi estimada em 20.299 habitantes com uma área territorial de 741,840 km². A cidade de Cuité é sede da 4^a Região Geoadministrativa do estado da Paraíba, e apresenta altitude média de 750 m, clima tropical chuvoso com verão seco (IBGE, 2013).



Figura 16. Lagoa de Cuité-PB.

4.2. Identificação Botânica

Para a realização deste trabalho foram utilizadas folhas frescas da espécie *Lippia alba* Mill. coletadas no município de Cuité – PB. A espécie foi identificada por taxonomista e a exsicata encontra-se depositada no herbário da Universidade Federal de Campina Grande, Campus Cuité, sob o número HCES 0032.

De acordo com a caracterização botânica, a espécie vegetal em estudo, identificada pelo Prof. Dr. Carlos Alberto Garcia Santos, do Departamento de Biologia, como pertence à família Verbenaceae, cujo nome científico é *Lippia alba* Mill, conforme características das folhas, flores e galhos da espécie.

4.3 – Amostragem

As partes aéreas (folhas) da espécie vegetal *Lippia alba* em estudo foram coletadas pela manhã e tarde, totalizando nove amostras do vegetal. Após a coleta, as plantas foram transportadas até o Laboratório de Pesquisa Marie Curie da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG/CES). Foram classificadas, pesadas e estão representadas na Tabela 07.

Tabela 07. Descrição das amostras

Sigla	Descrição das Amostras
A1T-ES	Amostra 1 coletada pela tarde na estação seca (mês de Maio)
A2M-ES	Amostra 2 coletada pela manhã na estação seca (mês de Maio)
A3T-ES	Amostra 3 coletada pela tarde na estação seca (mês de Junho)
A4M-ES	Amostra 4 coletada pela manhã na estação seca (mês de Julho)
A5T-EC	Amostra 5 coletada pela tarde na estação chuvosa (mês de Março)
A6M-EC	Amostra 6 coletada pela manhã na estação chuvosa (mês de Abril)
A7T-ES	Amostra 7 coletada pela tarde na estação seca (mês de Outubro)
A8M-ES	Amostra 8 coletada pela manhã na estação seca (mês de Outubro)
A9T-ES	Amostra 9 coletada pela tarde na manhã na estação seca (mês de Novembro)

As espécies vegetais foram submetidas às operações de seleção e lavagem, separação das partes da planta (folhas) e com descarte dos materiais atacados por praga ou doenças. Em seguida, as amostras passaram por um processo de extração.

4.4. Extração do óleo essencial da espécie *Lippia alba* Mill por Hidrodestilação

O método de extração utilizado foi a hidrodestilação com aparelho Clevenger modificado. A hidrodestilação consiste em extrair os componentes voláteis do óleo essencial, devido à diferença de pressão de vapor utilizada no processo (BIASI, 2009). Esse é um método muito usado na extração de óleo essencial de eucalipto, alecrim, canela, erva-cidreira entre outros.

Após a extração do material vegetal, o óleo foi colocado em um recipiente com água, o qual foi aquecido por manta aquecedora. A elevação da temperatura gera o rompimento da parede celular dos tricomas, e inicia o processo de vaporização da água e do óleo. O vapor formado é então liquefeito no condensador, em seguida é recolhida a mistura líquida, óleo essencial mais água (WOLFFENBUTTEL, 2010). A água e o óleo essencial constituem uma mistura heterogênea, sendo possível observar a formação de duas fases, ficando o óleo na parte de cima da mistura por ser menos denso que a água.

O óleo essencial foi obtido utilizando-se o sistema de hidrodestilação em aparelho tipo Clevenger graduados, acoplados em balões de vidro, que foram aquecidos por mantas térmicas elétricas com termostato (Figura 17), modificado por GOTTLIEB (1960). As folhas frescas de *Lippia alba* foram pesadas e colocadas em balão de vidro de 1 L, acrescida 500 mL de água destilada e aquecidas por 2h.

Posteriormente, com o uso da pipeta do tipo Pasteur, o óleo foi separado do hidrolato (fase aquosa) e acondicionado em frasco de vidro de 2 mL, etiquetado e armazenado em congelador comercial a -5 °C protegido da ação degradante da luz até a realização da análise por CG/EM.

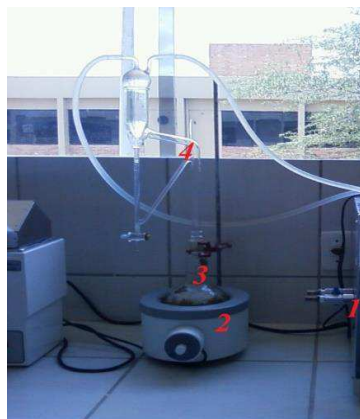


Figura 17. Aparelho Clevenger modificado (1- Refrigerador do sistema; 2 – Manta aquecedora; 3- Balão volumétrico de 5 L e 4 – Aparelho Clevenger)

4.5. Análise por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM)

A identificação da composição química do óleo essencial extraído das folhas de *Lippia alba* foi realizada através da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em espectrômetro do tipo Hewlett-Packard (HP) 5971 com detector seletivo de massa acoplado a um cromatógrafo gasoso HP 5890.

Segue a metodologia que foi utilizada: amostras de 1 µL foram injetadas no cromatógrafo gasoso e a separação dos analitos foi obtida por uma coluna capilar de sílica fundida HP dimetilpolisiloxano DB-1 (30 m x 0.25 mm). Gás hélio foi utilizado como gás de arraste com velocidade linear de 1 mL/min. O programa de temperatura do forno foi o seguinte: temperatura inicial 35°C, 35-180°C a 4°C/min, seguido por 180-250°C a 10°C/min.

A temperatura do injetor é 250 °C, a temperatura da linha de transferência foi ajustada para 280°C. Os parâmetros do espectrômetro de massas para o modo IE é de 200°C, energia de 70 eV, corrente do filamento de 34.6 µA. Devido a elevada reprodutibilidade dos espectros adquiridos por impacto eletrônico a 70 eV, foi possível a comparação destes com os disponíveis em coleções de espectros de massa.

Os componentes individuais foram identificados por análise espectrométrica de duas livrarias computacionais EM e comparação com seus respectivos índices de Kovat. Comparações visuais com dados da literatura também foram úteis para a confirmação dos compostos identificados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. 1. Obtenção e rendimento de Óleo Essencial das folhas de *Lippia alba* Mill.

O óleo essencial de cada amostra foi extraído pelo método de hidrodestilação em aparelho do tipo Clevenger modificado (MATOS, 1996). No balão, com capacidade de 1,0L foram colocadas uma quantidade de folhas frescas e completado com água destilada, aquecido por 120 minutos (2 horas), após o início da destilação (CASTRO, 2001; STASHENKO et al., 2004).

Após resfriamento do sistema, o óleo foi extraído com pipeta de Pasteur e resquícios de água foram eliminados utilizando sulfato de sódio anidro. O material obtido, protegido da ação da luz recipiente de cor âmbar, foi pesado e calculou-se o rendimento de acordo com a equação apresentada abaixo.

$$\text{Rendimento (\%)} = \frac{\text{Massa do óleo extraído (g)}}{\text{Massa de folhas frescas do balão (g)}} \times 100$$

Tabela 08. Rendimento dos óleos essenciais de *Lippia alba* Mill.

Amostra	Massa do material vegetal fresco (g)	Massa do óleo essencial obtido (g)	Rendimento (%)
A1T- ES	39,4322	0,1236	0,330
A2M- ES	47,6042	0,1806	0,379
A3T- ES	41,1556	0,1152	0,279
A4M- ES	39,2984	0,1885	0,479
A5T- EC	40,9443	0,0289	0,070
A6M- EC	40,0189	0,1096	0,273
A7T- ES	40,6218	0,2552	0,628
A8M - ES	40,0981	0,1723	0,429
A9T - ES	40,5573	0,1905	0,469

Do ponto de vista ecológico, muitas espécies vegetais lançam mão da emissão de determinadas substâncias aromáticas para atração de insetos, pássaros, mamíferos até suas flores e frutos nas épocas mais favoráveis. Frequentemente essa emissão está sincronizada com

as horas de atividade do polinizador ou do frugífero (LACHER, 2000). Nota-se que, em determinados horários, no decorrer do dia, existe um aroma mais acentuado peculiar a cada espécie com o objetivo de atração para outros seres, levando a acreditar que em determinados horários a concentração de óleos essenciais voláteis seja maior e assim maior o aroma. Assim, pode-se indagar que possivelmente nesses horários existe uma maior concentração de óleos essenciais, conseqüentemente, seria o horário propício para a colheita do material vegetal.

Presume-se que há, simultaneamente, dois padrões de resposta do metabolismo secundário aos estímulos ambientais: em um deles, as alterações produtivas dependem das variações climáticas sazonais, tendo maior dimensão, ocorrendo, porém, mais lentamente.

Por outro lado, as plantas respondem a estímulos que determinam modificações menores e mais rápidas, a exemplo, daquelas causadas pelas flutuações climáticas diárias (LEAL et al., 2001). De acordo com a substância ativa da planta, existem horários em que a concentração desses princípios é maior (MARTINS; SANTOS, 1995). No período da manhã é recomendada a colheita de plantas com óleos essenciais e alcaloides, e, no período da tarde, plantas com glicosídeos.

Este critério é importante no que diz respeito à qualidade química do produto, pois uma baixa concentração da substância ativa no material pode levar a uma alteração na qualidade do produto.

Como mostrado na Tabela 08, as amostras das estações chuvosas (A5T-EC e A6M-EC) foram coletados no período de 10/03/13 a 20/04/13. O teor de óleo essencial das folhas das amostras da estação chuvosa foram: A5T-EC foi estimado em 0,070% e A6M-EC foi de 0,273%. A amostra A6M-EC apresentou maior rendimento de óleo essencial. NAGAO et al. (2004) alegam que o baixo rendimento de óleo essencial registrado em plantas de *Lippia alba* durante a estação chuvosa está ligada a diminuição da radiação solar, característica dessa época.

As amostras das estações seca (A1T-ES, A2M-ES, A3T-ES, A4M-ES, A7T-ES, A8M-ES, A9T-ES) foram coletados no período de 05/05/13 a 20/11/13. Das setes amostras, três foram coletadas pela manhã (08:00h): A2M-ES, A4M-ES e A8M-ES, tendo como valores de teores de óleos essenciais, respectivamente, 0,379%, 0,479% e 0,429%. Amostra 4 foi a que teve maior rendimento de teor de óleo essencial. Quatro amostras foram coletadas a tarde (14:00h): A1T-ES, A3T-ES, A7T-EC e A9T-ES. A amostra A7T-ES foi a que teve maior rendimento, com valor de 0,628% de todas as amostras da estação chuvosa e seca.

Observa-se na Tabela 08 que, na estação seca, o teor de óleo essencial foi superior ao da estação chuvosa, sendo que o melhor rendimento foi observado nas amostras A7T-ES, A4M-ES e A9T-ES.

Observamos que o teor de óleo essencial obtido na maioria das amostras foi satisfatório, uma vez que o teor médio observado em plantas aromáticas em geral é de 0,2 % (MARTINI, 2011) e para espécies de *Lippia alba* foram observados rendimentos que variaram de 0,1 a 1,2% (VENTRELLA, 2000; GOMES, 1990; CASTRO, 2001; FRIGHETTO et al., 1991; STEFANINI, 1997).

A grande variação nos rendimentos dos óleos deve-se à vários fatores, entre eles, método de extração, período de coleta, etc.

Nota-se que, no horário das 8 horas, foi observado o maior rendimento entre os horários estudados, contrariando as observações de MATTOS (2000). De acordo com este autor, quando o material vegetal apresenta um alto teor de umidade, seu processo de extração é dificultado e parte do óleo é perdida junto com o hidrolato, apresentando, assim, um baixo rendimento de óleo essencial.

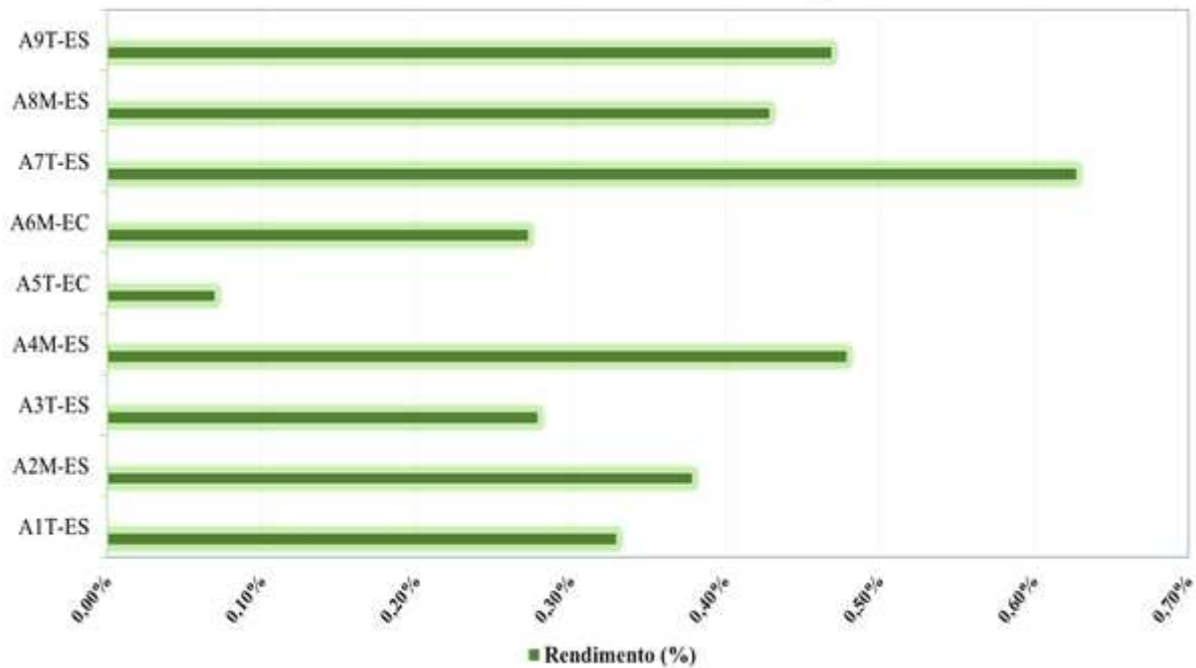
O menor teor na estação chuvosa, quando comparado ao da estação seca, pode estar relacionado com uma desaceleração metabólica em detrimento da redução da radiação solar, devido ao tempo nublado, conseqüentemente limitando a síntese e interconversão dos produtos do metabolismo secundário. Um segundo fator que poderia estar interferindo no teor de óleo essencial, foi o efeito de algum tipo de estresse, hídrico e/ou temperatura, que é comum no período seco do ano. Folhas de plantas submetidas ao estresse hídrico podem apresentar uma maior densidade de glândulas devido à redução da área foliar como resultado do stress. Tais alterações na frequência de glândulas poderiam fornecer uma parcial explicação para o aumento no teor de óleo essencial observado no período seco. (CHARLES et al., 1990; LEAL et al., 2001).

Os ciclos circadianos e sazonais podem influenciar na composição dos constituintes do óleo essencial em várias espécies (LOPES et al., 1997).

Outro aspecto que não deve ser desprezado, é que o aumento no teor de óleo essencial, no decorrer do dia, pode estar relacionado com um aumento na taxa fotossintética, fornecendo maior quantidade de substrato para o metabolismo respiratório e conseqüentemente um aumento na biossíntese de compostos secundários. A síntese de metabólitos secundários é cara

para a planta, uma vez que ela requer um fluxo constante de precursores a partir do metabolismo primário, ao mesmo tempo enzimas e cofatores ricos em energia: ATP, NADPH, etc. (GIL et al., 2000).

Gráfico 02. Rendimento dos óleos essenciais das nove amostras estudadas



De acordo com o Gráfico 02, os rendimentos apresentaram variações consideráveis devido as limitações dos equipamentos utilizados. As variações na estação seca foram entre 0,279 a 0,628 % (média de 0,427%), e entre 0,070 a 0,273% (média de 0,171%) na estação chuvosa.

Diante desses resultados observa-se que houve uma variação no rendimento do óleo essencial da espécie em estudo com os valores encontrados na literatura. Essas variações podem ser atribuídas a vários fatores tais como, qualidade dos solos, umidade do ar, temperatura ambiente, época de colheita, método e tempo de destilação, além da diversidade genética da espécie, entre outros (SILVA, et al., 2006; SIMÕES; SPITZER, 2003).

5.2. Composição química do Óleo Essencial das folhas da Espécie *Lippia alba*

A composição química dos óleos essenciais pode variar muito, dependendo da região geográfica, da variedade e da idade da planta, do método de secagem e extração do óleo (JERKOVIC et al., 2001; SIMÕES, 2003; TAVARES et al., 2005, MANICA-CATTANI et al, 2009; STASHENKO et al, 2004).

Segundo TAVARES et al. (2005), a composição do óleo essencial de *Lippia alba* apresenta variação qualitativa e quantitativa, levando a separação em quimiotipos, fato também confirmado por SIMÕES (2003), que mostrou que plantas diferentes nascidas em solos idênticos continham produtos diferentes, enquanto que plantas análogas nascidas em solos completamente diferentes formavam produtos análogos. A variação genética de *Lippia alba* não está associada com a origem geográfica, mas com o quimiotipo (MANICA-CATTANI et al, 2009).

Neste trabalho foram investigados os óleos essenciais de nove amostras de *Lippia alba*, oriundas de plantas coletadas às margens da Lagoa de Cuité-PB. A composição química do óleo essencial das amostras foi bastante heterogênea. Foram detectados em média dezesseis compostos em maior teor no óleo essencial de cada amostra, divididos entre monoterpenos e sesquiterpenos (Tabela 09). Os monoterpenos identificados em maior teor nos óleos foram: carvona, limoneno, mirceno, citral, geraniol e acetato de geraniol. O sesquiterpeno identificado em sete das nove amostras em maior teor foi o nerolidol (Figura 18). Os sesquiterpenos são, em geral, menos voláteis que os monoterpenos, mas podem influenciar sensivelmente o odor dos óleos onde ocorrem (LOAYZA et al., 1995).

Não houve diferença qualitativa dos compostos majoritários entre as épocas de colheita. Houve diferença apenas na concentração desses constituintes.

As variações na constituição química dos óleos essenciais da *Lippia alba*, podem ser atribuídas aos fatores ambientais como a influência do clima e solo sobre as plantas analisadas, bem como a época de colheita das mesmas (MATTOS, 1996). No Brasil, diversos estudos abordam as diferenças nos componentes majoritários do óleo essencial da *Lippia alba*. No Paraná foi encontrado γ -terpineno; em São Paulo, o citral; no Ceará e Maranhão, o β – cariofileno (CASTRO et al., 2002) e no Rio Grande do Sul, o linalol (ATTI-SERAFINI et al., 2002).

Os resultados do presente trabalho são animadores, já que percentuais elevados de limoneno e carvona no óleo essencial conferem a este, um maior valor agregado no mercado de óleos essenciais, onde grande parte do limoneno produzido atualmente é transformada em carvona, em função do preço e demanda por este composto, que é utilizado, sobretudo na aromatização de produtos alimentícios e cosméticos (AZAMBUJA, 2009).

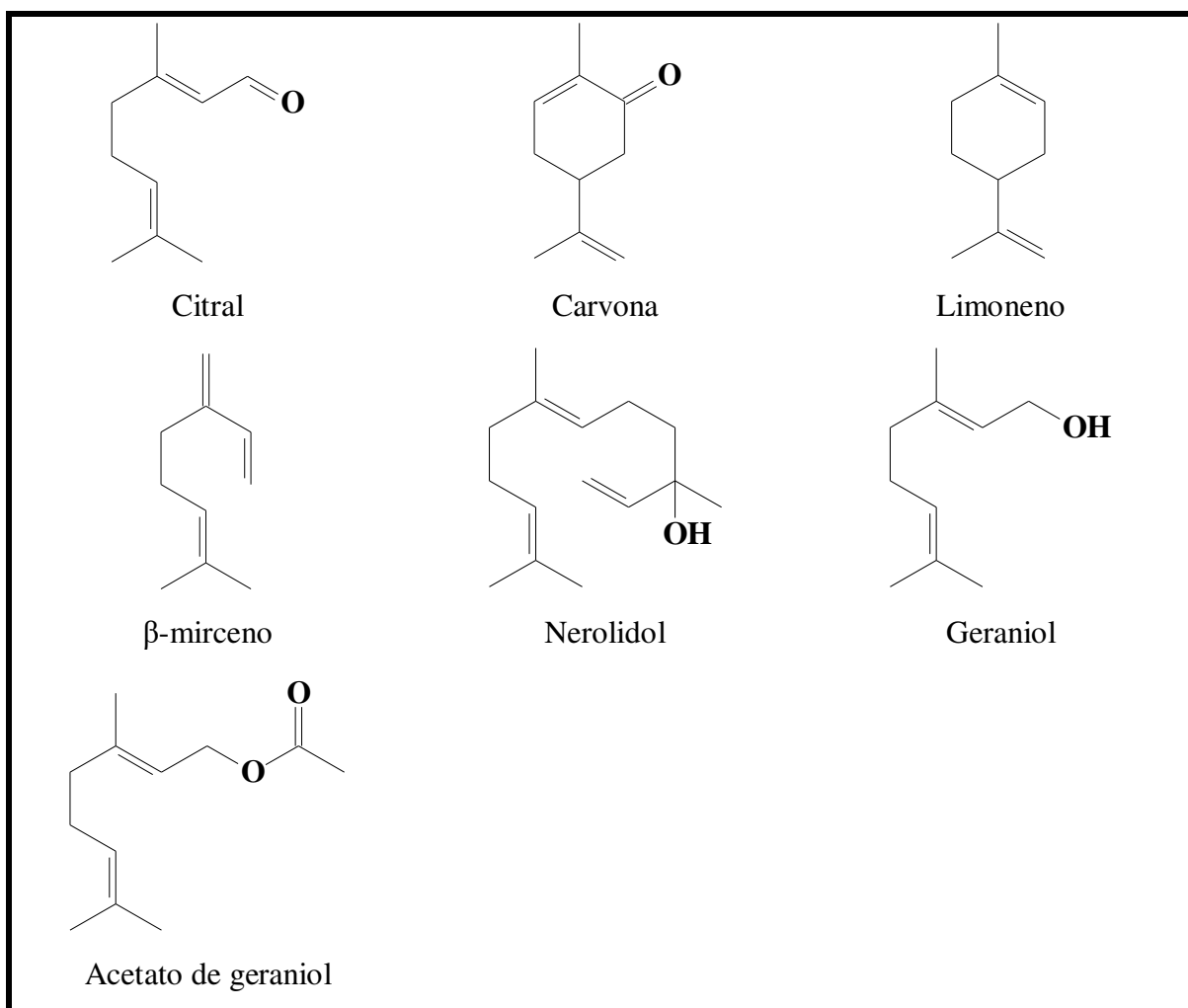


Figura 18. Estrutura química dos principais constituintes identificados no óleo essencial de *Lippia alba*

Com base na Tabela 09 pode-se observar que os compostos limoneno, citral, geraniol, carvona e mirceno foram predominantes no óleo essencial da *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. cultivada no município de Cuité-PB nos nove meses de coleta.

D-limoneno, β -mirceno, citral, geraniol, carvona e acetato de geraniol estiveram presentes em todas as amostras. O 1-octen-3-ol só não esteve presente na amostra A1T-ES. Já o 5-hepten-2-ona não esteve presente em duas amostras (A1T-ES e A9T-ES).

O componente majoritário em todas as amostras foi o citral (42,32 a 80,69%), apenas na amostra A1T-ES o D-limoneno foi o segundo maior constituinte com (5,46%), nas demais amostras o geraniol foi o segundo componente em maior concentração variando de 7,17 a 16,65% conforme mostrada na Tabela 09.

O β -mirceno que também foi detectado em todas as amostras teve sua concentração variando de 1,33 a 4,57%, D-limoneno variou de 2,58 a 7,55% e acetato de geraniol 0,71 a 1,71%.

Alguns componentes como fitol (0,51% da A6M-EC), eucaliptol (1,06% da amostra A3T-ES) e estragol (1,91% da amostra A3T-ES) e citronelol (4,22 % da amostra A6M-EC) apareceu em apenas uma amostra.

A Tabela 10 compara os teores dos óleos essenciais nas estações secas e chuvosas. Na estação chuvosa coletado pela manhã e tarde teve variações pequenas para a maioria dos compostos, mas não para todas. O citral teve uma média de 42,32% pela tarde e 57,41% de manhã no período chuvoso. O D-limoneno apresentou um valor alto a tarde (8,02%) em relação pela manhã (2,58%) na estação chuvosa, como também ocorreram no 5-hepten-2-ona (4,36 – 8,18%) e β -mirceno (1,33 – 4,57%). Enquanto outros componentes permaneceram com teores similares, a exemplo de: 1-octen-3-ol, linalol, citronelal, carvona, acetato de geraniol e nerolidol. Das nove amostras estudadas, a única que apareceu o fitol foi a A6M-EC com 0,51%.

Já na estação seca, ocorreu uma variação significativa no geraniol pela manhã (14,19%) em relação pela tarde (3,85%). Compostos como 5-hepten-2-ona, 1-octen-3-ol, linalol e nerolidol apareceram pela manhã e não a tarde. O germacreno D só apareceu na amostra a tarde.

A Tabela 10 também correlaciona os teores de alguns compostos encontrados neste estudo (Cuité-PB), e os teores encontrados por ZOGHBI et al, (1997); SILVA et al., (2006) e MATOS et al., (2000).

ZOGHBI et al. (1997), analisaram por CG-MS os óleos essenciais das partes aéreas de genótipos de erva-cidreira coletadas em três municípios do Estado do Pará, e sugeriram que as amostras fossem divididas em três grupos, segundo os compostos químicos predominante, conforme sendo: o primeiro, tipo A (recolhidas em Santa Maria), caracterizou-se por 1,8-cineol (34,9 %), limoneno (18,4 %), carvona (8,6 %) e sabineno (8,2 %). O segundo, tipo B (coletados em Belterra), predominou o limoneno (32,1 %), carvona (31,8 %) e β -mirceno (11,0%). O terceiro, o tipo C (coletados em Chaves), foi representado por citral (36,2%), germacreno-D (25,4%) e β -cariofileno (10,2%).

Tabela 09. Caracterização química do óleo essencial de *Lippia alba*, coletado em Cuité-PB

Substâncias	IR	A1T-ES	A2M-ES	A3T-ES	A4M-ES	A5T-EC	A6M-EC	A7T-ES	A8M-ES	A9T-ES
5-hepten-2-ona	938	-	1,86	2,58	2,73	8,18	4,36	2,37	2,27	-
β -mirceno	958	2,54	2,10	2,34	2,54	4,57	1,33	3,34	3,51	2,37
1-octen-3-ol	969	-	1,47	1,76	1,89	1,44	1,19	1,79	1,56	4,16
Eucaliptol	1059	-	-	1,06	-	-	-	-	-	-
D-limoneno	1018	5,46	4,84	5,78	7,55	8,02	2,58	6,66	6,75	4,73
Linalol	1082	-	1,08	0,78	-	1,28	1,35	0,99	0,95	1,15
Citronelal	1125	-	-	-	-	1,14	0,59	0,34	-	-
Estragol	1172	-	-	1,91	-	-	-	-	-	-
Citral	1174	80,69	68,78	62,91	66,97	42,32	57,41	62,32	59,27	65,94
Citronelol	1179	-	-	-	-	-	4,22	-	-	-
Carvona	1190	3,40	2,75	3,80	4,61	4,69	3,94	3,26	11,18	3,80
Geraniol	1228	3,85	14,19	7,17	12,31	14,06	9,99	14,86	16,65	8,22
Acetato de geraniol	1352	1,70	1,43	0,95	1,40	1,17	0,71	1,16	1,71	1,12
Germacreno D	1515	2,35	-	-	-	1,72	-	-	1,11	-
Nerolidol	1564	-	0,67	0,53	-	3,28	2,56	1,03	0,97	1,05
Fitol	2045	-	-	-	-	-	0,51	-	-	-

A1T-ES= Amostra 1 coletada pela tarde na estação seca; A2M-ES= Amostra 2 coletada pela manhã na estação seca; A3T-ES= Amostra 3 coletada pela tarde na estação seca; A4M-ES= Amostra 4 coletada pela manhã na estação seca; A5T-EC= Amostra 5 coletada pela tarde na estação chuvosa; A6M-EC= Amostra 6 coletada pela manhã na estação chuvosa; A7T-EC= Amostra 7 coletada pela tarde na estação chuvosa; A8M-EC= Amostra 8 coletada pela manhã na estação chuvosa; A9T-ES = Amostra 9 coletada pela tarde na estação seca.

Tabela 10. Comparação sazonal dos constituintes do óleo essencial de *Lippia alba* Mill.e comparação com dados da literatura

Substâncias	IR	IRL	Estação				Literatura						
			Chuvosa		Seca		(ZOGHBI et al, 1998)			(SILVA et al., 2006)	MATOS et al., 1996; 2000)		
			A6M-EC	A5T-EC	A2M-ES	A1T-ES							
			A	B	C	I	II	III					
5-hepten-2-ona	938	981	4,36	8,18	1,86	-	-	-	-	-	-	-	-
β -mirceno	958	987	1,33	4,57	2,10	2,54	-	-	-	-	10,5	-	-
1-octen-3-ol	969	992	1,19	1,44	1,47	-	-	-	-	-	-	-	-
Eucaliptol	1059	1029	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-limoneno	1018	1097	2,58	8,02	4,84	5,46	18,4	32,1	-	2,2	1,5	23,2	12,1
Linalol	1082	1155	1,35	1,28	1,08	-	-	-	-	1,7 – 2,2	-	-	-
Citronelal	1125	1243	0,59	1,14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estragol	1172	1256	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Citral	1174	1273	57,41	42,32	68,78	80,69	-	-	36,2	70,6 - 79,0	55,1	63,0	-
Citronelol	1179	1243	4,22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carvona	1190	1256	3,94	4,69	2,75	3,40	8,6	31,8	-	-	-	-	54,7
Geraniol	1228	1273	9,99	14,06	14,19	3,85	-	22,5	-	0,8 – 2,0	-	-	-
Acetato de Geraniol	1352	987	0,71	1,17	1,43	1,70	-	-	-	0,3 – 1,5	-	-	-
Germacreno D	1515	1381	-	1,72	-	2,35	-	25,4	25,4	-	-	-	-
Nerolidol	1564	1485	2,56	3,28	0,67	-	-	-	-	0,5 – 2,5	-	-	-
Fitol	2045	1418	0,51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IR= índice de retenção; IRL=índice de retenção da literatura

No nordeste do Brasil também foi verificada a ocorrência de diferentes tipos químicos (quimiotipos) da erva-cidreira, cuja variabilidade foi identificada a partir da análise dos constituintes químicos do óleo essencial. Estes quimiotipos receberam as designações de acordo com os constituintes majoritários encontrados: citral (55,1 %), β -mirceno (10,5 %), e limoneno (1,5 %) no quimiotipo I; citral (63,0 %) e limoneno (23,2 %) no quimiotipo II; carvona (54,7 %) e limoneno (12,1 %) no quimiotipo III (MATOS et al., 1996; MATOS, 2000).

SILVA et al. (2006), identificaram vinte e quatro compostos no óleo essencial de plantas de erva-cidreira, sendo o componente majoritário o citral (mistura de neral e geranial) que variou de 70,6 a 79,0 %. Os monoterpenos oxigenados encontrados foram: linalol (1,7- 2,2 %), nerol (0,5-2,5 %), geraniol (0,8-2,0 %) e acetato de geraniol (0,8-1,4 %). Em quantidades menores, os sesquiterpenos, germacreno B (0,3-1,5 %) e β -cariofileno (0,4-0,7 %) também foram identificados, sendo a maior ocorrência observada no verão.

Os dados obtidos com relação aos principais compostos encontrados no óleo essencial divergem dos já relatados e dos encontrados. Tanto o citral (neral + geranial) quanto o β -mirceno foram relatados como pouco variáveis no estudo de CASTRO (2001), avaliados em diferentes épocas de colheita, não confirmando com os resultados obtidos no estudo, pois o citral teve alta variância.

Os dados mostrados em relação à variação da composição química em *Lippia alba* sugerem que as diferentes substâncias que compõem majoritariamente os indivíduos devem ser preferencialmente de natureza genética, com o ambiente influenciando em menor magnitude as alterações destas, assim como TAVARES et al. (2005) já haviam indicado.

A *Lippia alba* cultivada em Cascavel região Oeste do Paraná, rica em trans-dihidrocarvona e citral difere da cultivada em Curitiba região Norte do Paraná rica em γ -terpineno (CASTRO et al., 2002). Isto significa que plantas cultivadas em regiões diferentes podem apresentar variações na constituição química mesmo sendo plantas da mesma espécie.

Resultados distintos foram encontrados por TAVARES et al. (2005), analisando o óleo essencial de folhas de três quimiotipos de *Lippia alba* cultivadas, identificaram teores de linalol 73,99%. SILVA et al., (2006), identificaram vinte e quatro compostos avaliando a *Lippia alba* (Mill) N.E.Brown cultivada em Ilhéus/Ba sendo o componente majoritário o citral (mistura de neral e geranial) que variou de 70,6 a 79,0%. Esses resultados indicam que as plantas de regiões distintas podem apresentar variações na constituição química dos óleos essenciais, mesmo sendo de plantas da mesma espécie (CASTRO et al., 2002).

Com base na composição observada em nosso estudo podemos constatar que a espécie estuda pertence ao quimiotipo citral – geraniol.

5. 3. Determinação Estrutural dos Componentes Majoritários por CG/EM

A análise dos óleos essenciais de *Lippia alba* Mill. por CG/EM possibilitou como mostrado neste trabalho a identificação de inúmeros metabólitos secundários, alguns deles monoterpenos e sesquiterpenos, os quais são responsáveis por características particulares desses óleos, como cor, odor, etc.

No presente trabalho a presença de alguns compostos majoritários foi evidenciada, entre eles o citral (neral + geranial). O citral é um monoterpeno alifático, $C_{10}H_{16}O$, é encontrado em um largo número de óleos essenciais como maior ou menor componente. Pode ser usado como aromatizante, em perfumes e água-de-colônia. Apresenta odor de limão, sintetizado a partir do β -pineno ou isopreno (FRIZZO, 2000). Abaixo temos representados os padrões de fragmentação sofrido por estes componentes individualmente e que nos permite identifica-los através de CG/EM.

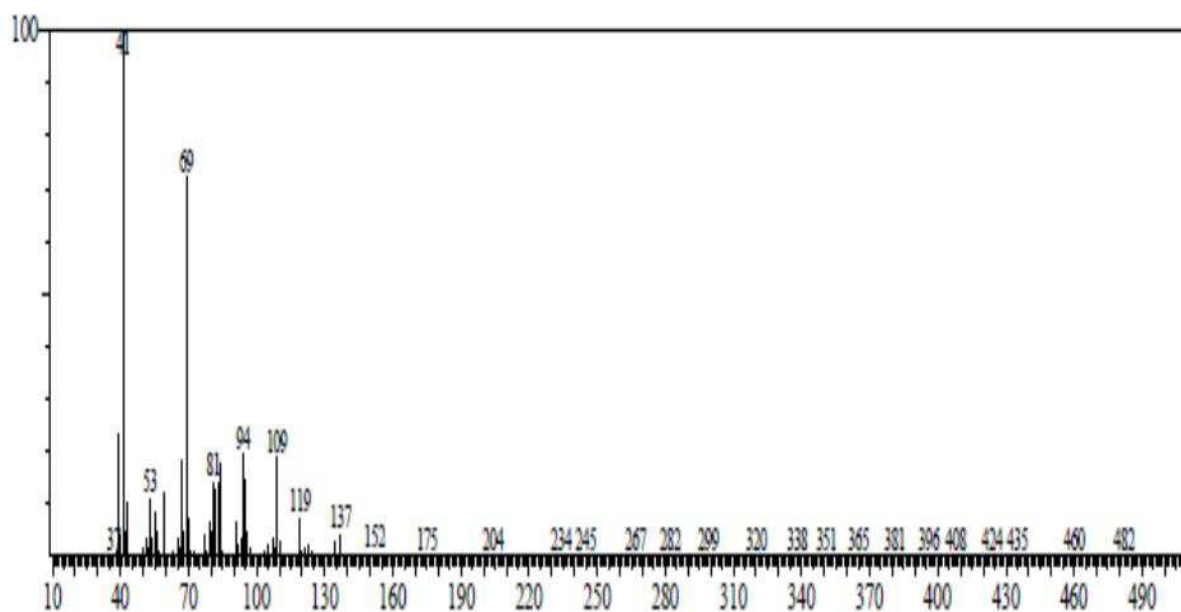


Figura 19. Espectro de massas do constituinte majoritário citral

A Figura 19 acima mostra o espectro de massas do citral, percebe-se que o pico do íon molecular em $m/z = 152$ e o pico $m/z = 41$ que é o pico-base, representando o fragmento mais estável. O pico M-43 ($m/z = 109$) representa a perda do radical aldeído. O pico de $m/z = 137$, mostra o fragmento formado pela perda de radical 2-buteno (M-56), subseqüentemente tem-se a perda de 58 u.m.a, que gera um pico em $m/z = 69$. As fragmentações podem ser visualizadas na Figura 20 abaixo.

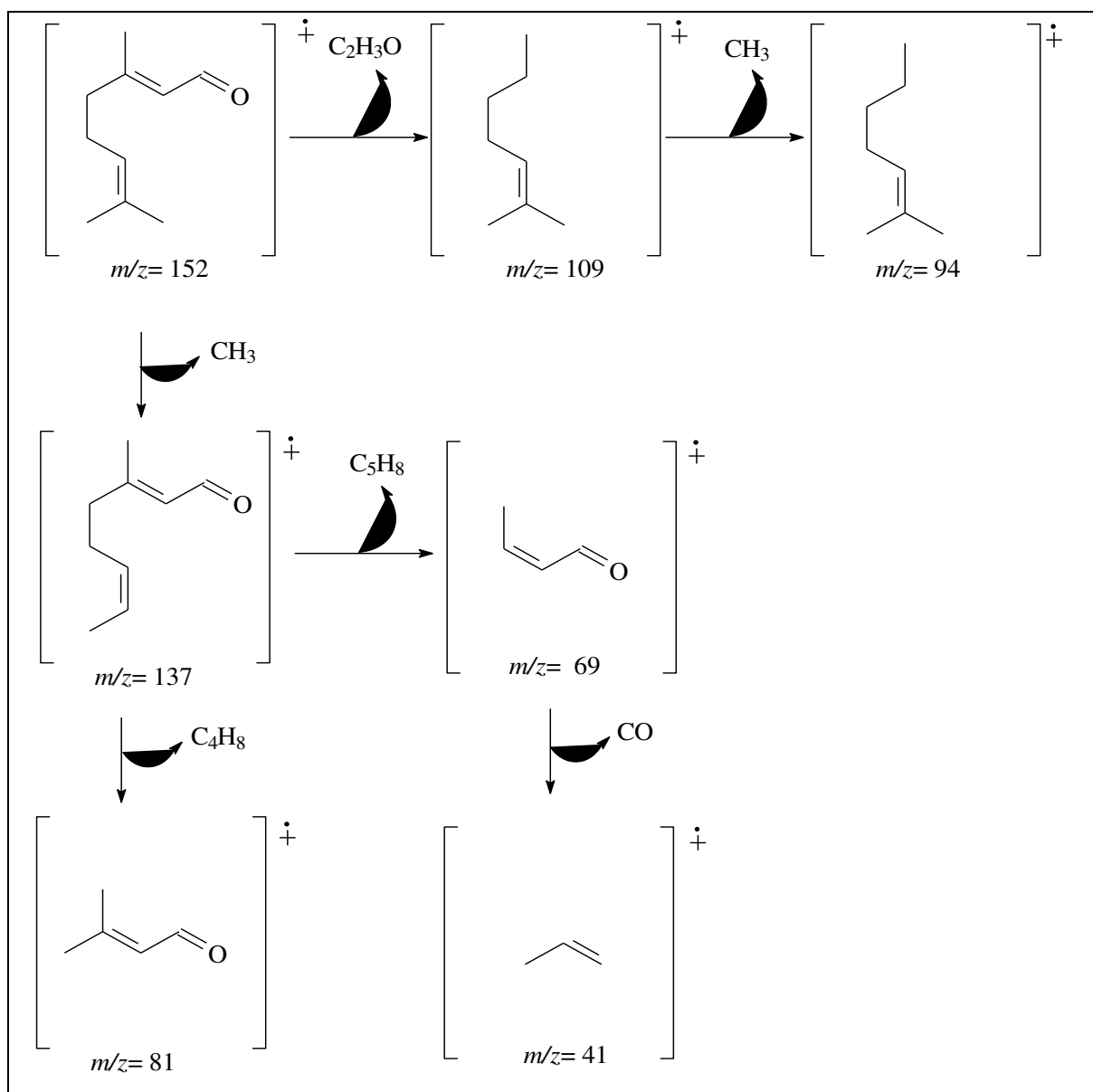


Figura 20. Padrão de fragmentações sofridas pelo constituinte citral

O nerolidol é usado como agente aromatizante pelas indústrias alimentícias e apresenta um grande interesse para a indústria de cosméticos em virtude de ser um fixador natural (FRIZZO, 2000).

Atualmente tem sido utilizado em testes de penetração dérmica, como um agente potencializador para permeação de drogas terapêuticas na forma transdérmica (KOUDOU et al., 2005).

O composto identificado como nerolidol, Figura 21, com pico íon molecular de $m/z=222$, o qual corresponde ao peso molecular do composto e de onde podemos calcular sua fórmula molecular como sendo $C_{15}H_{26}O$.

Apresentou o padrão de fragmentação descrito a seguir: uma perda de massa de 18 u.m.a. refere-se à perda de uma molécula de água, fragmentação característica de compostos contendo a função álcool, gerando um íon fragmento com $m/z=204$, este sofre uma nova fragmentação com uma perda de massa de 43 u.m.a. fornecendo o fragmento iônico de $m/z=161$.

A perda de 153 u.m.a. a partir do pico íon molecular gera o pico íon fragmento de $m/z=69$ que por sua vez é o pico mais estável do espectro, ou seja, o pico base, este sofre nova fragmentação perdendo 23 u.m.a. gerando o pico de $m/z=43$, conforme demonstrado na Figura 22 abaixo.

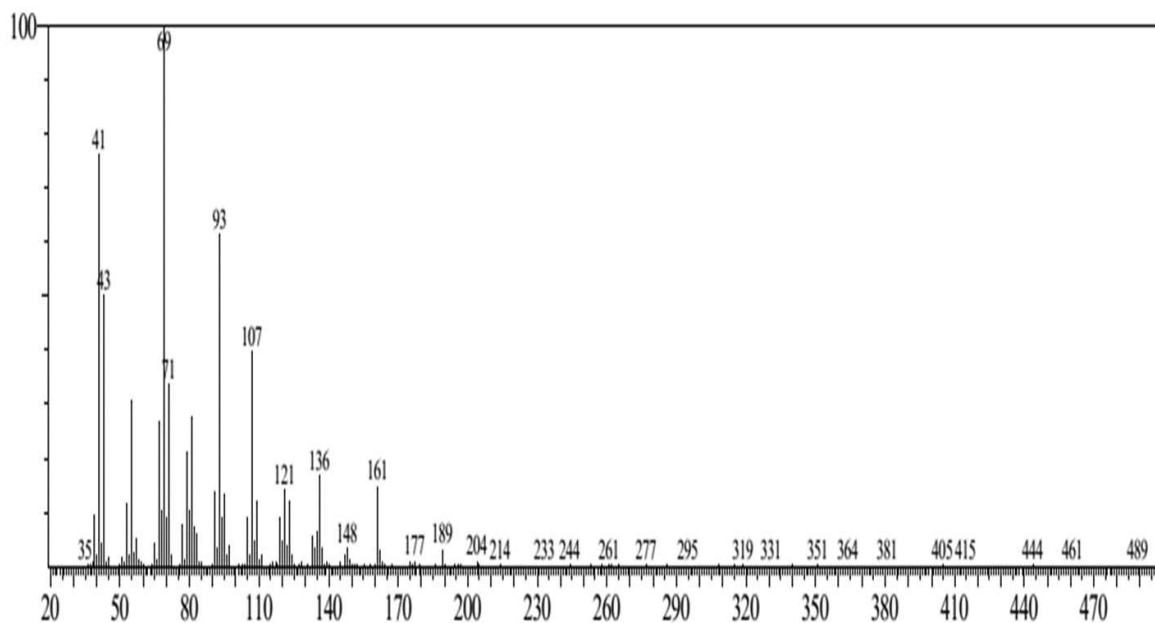


Figura 21: Padrão de fragmentações sofridas pelo constituinte nerolidol

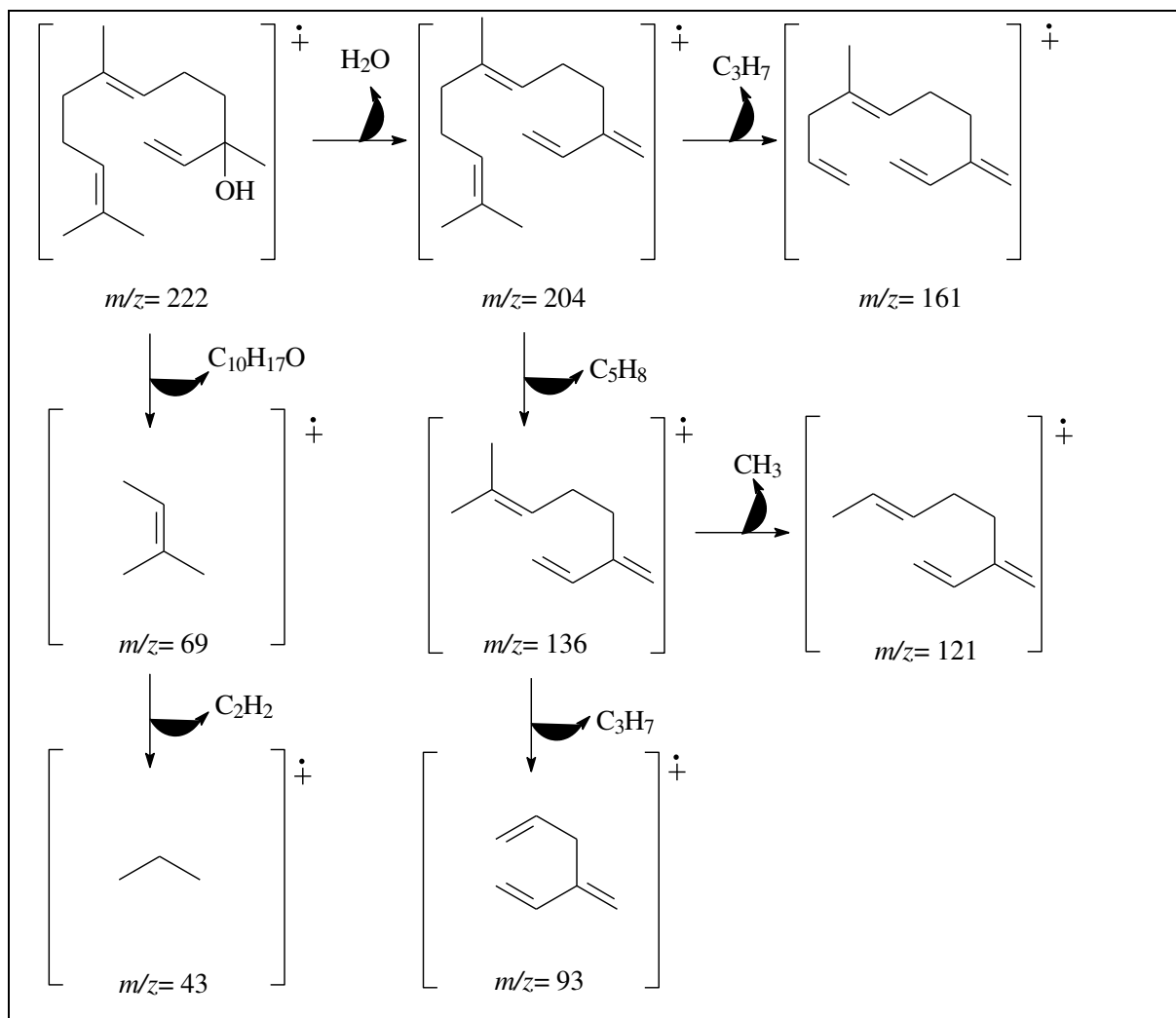


Figura 22. Padrão de fragmentações sofridas pelo constituinte nerolidol

6. CONCLUSÃO

Claramente, há um interesse em óleos essenciais para abordar uma variedade de benefícios acerca do bem estar humano. Este trabalho oferece uma ideia de como os óleos essenciais podem ser utilizados e sua importância econômica para indústrias de alimentos, farmacêuticas e de cosméticos. Através de uma breve revisão bibliográfica descreve o que são os óleos essenciais do ponto de vista químico, sua composição, biossíntese, métodos de extração e armazenamento, métodos de caracterização dos componentes químicos, assim como também faz uma descrição da espécie vegetal que foi objeto desta pesquisa, a *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown proveniente de Cuité (PB), contribuindo dessa forma para o estudo etnobotânico da espécie. Com base nos resultados obtidos neste trabalho, podemos concluir que:

- A planta estudada apresenta quantidade de óleos essenciais diferentes com relação à época de coleta do material;
- Das amostras coletadas, em média 16 compostos foram identificados e passíveis de quantificação para cada amostra;
- Das amostras da estação chuvosa, da A6M-EC foi obtido com teor de óleo essencial 0,273%;
- Nas amostras da estação seca, o teor de óleo essencial foi superior ao da estação chuvosa, sendo que o melhor rendimento foi observado nas amostras A7T-ES (0,628 %), A4M-ES (0,479 %) e A9T-ES (0,469 %), a amostra A7T-ES apresentou o maior rendimento, com valor de 0,628% entre todas as amostras independente da época da coleta, os teores de óleo essencial obtidos na maioria das amostras foi satisfatório e estão de acordo com os observados na literatura para espécies de *Lippia alba* (0,1 a 1,2%);
- Os estudos permitiram identificar que o óleo essencial da *Lippia alba* é composto em sua grande maioria por terpenos. Destacando-se como principais constituintes: os monoterpenos, citral, β -mirceno, D-limoneno, geraniol, carvona, acetato de geraniol e o sesquiterpeno nerolidol. Com base nesta composição ficou constatado que se trata de uma espécie do quimiotipo citral – geraniol.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABENA, A.A.; ATIPO-EBATA, J.K.; HONDI-ASSAH. T.; DIATEWA, M. **Physchopharmacological properties of crude extract and essential oil of *Lippia multiflora***. *Fitoterapia*, v.74, p.231-236, 2003.

ABIFISA - **Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde**. Disponível em: <<http://www.abifisa.org.br>>. Acesso em: 17 agosto 2013.

ABIHPEC: **Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos** (2011).

ADAMS, R.B. **Identification of essential oil components by gas chromatograph/mass spectrometry**. Carol Stream: Allured, 2007. p.804.

AGRA, M. F.; BARBOSA FILHO, J. M. Levantamento da flora medicinal da Paraíba e triagem fitoquímica. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 71, n. 3, p. 72–76, jul./set. 1990.

ALBUQUERQUE, U.P. **Uso, manejo e conservação de florestas tropicais numa perspectiva etnobotânica: o caso da caatinga no estado de Pernambuco**. 2001. 2008f. Tese (Doutorado em Biologia Vegetal) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2001.

ALEA, J.A.P.; ORTEGA, L.A.G.; ROSADO PEREZ, A.; JORGE, M.R.& BALUJA, R. Composición y propiedades antibacterianas del aceite esencial de *Lippia alba* (Mill.) n.e. Brown. **Rev.Cubana Farm.**, ene-abr.1996, v.30, n.1, p.0-0.

ALMASSY, A.A. **Curso de Plantas Medicinais**. Viçosa, MG: UFV, 2000. p.96.

ALMASSY JÚNIOR, A.A.; LOPES, R.C.; ARMOND, C.; SILVA, F da; CASALI, V.W. D. **Folhas de chá: plantas medicinais na terapêutica humana**. Viçosa: Ed.UFV, 2005. p. 107-108.

ALMEIDA, M. Z. **Plantas medicinais**. Salvador: EDUFBA, 2000.

ANTUNES, A.O. Interfaces com a indústria. **Química Nova**, v.28, S.64-75, 2005.

ANTOLINEZ-DELGADO, C.; RODRÍGUEZ-LÓPEZ, N. Plasticidade fenotípica de *Lippia alba* e *Lippia origanoides* (Verbenaceae): Respuesta a la disponibilidad de nitrogênio. **Acta Biológica Colombiana**, v.13, n.1, p.53-64, 2008.

ANVISA. **Resolução R E Nº48, de 16 de março de 2004.**

AQUINO, L.C.L.; SANTOS, G.G.; TRINDADE, R.C.; ALVES, J.A.B.; SANTOS, P.O.; ALVES, P.B.; BALNK, A.F.; CARVALHO, L.M. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de erva-cidreira e manjeriço frente a bactérias de carnes bovinas. **Alim. Nutr., Araraquara**, v.21, n.4, p.529-535, out/dez, 2010.

ARAMBARRI, A.; FREIRE, S.; COLARES, M.; BAYON, N.; NOVOA, M.;MONTI, C.; STENGLEIN, S. **Leaf anatomy of medicinal shrubs and tree from gallery forest of the paranaense province (Argentina) Part 1.** Boletín de la Sociedad Argentina de Botánica, v.41, n.3-4, p.233-268, 2006.

ARAÚJO, I. **A medicina popular.** 3.ed. Natal: EDUFRN, 1999.

ARCILA-LOZANO, C.C.; LOARCA-PINA, G.; LECONA-URIBES, S. El orégano: propiedades, composición y actividad biológica de seus componentes. **Archivos Latino-americanos de Nutrición**, v.54, n.1, p. 100-111, mar.2004.

ARRIGONI-BLANK, M. F. Produção de mudas, altura e intervalo de corte em melissa. **Horticultura Brasileira**, Brasília, v. 23, n. 3, p. 780-784, 2005.

ATKINS, S. Verbenaceae. In: KADEREIT, J. W. (ed.). **The families and genera of vascular plants: Flowering plants. Dicotyledons.** Lamiales (except Acanthaceae including Avicenniaceae), Berlin, GER, Springer-Verlag, v. 7. 2004.

ATTI-SERAFINI, L.; PANSERA, M. R.; ATTI-SANTOS, A. C.; ROSSATO, M.; PAULETTI, G. F.; Rota, L. D.; PAROUL, N.; MOYNA, P.; **Rev. Bras. Pl. Med.** 2002, 4, 72

AVATO, P.; FORTUNATO, I. M.; RUTA, C.; D'ELIA, R. Glandular hair and essential oils in micropopagated plants of *Salvia officinalis* L. **Plant Science**, 2005.

AZAMBUJA, W. **Mirceno.** In: Óleos essenciais.org – não basta só informar. Postado em 16 de julho de 2009. Disponível em: <http://www.oleosessenciais.org>. Acesso em 09 de junho de 2013.

BADILLA, B. et al. Determination of topical anti-inflammatory activity of the essential oil and extracts of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (Verbenaceae), using the model of mouse ear edema induced by TPA and AA. **Pharmacognosy Magazine**, v. 3, p. 139-144. 2007.

BAHL, J.R.; SHWETA SINHA; A.A.NAQVI; R.P.GUPTA e SUSHIL KUMAR. Linalool-rich essential oil quality variants obtained from irradiated stem nodes in *Lippia alba*. **Flavour and Fragrance Journal**. v.17, p.127-132, 2002.

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils: a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.

BARATA, L. E. S.; QUADROS, C. R. **New essential oils from Brazilian biodiversity: Science and Markets**. The rosewood experiment, Centifolia, 6th Int. Congress on Perfumery and Natural raw material, França, 2006.

BARBOSA, F.F.;MELO, E.C.; ALMEIDA,L.C. de; SILVA SANTOS, H.; BARBOSA , L.M.P.; RADUNZ, L.L. Avaliação do tempo de espera no campo, antes da secagem, sobre o teor e a composição química do óleo essencial da erva-cidreira-brasileira (*Lippia alba* (Mill.) N.E.Brow) – Verbenaceae. **Engenharia na Agricultura**. Viçosa, MG v.14, n.1, p.17-15, jan/mar, 2006.

BAUER, K.; GARBE, D. **Common Fragrance and Flavor Materials. Preparation, Properties and Uses**. 4^a ed., Wiley-VCH Verlag VmgB, 2001.

BIASI, L. A.; DECHAMPS, C. **Plantas aromáticas do cultivo à produção de óleo essencial**. 1 ed. Layer Studio Grafico e Editora Ltda, Curitiba, 2009. 160 p.

BIZZO, H.R.; HOVELL, A.M.C.; REZENDE, C.M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**. V.32, n.3, p.588-594, 2009.

BLUMENTHAL–BARBY, K.; BALCK, K. Die Stellung der Arzneipflanzen in Gesundheitsverhalten der Bevoelkerung der DDR. **Pharmazie**, Eschborn, v. 41, n. 8, p.594–595, aug. 1986.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância Sanitária. Produtos fitoterápicos, institui e normatiza o registro de seus produtos junto ao SUS. Portaria nº6, de 31 de janeiro de 1995. **LEX**, p. 423, Brasília, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisa de plantas medicinais da Central de Medicamentos**. (Série B, Textos básicos de Saúde). Brasília, 2006. 148 p.

BRAZ FILHO, R. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. **Química Nova**, v.33, n.1, p.229-239, 2010.

BURT, E. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods: a review. **International Journal of Food Microbiology**, v.94, n.3, p.223-253, 2004.

BURKART, A. **Leguminosas Mimosoideas**. Flora Ilustrada Catarinense, 1979. 299p.

BUTLER, G.; RIVERA, D. Innovations in peeling technology for yacon. **Project Report International Potato Center**,2004. Capturado em 13 fev. 2006.

CÁCERES, A.; ÁLVAREZ, A.V.; OVANDO, A.E.; SAMAYOA, B.E. Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. 1. Screening of 68 plants against Gram-positive bacteria. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 31, n. 2, p. 193-208, 1991.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 33, n. 2, p. 179–189, feb. 2000.

CALIXTO, J.B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**, v. 5, n. 3, p. 37-39, 2003.

CAMÊLO, L.C.A. **Caracterização de germoplasma e sazonalidade em erva-cidreira-brasileira [*Lippia alba* (Mill.) N.E.Br.]**. 2010, 80f. Tese (Mestrado em Agroecossistema, área de concentração Sustentabilidade em Agroecossistemas) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2010.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; MORAIS, S. M.; MACIEL, M. V.; MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, L. M. B.; BRAGA, R. R.; VIEIRA, L. S. Anthelmintic activity of *Croton zehntneri* and *Lippia sidoides* essential oils. **Veterinary Parasitology**, v. 148, p. 288-294, 2007.

CARDOSO, M.G.; SHAN, A.Y.K.V.; SOUSA, J.A. **Fotoquímica e Químicas de produtos naturais**. Lavras: UFLA/FAEPE, 2001.

CARNEJO-RODRIGUES, J.S. **Contributo para o Estudo Etnobotânico das plantas Medicinais e Aromáticas no Parque Natural da Serra de São Mamede**. Relatório de Estágio para a Licenciatura em Biologia. Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 2001.

CARVALHO, A.F.U.; MELO, V.M.M.; CRVEIRO, A.A.; MACHADO, M.I.L.; BANTIM, M.B.; RABELO, E.F. Larvicidal activity of the essential oil from *Lippia sidoides* Cham. against *Aedes aegypti*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, p. 569-571, 2003.

CASTRO, D.M. **Efeito da variação sazonal, colheita selecionada e temperatura de secagem sobre a produção de biomassa, rendimento e composição de óleos essenciais de folhas de *Lippia alba* (Mill.) N.E.ex Britt. & Wilson (Verbenaceae)**. 1999. 132f. Tese (Doutorado em Horticultura) – Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

CASTRO, D. M. **Efeito de variação sazonal, colheita selecionada e temperaturas de secagem sobre a produção de biomassa, rendimento e composição de óleos essenciais de *Lippia alba* N. E. Br. ex Britt. & Wilson (Verbenaceae)**. 2001. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu. 2001.

CASTRO, D. M.; MING, L. C.; MARQUES, M. O. M.; **Rev. Bras. Pl. Med.** 2002, 4, 75.

CASTRO, H. G.; FERREIRA, A. F; SILVA, D. J. H; MOSQUIM, P. R. **Contribuição ao estudo das plantas medicinais Metabólitos Secundários**. Viçosa – MG. 2ª Edição, 2004.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir e plantas medicinais. **Química Nova**, v.21, n.1, 1998.

CELIS, C.N. **Estudio comparativo de la composición y actividad biológica de los aceites esenciales extraídos de *Lippia alba*, *Lippia organoides* y *Phyla (Lippia) dulcis*, espécies de la familia Verbenaceae**.133 p. Trabalho de conclusão de curso (Facultad de Ciencia, Escuela de Química) Universidad Industrial de Santander, 2007.

CHARLES, D. J.; JOLY, R. J.; SIMON, J. E. Effects of osmotic stress on the essential oil content and composition of peppermint. **Phytochemistry**, London, v.29, n.9, p. 2837-2840, 1990.

CHEN, Y.; BICKER, W.; WU, J.; XIE, M.Y.; LINDNER, W.; Ganoderma species discrimination by dual-mode chromatographic fingerprinting : A study on stationary phase effects in hydrophilic interaction chromatography and reduction of sample misclassification rate by additional use of reversed-phase chromatography. **Journal of Chromatography A**. vol. 1217, p.1255-1265, 2010.

COMBRINCK, S.; DU PLOOY, G.; McCRINDLE, R.; BOTHA, M. Morphology and histochemistry of the glandular trichomes of *Lippia escaberrima* (Verbenaceae). **Annals of Botany**, v.99, p.1111-1119, 2007.

CORDOVA, C. M. M.; DIMÉTRIO, S. **Uso de ervas medicinais e fitoterápicos na comunidade da Costa da Lagoa, Florianópolis**. Florianópolis, 1994. Monografia de Conclusão de Estágio (Graduação em Farmácia) –Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina.

CORRÊA, C. B. V. Contribuição ao estudo de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. ex Britt.; Wilson–erva–cidreira. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 3, p. 57–64, jul./set. 1992a.

CORRÊA, C. B. V. Contribuição ao estudo de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. ex Britt.; Wilson–erva–cidreira. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XII, 1992, Curitiba. **Resumos ...** Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 1992b. 296 p. p. 207.

CORRÊA JUNIOR, C.; MING, L.C.; SHEFFER, M.C. **Cultivo de plantas medicinais, condimentos e aromáticos**. 2ed. Jaboticabal: UNESPI FUNEP, p.151, 2000.

CICCIÓ, J.; OCAMPO, R. Variación anual de la composición química del aceite esencial de *Lippia alba* (Verbenaceae) cultivada em Costa Rica. **Lankesteriana**, v.6, n.3, p.149-154, 2006.

CRAGG, G.M.; NEWMAN, D.J.; SNADER, K.M. Natural products in drug discovery and development. **Journal of Natural Products**, v. 60 p. 52-60, 1997.

CRAVEIRO, A.A. Óleos essenciais de plantas medicinais aromáticas do Nordeste. In: **Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, VII**, 1982, Belo Horizonte. Resumo. Belo Horizonte: Comissão organizadora do SPMB, 1982. p. 105.

CUNNINGHAM, A.B. **African medicinal plants: setting priorities at the interface between conservation and primary healthcare**. People and plants working paper. Paris: UNESCO, 1993.

DÍAZ, C.; PACHECO, J. **Utilización de plantas medicinales tropicales jaunilama *Lippia alba* (Mill.) Brown y zacate de limón *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf., em la preparación de uma bebida fria**. p.55. Tesis de grado (Ingeniería Agronómica). Universidad Earth, Costa Rica, 2000.

DREWS, J. Drug discovery: a historical perspective. **Science**, New York, v. 287, n. 5460, p. 1960–1964, mar. 2000.

DUDAREVA, N.; PICHERSKY, E.; GERSHENZON, J. Biochemistry of plant volatiles. **Plant Physiology**, v.135, p.1893-1902, 2004.

EHLERT, P.A.D. **Épocas de plantio, idade e horário de colheita na produção e qualidade do óleo essencial de quimiotipo limoneno-carvona de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br.** Botucatu, SP: 2003 107 F. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, São Paulo. 2003.

FALKENBERG, M. B.; DOS SANTOS, R. I.; SIMÕES, C. M. O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES, C. M. O. et al. (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade-UFRGS/Ed. da UFSC, 2003, cap. 10, p. 229-246.

FAPESP On Line. **Agronomia “perfume de manjeriço**. 2010.

FARIAS, M. R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C. M. O et al. (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade-UFRGS/Ed. da UFSC, 2003, cap. 12, p. 263-288.

FARMACOPEIA BRASILEIRA, 5.ed. Volume I. Brasília: Anvisa, 2010a. 546p.

FARMACOPEIA BRASILEIRA, 5.ed. Volume II. Brasília: Anvisa, 2010b. 836p.

FENNELL, C.W. et.al. Assessing African medicinal plants for efficacy and safety: agricultural and storage practices. **Journal of Ethnopharmacology**. 2004, v.9, p.113-121.

FERRAZ, J.B.S.; BARATA, L.E.S.; SAMPAIO, P.T.B.; GUIMARÃES, G.P. Perfumes da Floresta Amazônica: em busca de uma alternativa sustentável. **Ciência e Cultura**, v.61, n.3, p.40-43, 2009.

FITOTERAPIA. **Entre o conhecimento popular e o científico**. Disponível em:<http://www.comciencia.br/reportagens/fito/fito1.htm>. Acesso em: 25 abr. 2013.

FRANCO, M.R.B.; CARRILLO, J.L.L.; CORTELAZZI, T.D.; RAGA, A.C. Composição de voláteis e qualidade de aroma do óleo d-limoneno: Uma aplicação de análise estatística multivariada. In: FRANCO, M.R.B. (Coord.) **Aroma e sabor de alimentos: temas atuais**. São Paulo: Livraria Varela, 2003.p.113-126.

FRIGHETTO, N. & OLIVEIRA J.G. *Lippia alba* Mill N.E.Br. (Verbenaceae) as a source of linalool. **J Essent Oil Res**, v. 10, p. 578-580, 1991.

FRIZZO, C.D.; SANTOS, A.N.; PAROUL, N.; SERAFINI, L.A.; DELLACASSA, E.; LORENZO, D.; MOYNA, P. Essential oils of camphor tree (*Cinnamomum camphora* Nees & Eberm) cultivated in Southern Brazil. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.43, n.3, 2000.

GARZA-JUARÉZ, A.; SALAZAR-CAVAZOS, M.L.; SALAZAR-ARANDA, R.; PÉREZ-MESEGUER, J.; TORRES, N.W. Correlation between chromatographic fingerprint and antioxidante activity of *Turnera difusa* (Damiana). **Planta Medica**. Vol.77, n.9, p.958-963, 2011.

GIL, A.; GHERSA, C. M.; LEICACH, S. Essential oil yield and composition of *Tagetes minuta* accessions from Argentina. **Biochemical Systematics and Ecology**, Richmond, v.28, p. 261-274, 2000.

GIRÓN, L. M.; FREIRE, V.; ALONZO, A.; CÁCERES, A. Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 34, p. 173-187, 1991.

GRAVES, A. H. Breve resumo histórico do uso das plantas na medicina. **Rev. da Flora Medicinal**, n. 2, ano XII, p. 43–65, fev. 1945. Traduzido do Brooklyn Botanic Garden Record, v. XXXII, n. 3, 1943.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N.P. Plantas Medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v.30, n.2, p.374-381, 2007.

GOMES, E. C. et al. Constituintes do óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.(Verbenaceae). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 72, p. 29-32. 1993.

GOMES, E.C.; MINGUEL, O.G.; MOREIRA, E.A. Contribuição ao estudo anatômico de *Lippia alba* (Mill) N. E. Br. – Verbenaceae. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XI, 1990, João Pessoa. **Resumos**. João Pessoa, p.3.15, 1990.

GOMES, E.C. **Ensaio preliminar marcha sistemática e fitoquímica para *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. Verbenaceae**. Curitiba, UFPR, 6p, 1990.

GONÇALVES, M. I. A.; MARTINS, D. T. O. Plantas medicinais usadas pela população do município de Santo Antônio de Leverger, Mato Grosso, Brasil. **Rev.Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3/4, p. 56–61, jul.-set./out.-dez. 1998.

GONZÁLES, J. **Verbenaceae draft-borrador**. Flora digital de La Selva, Organización para Estudios Tropicales, 2006.

GOUNARIS, Y. Biotechnology for production of essential oils, flavours and volatile isolates. A review. **Flavour Fragrance Journal**, v.25, p.367-386, 2010.

GUEVARA, S.; MEAVE, J.; MORENO-CASSOLA, P. & LABORDE, J. Floristic composition and structure of vegetation under isolated tress in neotropica pastures. **Journal of Vegetation Science** 3: 655-664, 1992.

GUIMARÃES, L. G. L. Óleos essenciais de *Lippia sidoides* CHAM., *Alomia fastigiata* (Gardner) BENTH, *Ocotea odorifera* (Vell.) Rohwer, *Mikania Glauca* MART. e *Cordia verbenaceae* D. C: **Identificação e quantificação química, caracterização das estruturas secretoras, atividades antioxidantes e antibacteriana**. 2010. 225p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, Universidade Federal de Lavras.

GUPTA, M. P. (Ed). **270 Plantas medicinales iberoamericanas**. CYTED. Santa Fé de Bogotá: Editorial Presencia, 1995. p. 557–567.

HAN, C.; CHEN, J.; CHEN, B.; LEE, F.S.C.; WANG, X. Fingerprint chromatogram analysis of *Pseudostellaria heterophylla* (Miq.) Pax root by high performance liquid chromatography. **Journal of Separation Science**. Vol.29, n.4, p.2197-2202, 2006.

HARTMANN, H.T.M.; KESTER, D.E.; DAVIES JUNIOR, F.T. **Plant propagation: principles and practices**.5.ed.Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1996.647p.

HEGNAUER, R. Nachträge zu Band 5 und Band 6 (Magnoliaceae bis Zygophyllaceae). In: _____. **Chemotaxonomie der Pflanzen**. Band 9. Basel: Birkhäuser, 1990. p. 730–753.

HEINRICH, M.; RIMPLER, H.; BARRERA, N.A. Indigenous phytotherapy of gastrointestinal disorders in a lowland mixe community (Oaxaca, Mexico): Ethnopharmacologic evaluation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 36, p. 63–80, 1992.

HEINZMANN, B.M.; BARROS, F.M.C. Potencial das plantas nativas brasileiras para o desenvolvimento de fitomedicamentos tendo como exemplo *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (Verbenaceae). **Revista do Centro de Ciências da Saúde**, Santa Maria, v.33, p.43-48, 2007.

HENEBELLE, T.; SAHPAZ, S.; DERMONT, C.; JOSEPH, H.; BAILLEUL, F. The essential oil of *Lippia alba*: Analysis of samples from French overseas departments and review of previous works. **Chemistry and Biodiversity**, v.3, p.1116-1125, 2006.

HENEBELLE, T. **Investigation chimique, chimiotaxonomique, et pharmacologique de Lamiales productives d'antioxydants: Marrubium peregrinum, Ballota larendana, Ballota pseudodictamnus (Lamiacées) et Lippia alba (Verbénacées)**. 2006. 204f. Thèse (Doctorat – Chimie Organique et Macromoléculaire) – Lille 1, 2006.

HENEBELLE, T.; SAHPAZ, S.; JOSEPH, H.; BAILLEUL, F. Ethnopharmacology of *Lippia alba*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.116, 211-222, 2008.

HOAI, N.N.; DEJAEGHER, B.; TISTAERT, C.; THI HONG, V.N.; RIVIÉRE, C.; CHATAIGNÉ, G.; PHAN VAN, K.; CHANVAN, M.; QUETIN-LECLERQ, J.; HEYDEN, Y.V.; Development of HPLC fingerprints for *Mallotus* species extracts and evaluation of the peaks responsible for their antioxidant activity. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. V.50, p.759-763, 2009.

HOSTETTMANN, K.; QUEIROZ, E. F.; VIEIRA, P.C. **Princípios ativos de plantas superiores**. São Carlos: EdUFScar, 2003. p.9. (Série de textos da Escola de Verão em Química, v. IV).

HOSTETTMANN, K.; MARSTON, A. **Chemistry & pharmacology of natural products: saponins**. Cambridge/New York: Cambridge University Press, 1995. 548 p.

IBGE. **Censo Demográfico 2012**, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2013.

IJIMA, Y.; GANG, D.R.; FRIDMAN, E.; LEWINSOHN, E.; PICHERSKY, E. Characterization of geraniol synthase from the peltate glands of sweet basil. **Plant Physiology** 134: 370-379.2004.

JERKOVIC, I.; MASTELIC, J.; MILOS, M. The impact of both the season of collection and drying on the volatile constituents of *Origanum vulgare*. L.ssp. *Hirtum* grown wild in Croatia. **Int.J.Food Sci. Technol.** 36: 649-654. 2001

KAMADA, T.; CASALI, V. W. D.; BARBOSA, L. C. A.; FONTES, I. C. P.; FINGER, F. L. Plasticidade fenotípica do óleo essencial em acessos de manjeriço (*Ocimum basilicum* L.). **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.1, n.2, p. 13-22, 1999.

KAMADA, T. **Plasticidade fenotípica da morfologia e do óleo essencial em acessos de manjeriço (*Ocimum spp.*)** 1998. 59p. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento) – Universidade Federal de Viçosa.

KLÜEGER, P. A.; TEUBER, C. A.; DAROS, M. R.; FARIAS, M. R.; DE LIMA, T. C. M. Avaliação da atividade farmacológica central de diferentes preparações de *Lippia alba* Miller(Verbenaceae). SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, Florianópolis,1996. **Resumos...** Florianópolis, 1996, p. 118.

KLUEGER, P. A.; DAROS, M. R.; SILVA, R. M.; FARIAS, M. R.; DE LIMA T. C. M. Neuropharma-cological evaluation of crude and semipurified extracts from *Lippia alba* Will N. E. Br. (Verbenaceae). In: INTERNATIONAL JOINT SYMPOSIUM: Chemistry, Biological and Pharmacological Properties of Medicinal Plants from the Americas, 1997. **Abstracts...** 1997. Poster Session, 2: B23.

KOUDOU,J; ABENA, A.A; NAGAISSONA, P, BESSIÉRE, J.M. **Chemical composition and pharmacological activity of essential oil of *Canarium schweinfurthii***. Fitoterapia. 2005; 76(7-8):700-3

KUTCHAN, T.M. Ecological Arsenal and Developmental Dispatcher. The Paradigm of Secondary Metabolism. **Plant Physiology**, v.125, p.58–60, 2001.

LACHER, W. **Ecofisiologia vegetal**. São Carlos, SP. 531p. Editora Rima. 2000.

LAVABRE,M.**Aromaterapia: a cura pelos óleos essenciais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Record, 2001.

LAVABRE, M. **Aromaterapia – A cura pelos óleos essenciais**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Record, 1992.

LEAL, T. C. A. B.; FREITAS, S. P.; SILVA, J. F.; CARVALHO, A. J. C. Avaliação do efeito da variação estacional e horário de colheita sobre o teor foliar de óleo essencial de capim cidreira (*Cymbopogon citratus*(DC) Stapf). **Revista Ceres**, Viçosa, v.48, n.455, p.445-453, 2001.

- LEE, L. Introducing herbal medicine into conventional health care settings. **J. Nurse–Midwifery**, v. 44, n. 3, p. 253–266, may/jun. 1999.
- LEMOS, T. L. G. et al. Antimicrobial activity of essential oils of brazilian plants. **Phytotherapy Res.**, London, v. 4, n. 2, p. 82–84, april 1999.
- LEMOS, T.L.G.; MATOS, F.J.A.; ALENCAR, J.W.; CRAVEIRO, A.A.; CLARK, A.M.; MCCHESENEY, J.D. Antimicrobial activity of essential oils of Brazilian plants. **Phytotherapy Research**, v. 4, n. 2, p. 82–84, 1990.
- LIANG, Y.; XIE, P.; CHAU, F. Chromatographic fingerprint and related chemometric techniques for quality control of traditional Chinese medicines. **Journal of Separation Science**. Vol.33, p.410-421, 2010.
- LIBERTO, E.; CAGLIERO, C.; SGORBINI, B.; BICCHI, C.; SCIARRONE, D.; ZELLNER, B.D.A.; MONDELLO, L.; RUBIOLO, P. Enantiomer identification in the flavor and fragrance fields by “interactive” combination of linear retention indices from enantioselective gas chromatography and mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**. v.1195, p.117-126, 2008.
- LIU, X.J.; HU, J.; LI, Z.Y.; QIN, X.M. ZHANG, L.Z.; GUO, X.Q. Species classification and quality assessment of Chaichu (*Radix bupleuri*) based on high-performance liquid chromatographic fingerprint and combined chemometrics methods. **Archives of Pharmacal Research**. Vol.34, n.6,p.961-969, 2011.
- LOAIZA, J. C. M. & CÉSPEDES, C. L. 2007. Compuestos volatiles de plantas. Origen, emission efectos, análisis y aplicaciones al agro. **Revista Fitotecnia Mexicana** 30(4):327-351.
- LOAYZA, I. et al. Essential oils of *Baccharis salicifolia*, *B. Latifolia* and *B. Dracunculifolia*. **Phytochemistry**.1995, v.38, n.2, p. 381-9.
- LOPES, N. P.; KATO, M. J.; ANDRADE, E. H. A.; MAIA, J. G. S.; YOSHIDA, M. Circadian and seasonal variation in the essential oil from *Virola surinamensis* leaves. **Phytochemistry**, London, v.46, n.4, p. 689- 693, 1997.
- LORENZI, H; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. Nova Odessa/SP: Instituto Plantarum, 2002.

LOURENZANI, A. E. B. S.; LOURENZANI, W. L.; BATALHA, M. O. Barreiras e oportunidades na comercialização de plantas medicinais provenientes da agricultura familiar. **Revista Informações Econômicas**, São Paulo, mar. 2004 v.34, n.3.

LUIZ NETTO, N.; RIBEIRO, J.E.G.; RODRIGUES, A.G. **Programa de pesquisa de Plantas Mediciniais da Central de Medicamentos**. In: A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Mediciniais da Central de Medicamentos. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 2006.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; VEIGA, V.F.J.R.; GRYNBERG, N.F.; ECHEVARRIA, A. Plantas Mediciniais: A necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v.25, n.23, p.429-438, 2002.

MAIA, N. B. Efeito da nutrição mineral na qualidade do óleo essencial da menta (*Mentha arvensis* L.) cultivada em solução nutritiva. In: MING, L.C. et al (ed). **Plantas medicinais, aromáticas e condimentares: avanços na pesquisa agronômica**. Botucatu: UNESP, 1998, v.2. p. 81-95.

MAIA, J.G.S.; ANDRADE, E.H.A.; COUTO, H.A.R.; SILVA, A.C.M.; MARX, F.; HENKE, C. Plant of Amazon rosewood. **Química Nova**, v.30, n.8, p.1906-1910, 2007.

MANICA-CATTANI, M.F.; ZACARIA, J.; PAULETTI, G.; ATTI-SERAFINI, L.; ECHEVERRIGARAY, S. Genetic variation among South Brazilian accessions of *Lippia alba* Mill. (Verbenaceae) detected by ISSR and RAPD markers. **Braz. J.Biol.** 69: 375-380.

MARQUES, M.O.M.; TEIXEIRA, J.P.F.; SCRAMIN, S. (coord.) **Simpósio Brasileiro de óleos essenciais: diagnóstico e perspectiva, 2** – Campinas: Instituto Agronômico, 2003.

MARTINEZ, S.T.; ALMEIDA, M.R.; PINTO, A.C. Natural hallucinogens: a flight from Medieval Europe to Brazil. São Paulo, **Quim. Nova**, v.32, nº 9, 2009.

MARTINI, M. G. **Análise da composição química e da atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de *Ocimum selloi* Benth, *Hesperozygis myrtoides* (A. St.-Hil.) Epling e *Mentha pulegium* L. (Lamiaceae)**. 2011. 83f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2011.

MARTINS, L.R.R.; PEREIRA, E.R.F.; CASS, Q.B. Multivaried analysis of high performance liquid chromatographic profile for discrimination of vegetables especies of *phyllanthus*. **Labciencia con Noticias Técnicas del Laboratorio**. Vol.4, p.11-13, 2007.

MARTINS, L.R.R.; PEREIRA, E.R.F.; CASS, Q.B. Chromatographic profiles of phyllanthus aqueous extracts samples: a proposition of classification using chemometric models. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, 2011.

MARTINS, E. R.; SANTOS, R. H. S. **Plantas medicinais: uma alternativa terapêutica de baixo custo**. Viçosa: UFV, Imprensa Universitária, 1995, 26p.

MATOS, F.J.A. As ervas cidreiras do Nordeste do Brasil – Estudo de três quimiótipos de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Brown (Verbenáceas). Parte I – Farmacognosia. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.77, n.2, p.65-67, 1996 a.

MATOS, F.J.A. As ervas cidreiras do Nordeste do Brasil – Estudo de três quimiótipos de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Brown (Verbenáceas). Parte I – Farmacoquímica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.77, n.4, p.137-141, 1996 b.

MATTOS, S. H. **Estudos fitotécnicos da *Mentha arvensis* L. var. *piperacens* Holmes como produtora de mentol no Ceará**. 2000. Tese (Doutorado em Fitotecnia) – Departamento de Fitotecnia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2000.

MENDES, S. S.; BOMFIM, A. R. R.; JESUS, H. C. R.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; C.S. ESTEVAMA; ANTONIOLLI; S.M. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v.129, n. 4, p. 391–397, 2010.

MENTZ, L. A.; BORDIGNON, S. A. L. Nomenclatura botânica, classificação e identificação da plantas medicinais. In: SIMÕES, C. M. O. et al. (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade–UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p. 147–162.

METLEN, K.L.; ASCHEHOUG, E.T.; CALLAWAY, R.M. Plant behavioural ecology: dynamics plasticity in secondary metabolites. **Plant, Cell and Environment**: v.32, p.641-653, 2009.

MING, L.C. Cultivo de plantas medicinais: influência da adubação orgânica na produção de biomassa de óleo essenciais em *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. Verbenáceas. In: **Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, XII, 1992, Curitiba. Resumos. Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 1992, 296p.p210.

- MING, L. C. Rooting of cuttings of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.–Verbenaceae. **Acta Hort.**, Wageningen, v. 426, p. 643–646, aug. 1996.
- MING, L.C. **Coleta de plantas medicinais**. In: Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar. Di Stasi, L.C. (Org.). São Paulo: UNESP, 1996, p.67-86.
- MISSOURI BOTANICAL GARDEN. **W3 Tropicos**. Disponível em: <[http:// www.mobot.mobot.org/w3T/ search/vast/html](http://www.mobot.mobot.org/w3T/search/vast/html)>. Acesso em: abr. 2006.
- MUÑOZ, M. A.; VALLEJO, C. F. A.; SÁNCHEZ, O. M. S. Morphology and anatomy of flowers and seeds of *Lippia alba*. **Acta Agronómica (Colombia)**, v. 56, n. 1. p. 7-11. 2007.
- NAGAO, E. O.; INNECCO, R.; MATTOS, S. H.; MEDEIROS FILHO, S.; MARCO, C. A.; **Rev. Ciên. Agron.** 2004, 35, 355.
- NIWA, Y. et al. Why are natural plant medicinal products effective in some patients and not in others with same disease?. **Planta Medica**, New York, v. 57, n. 4, p. 299–304, 1991.
- NOGUEIRA, M.A.; DIAZ, G.; SAKUMO, L. Caracterização química e atividade biológica do óleo essencial de *Lippia alba* cultivada no Paraná. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v.28, n.3, p.273-278, 2007.
- OHASHI, S.T.; ROSA, S.L. **Pau-rosa (*Amila rosaeodora* Ducke)**. Informativo Técnico: rede de sementes da Amazônia, n.4, 2004.
- OLIVEIRA, J.E.Z.; AMARAL, C.L.F.; CASALI, V.W.D. **Recursos genéticos e perspectivas do melhoramento de plantas medicinais**. Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Fitotecnia e Grupo entre folhas-plantas medicinais, Campos de UFV, Viçosa-MG.
- OLIVEIRA, D. R.; LEITÃO, G. G.; SANTOS, S. S.; BIZZO, H. R.; LOPES, D.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, D. S.; LEITÃO, S. G. Ethnopharmacological study of two *Lippia species* from Oriximiná, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology.**, v. 108, 103–108, 2006.
- OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. **Fundamentos de farmacobotânica**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1997. 178p.
- OLIVEIRO-VERDEL, J.; GÜETTE-FERNANDEZ, J.; STASHENKO, E. Acute toxicity against *Artemia franciscana* of essential oils isolated from plants of the genus *Lippia* and *Piper* collected in Colombia. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**. Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica. Chile. v.8, n.5, p.419-427, 2009.

OZEK, T.; TABANCA, N.; DEMIRCI, F.; WEDGE, D.E.; BASER, K.H.C. Enantiomeric distribution of some linalool containing essential oils and their biological activities. **Record of Natural Products**, v.4, n.4, p.180-192, 2010.

PAGLIARINI, W. S. M. **Levantamento das plantas de uso medicinal do distrito de Ribeirão da Ilha**. Florianópolis, 1995. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

PALÁCIO-LOPÉZ, K.; RODRÍGUEZ-LOPÉZ, N. Plasticidad fenotípica en *Lippia alba* (Verbenaceae) en respuesta a la disponibilidad hídrica en dos ambientes lumínicos. **Acta Biológica Colombiana**, v.12, n.5, p.187-198, 2007.

PASCUAL, M.E.; SLOWING, K.; CARRETERO, M.E.; MATA, D.S.; VILLAR, A. *Lippia*: traditional uses, chemistry and pharmacology: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v.76, p.201-214, 2001.

PASCUAL, M.E.; SLOWING, K.; CARRETERO, E.; MATA, D.S.; VILLAR, A. Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N.E.Brow (Verbenaceae). **II Fármaco**, v.56, p.501-504, 2001b.

PAVIANI L.C. **Extração com CO₂ a altas pressões e fracionamento do óleo essencial de capim limão utilizando peneiras moleculares**. 2004, 92f. Dissertação (Mestrado) - Engenharia de Alimentos, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS.

PÉREZ, S.; MECKES, M.; PÉREZ, C.; SUSUNAGA, A; ZAVALA, M.A. Anti-inflammatory activity of *Lippia dulcis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.102, p.1-4, 2005.

PÉRTILE, R. **Isolamento e elucidação estrutural de compostos polares de *Lippia alba* (Miller) N.E. Brown Ex Britt & Wills**. 2007. Dissertação apresentada como pré-requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

PEIXOTO, A.L.; MORIM, M.P. Coleções botânicas: documentação da biodiversidade brasileira. **Cienc.Cult.** v.55, n.3, p.21-24, 2003.

PEÑUELA, L.Y.F. **Acúmulo de biomassa e produção do óleo essencial de procedência de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex britt & p.wilson, quimiotipo linalol, no município de Pinhais – Paraná**. 2010. 85f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Departamento de Fitotecnia e

Fitossanitarismo, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, curso de Pós-graduação em Agronomia, Curitiba, Paraná.2010.

PEREIRA PINTO, J.E.B.; SANTIAGO, E.J.A.; LAMEIRA, O.A. **Compêndio de plantas medicinais**. Lavras: UFLA/FAEPE, 2002.

PIMENTA, M. R. et al. Floração, germinação e estaquia em espécies de *Lippia* (Verbenaceae). **Revista Brasileira de Botânica**, v. 30, n. 2, p. 215-224. 2007.

PINTO, E. P. P.; AMOROZO, M. C. M.; FURLAN, A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica – Itacaré, BA, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 4, p. 751-762. 2006.

PINTO, A.C.; SILVA, D.H.S.; BOLZANI, V.D.A.S.; LOPES, N.P.; EPIFANIO, R.DE.A. Produtos Naturais: Atualidade, Desafios e Perspectivas. **Quim.Nova**. v.25, n.1., p.45-61, 2002.

RATES, S.M.K. Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino da farmacognosia. **Rev.Bras.Farmacogn**. v.11, p.57-69, 2001.

RIBEIRO, J.E.L.S; HOPKINS, M.J.G.; VICENTINI, A.; SOTHERS, C.A.; COSTA, M.A.S; BRITO, J.M.; SOUZA, M.A.D.; MARTINS, L.H.P.; LOHMANN, L.G.; ASSUNÇÃO, P.A.C.L.; PEREIRA, E.C.; SILVA, C.F.; MESQUITA, M.R.; PROCOPIO, L.C. **Flora da Reserva Ducke: Guia de Identificação de Plantas Vasculares de uma Floresta de Terra-firme na Amazônia Central**, INPA, 1999.

RUEDA, S.; CARDENAS, C.; MARTÍNEZ, J.; STASHENKO, E. Estudio de la variación circadiana de los metabolitos secundarios volátiles obtenidos por destilación- solvente simultánea, de hojas de *Lippia alba* (Fam: Verbenaceae). **Scientia et Technica**, v.13, n.33, p.83-85, 2007.

SALIMENA, F. **Revisão taxonômica de *Lippia alba* L.sect. *Rhოდolippia* Schauer (Verbenaceae)**. Tese (Doutorado em Botânica) – Universidade de São Paulo, SP, 208p. 2002.

SAMUELSSON, G. **Drugs of natural origin—a textbook of pharmacognosy**. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1992.

SANDERS, R.W. The genera of Verbenaceae in the southeastern United States. **Harvard Papers in Botany**, v. 5, n. 2, p. 303-358, 2001.

SANTOS-MENDES, M.M.F.B. dos S. **Caracterização morfo-anatômica, fitoquímica e molecular de oito formas de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. Ex.Britt e Wilson, cultivadas em Botucatu, SP.** 2001, 102p. Tese (Doutorado em Horticultura) – Faculdades de Ciências Agrônomicas, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2001.

SANTOS, A.S. et al. **Embrapa Amazônia Ocidental.** Informe técnico: Descrição de sistema e de métodos de extração de óleos essenciais e determinação de umidade de biomassa em laboratório. Belém, 2004. p.6.

SANTOS, M.R.A. dos ; INNECCO, R. Influência de períodos de secagem de folhas no óleo essencial de erva-cidreira (quimiotipo limoneno/carvona). **Rev Cienc Agron.** 2004, v. 34, p. 5-11.

SARKER, S.D.; LATIF, Z.; GRAY, A.I. **Natural Products Isolation.** Second Edition. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press, 515p: 2006.

SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C. M. O. et al. (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 2. ed. ver. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade–UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p. 291–320.

SCHOCKEN, N.R.L. **Obtenção de quimiótipos híbridos de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Brown.** Campinas, 2007, 82f. Dissertação de mestrado.

SCRAMIN, S.; MARQUES, M.O.M.; TEIXEIRA, J.P.F. (Coord.) **Simpósio Brasileiro de Óleos Essenciais, 3.**Campinas: Instituto Agrônômico, 2005.

SENATORE, F.; RIGANO, D. Essential oil of two *Lippia alba* (Verbenaceae) growing wild in Guatemala. **Flavour Frag.J.** v.16, p.169-171, 2001.

SILVA, N.A.; OLIVEIRA, F.F.; COSTA, L.C.B.; BIZZO, H.R.; OLIVEIRA, R.A.; Caracterização química do óleo essencial da erva cidreira (*Lippia alba* Mill. N.E.Br.) cultivadas em Ilhéus na Bahia. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai.** Botucatu, v.8, n.3, p.52-55, 2006.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Identificação espectrofotométrica de compostos orgânicos.** 6ª edição. Editora LTC, Rio de Janeiro, 2007. 460p.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.12, n.1, p.35-40, 2002.

SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O. et al. (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade–UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p. 387–415.

SIMÕES, C.M.O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C.M.O. (Coord.) **Farmacognosia da planta ao medicamento**; 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS/UFSC, .p.467-495, 2003.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: de planta ao medicamento**. 5 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade UFRGS/Editora da UFSC, 2004.

SIMÕES, C.M.O.; SCBENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6.ed; Porto alegre: editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC,1104, p.2007.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Plantas da medicina popular do Rio Grande do Sul**. 5 ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 1998.

SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C.M.O. (Coord.) **Farmacognosia da planta ao medicamento**; 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS/UFSC,.,p.467-495, 2003.

SOARES, L.S. **Estudo tecnológico, fotoquímico e biológico de *Lippia alba* (MILLER) N.E.BROWN ex BRITT & WILS.** (Falsa- Melissa) Verbenácea. Florianópolis, SC: 2001, 182p. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2001.

SONAGLIO, D.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C. M O. et al. (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade-UFRGS/Ed. da UFSC, 2003, cap. 13, p. 289-326.

SOUZA, S.A.M. **Biotestes na avaliação de fitotoxicidade de extratos aquosos de plantas medicinais nativos do Rio Grande do Sul**. 2005. Monografia, Universidade Federal do Pará, 2005.

SOUZA, E.M. **Seleção, comportamento fenotípico e genotípico e desenvolvimento de uma nova cultivar de manjeriço (*Ocimum basilicum* L.) para Sergipe**. São Cristóvão: UFS, 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Agroecossistemas). Universidade Federal de Sergipe, 2008.

SOUZA, V.C.; LORENZI, H. **Verbenaceae Botânica sistemática**. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2005, 529 p.

STASHENKO, E.E.; JARAMILHO, B.E.; MARTINEZ, J.R. Comparacion de la composicion química y de la actividad in vitro de los metabolitos secundários volátiles de plantas de la familia Verbenaceae. **Rev.Acad.Colom.Cienc.**v.27, n.105, p.579-597, 2003.

STEFANINI, M. B. **Ação de fitoreguladores no crescimento, produção de biomassa e teor de óleos essenciais em *Lippia alba* (Mill) N.E. Br. – Verbenaceae, em diferentes épocas do ano, 1997**. 123f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas/Botânica) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1997.

SVOBODA, K.P.; GREENWAY, P.G. The grow and volatile oil yield of summer savory (*Satureja hortensis*) in cool wet environment. **Journal of Horticultural Science**, v.65, p.659-665, 1990.

SVOBODA, K.; GREENAWAY, R. I. Investigation of volatile oil glands of *Satureja hortensis* L. (summer savory) and phytochemical comparison of different varieties. **The International Journal of Aromatherapy**, v.13, p.196-202, 2003.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 3ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2004. 719p. apud BLANK, M, F, A. Estudos agronômicos e químico de *Hyptis pectinata* L. POIT. e avaliações das atividades antiedematogênica, antinociceptiva e isoenzimática, 2005. 126p. Tese (Doutorado) – Departamento de Química, Universidade Federal de Alagoas.

TAVARES, E. S.; JULIÃO, L. S.; LOPES, D.; BIZZO, H. R.; LAGE, C. L. S.; LEITÃO, S. G. Análise do óleo essencial de folhas de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (Verbenaceae) cultivados em condições semelhantes. **Brazilian Journal of Pharmacology**, 15(1), 1-5, 2005.

TREASE, G.E.; EVANS, W.C. **Pharmacognosy**. 14 ed. London: W.B. Saundes, 1996, 120 p.

TRONCOSO, N.S. Los gêneros de Verbenáceas de Sudamérica extratropical (Argentina, Chile, Bolívia, Paraguay, Uruguay y sur de Brasil). **Darwiniana**, v. 18, p. 295-412, 1974.

TUCKER, A.O.; MACIARELLO, M.J. Volatile leaf oil of the “licorice Verbena” [*Lippia alba*(Mill.) N.E.Brown ex Britton and P.var. carterae Moldenke] from the North American Herb Trade. **J.essent.Oil.res.**, Carol Stream, v.11, vn.3, vp.314-316, may/jun.1999.

UNCTAD, The United Nations Conference on Trade and Development. **Market Brief in the European Union for selected natural ingredients derived from native species: *Lippia alba***, 2005.

VÁGI, E.; SIMÁNDI, B.; SUHAJDA, A.; HÉTHELVI, É. Essential oil composition and antimicrobial activity of *Origanum majorana* L., extracts obtained with ethyl alcohol and supercritical carbon dioxide. **Food Research International**, 38, p. 51-57, 2005.

VALE, T.G. et al.; Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E.brown chemotypes. **Journal os Ethnopharmacology**, v.167, p.127-33, 1999.

VENTRELLA, M. C. **Produção de folhas, óleo essencial e anatomia foliar quantitativa de *Lippia alba* (Mill) N.E.Br. (Verbenaceae) em diferentes níveis de sombreamento e épocas de colheita.** 2000. 84f. Tese (Doutorado em Horticultura) – Faculdade de Ciências Agrônômicas, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2000.

VIT, P.; SILVA, B.; MELÉNDEZ, P. ***Lippia alba* N.E.Br. Ficha botânica de interés apícola em Venezuela**, No. 2 Cidrón. Revista de la Facultad de Farmacia, v.43, p.13-14, 2003.

WANG, Y.; HAN, T.; ZHANG, X.G. ZHENG, C.J. RAHMAN, K.; QIN, L. LC fingerprint and hierarchical cluster analysis of *Crocus sativus* L. from different locations in China. **Chromatographia**. Vol.70, p.143-149, 2009.

WOLFFENBUTTEL, A.N. **Base da química dos óleos essenciais e aromaterapia: abordagem técnica e científica.** São Paulo: Roca, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines.** France: WHO Press, 2007, 92p.

YAMAMOTO, P.Y. **Interação genótipo x ambiente na produção e composição de óleos essenciais de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br.** 2006. 78f. Mestrado em Agricultura Tropical e Subtropical. Campinas, SP, 2006.

YAMAMOTO, P.Y.; COLOMBO, C.A.; AZEVEDO FILHO, J.A.; LOURENÇÃO, A.L.; MARQUES, M.O.M.; MORAIS, G.D.S.; CHIORATO, A.F.; MARTINS, A.L.M.; SIQUEIRA,

W.J. Performance of ginger Grass (*Lippia alba*) for traits related to the production of essential oil. **Scientia Agrícola**, v.65, n.5, p.481-489, 2008.

ZHANG, X. **Regulatory situation of herbal medicines—a worldwide review**. Geneva: WHO, 1998.

ZHOU, J.; ZHANG, T.; WANG, Q.; CHEN, J. Chromatographic fingerprint analysis of varietal differences among three species of *baishouwu* and simultaneous analysis of three bioactive constituents by use of LC-DAD. **Chromatographia**. Vol.68, p.213-218, 2008.

ZHOU, X.; ZHANG, Y.S.; ZHAO, Y.; GONG, X.J.; ZHAO, C.; CHEN, H.G. An LC fingerprint study of *Poria cocos* (Schw.) Wolf. **Chromatographia**. vol.69, p.1282-1288, 2009.

ZOGHI, M.G.B.; ANDRADE, E.H.A.; SANTOS, A.A.; SILVA, M.H.L.; MAIA, J.G.S. Essential oils of *Lippia alba* (Mill) N.E.Br Growing wild in the Brazilian Amazon. **Flavour and Fragrance Journal**. v.13, n.1, p.47-48, 1997.