

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ENSP - ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
FARMANGUINHOS – COMPLEXO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS

FLÁVIA DA CUNHA CAMILLO

***Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson UMA ESPÉCIE NATIVA
PROMISSORA PARA A INTRODUÇÃO EM PROGRAMAS NACIONAIS DE
PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS**

Rio de Janeiro

2016



FLÁVIA DA CUNHA CAMILLO

***Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson UMA ESPÉCIE NATIVA
PROMISSORA PARA A INTRODUÇÃO EM PROGRAMAS NACIONAIS DE
PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-graduação
Lato Sensu como requisito para obtenção do título de
Especialista em Gestão da Inovação em
Medicamentos da Biodiversidade.

Orientadora: Dra. Maria Helena Durães Alves
Monteiro

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamento e Fitomedicamentos/Farmaguinhos / FIOCRUZ - RJ

C183I

Camillo, Flávia da Cunha

Lippia Alba (Mill.) N.E. Br. Ex Britton & P. Wilson uma espécie nativa promissora para a introdução em programas nacionais de plantas medicinais e fitoterápicos / Flávia da Cunha Camillo. – Rio de Janeiro, 2016.

vii , 59f. : il. 30 cm.

Orientadora: Dra. Maria Helena Durães Alves Monteiro

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão da Inovação de Medicamentos da Biodiversidade na modalidade EAD, 2016.

Bibliografia: f. 43-57

1. *Lippia alba*. 2. Erva cidreira. 3. Óleo essencial. 4. Quimiotipos. 5. Políticas Públicas. I. Título.

CDD 581.634

Flávia da Cunha Camillo

***Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson UMA ESPÉCIE NATIVA
PROMISSORA PARA A INTRODUÇÃO EM PROGRAMAS NACIONAIS DE
PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-graduação *Lato Sensu* de Gestão da Inovação em Medicamentos da Biodiversidade FIOCRUZ/ENSP/Farmanguinhos, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Gestão da Inovação em Medicamentos da Biodiversidade.

Orientadora: Dra. Maria Helena Durães Alves Monteiro

BANCA EXAMINADORA

Dr. Leonardo Noboru Seito (Pesquisador, Farmanguinhos/FIOCRUZ)

Dra. Carmelinda Affonso (Tutora - EAD/ENSP, FIOCRUZ)

Dra. Maria Helena Durães Alves Monteiro (Orientadora – EAD/ENSP, FIOCRUZ)

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Ao curso de Pós-graduação *Lato Sensu* de Gestão da Inovação em Medicamentos da Biodiversidade **FIOCRUZ/ENSP/Farmanguinhos** pela oportunidade de aprimorar meus conhecimentos e contribuir para minha formação profissional.

À minha orientadora Dra. Maria Helena Durães Alves Monteiro, pelo incentivo e paciência.

À minha família, que sempre me apoiou em todas as etapas da minha vida.

À Dra. Maria Raquel Figueiredo pela oportunidade e incentivo.

A meus amigos, e em especial, ao André Mesquita Marques e Lavínia Brito de Carvalho.

RESUMO

Lippia alba (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson (Verbenaceae), conhecida popularmente como erva cidreira, é uma das plantas mais utilizadas na medicina popular brasileira. Suas folhas são utilizadas em forma de chás, maceradas, compressas, banhos, extratos alcoólicos, xaropes e tinturas para tratar problemas gastrointestinais, diarreia e disenteria. A espécie possui diversos quimiotipos, sendo que seus metabolitos aromáticos já foram caracterizados no país, apresentando diferentes marcadores químicos com propriedades farmacológicas conhecidas, como analgésico, ansiolítico, sedativo, relaxante motor, antifúngica e antimicrobiana. *Lippia alba*, apesar de ser uma planta bastante utilizada no Brasil, encontra-se fora dos principais documentos que enfatizam a introdução de plantas medicinais na atenção básica do sistema de saúde pública. Diante dessas considerações, este estudo teve por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a classificação botânica, constituintes químicos, atividades farmacológicas e indicação de uso de *Lippia alba*, enfatizando a importância da espécie para o Brasil e contribuindo com mais informações para a que inovações no âmbito da saúde aconteçam.

Palavras-chave: *Lippia alba*, erva cidreira, carmelitana, óleo essencial, quimiotipos, Políticas Públicas.

ABSTRACT

Lippia alba (Mill.) N. E. Br. Ex Britton & P. Wilson (Verbenaceae), popularly known as lemongrass, is one of the most used plants in Brazilian folk medicine. Its leaves are used in the form of teas, macerated, compresses, baths, alcoholic extracts, syrups and tinctures to treat gastrointestinal problems, diarrhea and dysentery. The species has several chemotypes, and its aromatic metabolites have been characterized in the country, presenting different chemical markers with pharmacological properties already known, such as analgesic, anxiolytic, sedative, relaxing, antifungal and antimicrobial. *Lippia alba*, despite being a plant widely used in Brazil, is outside of the main documents that emphasize the introduction of medicinal plants in primary care in the public health system. In view of these considerations, this study aimed to carry out a review of the literature on the botanical classification, chemical constituents, pharmacological activities and indication of use of *Lippia alba*, emphasizing the importance of the species to Brazil and contributing to more information for that innovations health context happen.

Keywords: *Lippia alba*, lemongrass, Carmelite, essential oil, chemotypes, Public policy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Programa e Políticas relacionadas as Plantas Medicinais e Fitoterápicos.....	17
Figura 2 – Distribuição geográfica da família Verbenaceae J. St.–Hil.....	24
Figura 3 – Sinopse para todo o Brasil da família Verbenaceae J. St.–Hil.....	25
Figura 4 – Nomes aceito de espécies por estado brasileiro.....	25
Figura 5 – Nomes aceitos de espécie por região brasileira.....	25
Figura 6 – Nomes aceitos de espécie por domínio fitogeográfico.....	26
Figura 7 – Aspecto botânico de <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson.....	28
Figura 8 – Reprodução das partes aéreas de <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson.....	29
Figura 9 – Exsicata de <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson.....	30
Figura 10 – Principais vias do metabolismo secundário e suas interligações.....	31
Figura 11 – Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira 1ª edição.....	40
Figura 12 – Pesquisa de patente na base do INPI.....	42
Figura 13 – Deposito de pedido nacional de Patente.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Levantamento bibliográfico em bases de dados indexadas.....	22
Tabela 2 – Quimiotipos encontrados na espécie <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	33
Tabela 3 – Indicação terapêutica da espécie <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson.....	38
Tabela 4 – Indicação terapêutica da espécie <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson.....	39
Tabela 5 – Informações referente as duas patentes depositada no INPI.....	42
Tabela 6 – Descrição da Invenção referente as duas patentes depositada no INPI.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CBAF** – Componente básico da Assistência Farmacêutica
- CEME** – Central de Medicamentos do Ministério da Saúde
- DAF** – Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
- DeCS** – Descritores em Ciências da Saúde
- FFFB** – Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição
- FIOCRUZ** – Fundação Oswaldo Cruz
- INPI** – Instituto Nacional de Propriedade Industrial
- ISO** - International Organization for Standardization
- MS** – Ministério da Saúde
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PNPIC** – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
- PNPMF** – Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
- PPPM** – Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais
- RENAME** – Relação de Medicamentos Essenciais
- RENISUS** – Relação Nacional de Plantas Medicinais com Potencial de Utilização no Sistema Único de Saúde
- SCTIE** – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
- SUS** – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA	13
3	OBJETIVOS	16
3.1	Objetivo geral	16
3.2	Objetivos específicos	16
4	REFERENCIAL TEÓRICO	17
5	METODOLOGIA	21
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6.1	Família Verbenaceae J.St.-Hil	24
6.1.2	Caracterização da espécie <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	27
6.2	Fitoquímica	31
6.2.2	Quimiotipos	34
6.3	Atividades farmacológica	36
6.4	Políticas Públicas	38
6.5	Inovação e Patentes	41
6.5.1	Patente <i>Lippia alba</i>	41
7	CONCLUSÃO	45
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
	ANEXO A – Lista da RENISUS	61

1. INTRODUÇÃO

O uso terapêutico das plantas medicinais na saúde humana constitui-se como uma prática que atravessa milênios, estando historicamente presente na sabedoria do senso comum, articulando cultura e saúde (ALVIM *et al.*, 2006).

As plantas medicinais correspondem os mais antigos recursos empregados pelo homem no tratamento de enfermidades de todos os tipos, ou seja, a utilização de plantas na prevenção e/ou na cura de doenças é um hábito que sempre existiu na história da humanidade (OLIVEIRA & ARAUJO, 2007).

As plantas são fontes importantes de produtos naturais biologicamente ativos apresentando uma ampla diversidade de compostos químicos responsável por esses efeitos (WALL e WANI, 1996), e a pesquisa destes compostos químicos é tida como uma rica fonte para o desenvolvimento de novos fármacos (ELISABETSKY, 1991).

O Brasil abriga a maior biodiversidade do planeta, com aproximadamente 20% do número total de espécies da terra. Além disso, muitas das espécies brasileiras são endêmicas, e diversas espécies de plantas de importância econômica mundial (BRASIL, 2016e). O país abriga também uma rica sociobiodiversidade, representada por povos indígenas e por diversas comunidades que reúnem um inestimável acervo de conhecimentos tradicionais (BRASIL, 2016e).

O grande potencial da biodiversidade brasileira estimula o desenvolvimento de produtos inovadores oriundos de plantas medicinais (CALIXTO, 2005).

Dentre as plantas de uso popular encontra-se a *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson, pertencente à família Verbenaceae, originária da América do Sul e de ampla distribuição no Brasil (FLORA DO BRASIL, 2016).

A *Lippia alba*, popularmente conhecida como cidreira (FLORA DO BRASIL, 2016), cujo aroma está relacionado com a variabilidade química dos seus óleos essenciais, que caracterizam diferentes quimiotipos (AGUIAR *et al.* 2008). Essa diversificação dos componentes do óleo essencial é responsável pelas várias utilizações na medicina popular (MATOS, 1996). Suas folhas são utilizadas tradicionalmente em formas de chás, maceradas, em compressas, banhos ou extratos alcoólicos, (JULIÃO *et al.*, 2003) como analgésico, sedativo, tratamento de diarreia e disenteria, (PASCUAL *et al.*, 2001).

Lippia alba, apesar de ser uma planta bastante utilizada no Brasil encontra-se fora dos principais documentos que enfatizam a introdução de plantas medicinais na atenção básica do sistema de saúde pública.

Diante dessas considerações, este estudo teve por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a classificação botânica, constituintes químicos, atividades farmacológicas, e indicação de uso de *Lippia alba*, enfatizando a importância da espécie para o Brasil e contribuindo com mais informações para a que inovações no âmbito da saúde aconteçam.

2. JUSTIFICATIVA

O Brasil é um país de dimensões continentais e hospeda uma das maiores diversidades da flora e fauna do mundo (BRASIL, 2016f).

A flora brasileira é uma das mais ricas fontes de novas substâncias bioativas, e a vasta diversidade de tradições a ela associadas é apenas mais um reflexo deste imenso potencial, além de uma valiosa ferramenta no estudo e exploração de seus recursos (BRANDÃO, *et al.*, 2010).

A exploração da biodiversidade brasileira está em seu início e, a julgar pelos resultados obtidos em outros países, acredita-se que exista um vastíssimo campo para a produção de fármacos ainda desconhecidos (BRASIL, 2016b).

Grande parte das plantas nativas brasileiras ainda não tem estudos que permitam a elaboração de monografias completas e modernas. Muitas espécies são usadas sem respaldo científico quanto à eficácia e segurança, o que demonstra que em um país como o Brasil, com enorme biodiversidade, existe uma enorme lacuna entre a oferta de plantas e as poucas pesquisas (FOGLIO *et al.*, 2006). Desta forma, considera-se este um fator de grande incentivo ao estudo com plantas, visando sua utilização como fonte de recursos terapêuticos, pois o reino vegetal representa, em virtude da pouca quantidade de espécies estudadas, um vasto celeiro de moléculas a serem descobertas (FOGLIO *et al.*, 2006).

E nesse contexto que pode ser mensurado a importância do estudo de *Lippia alba*, uma planta nativa brasileira, amplamente utilizada pela medicina popular apresentando diversas atividades farmacológicas comprovadas em estudos pré-clínicos (HEINZMANN & BARROS, 2007).

A espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex P. Wilson (Verbenaceae), popularmente conhecida como erva-cidreira, alecrim selvagem, cidreira-brava, falsa-melissa, erva-cidreira-brasileira, erva cidreira do campo, salva do brasil, salva limão, alecrim do campo, salva-brava (LORENZI e MATOS, 2002), entre outros é tradicionalmente utilizada no país em todo o território nacional para tratar enfermidades relacionadas a distúrbios gastrointestinais, doenças respiratórias, problemas hepáticos e gastrite (Pascual *et al.*, 2001).

E uma espécie promissora na indústria farmacêutica, de aroma e perfumes, além de apresentar potencial para ser utilizada na indústria de defensivos agrícolas, devido ao fato de apresentar ação como repelente (MIRANDA, 2012) e atividade inseticida (NICULAU, *et al.*, 2013).

Possui diversos quimiotipos, sendo que seus metabolitos aromáticos já foram caracterizados no país, apresentando diferentes marcadores químicos com propriedades farmacológicas conhecidas como analgésico (COSTA *et al.*, 1989); ansiolítico (HATANO, *et al.*, 2012); sedativo, relaxante motor (VALE, *et al.*, 2002); antifúngicas (HOLTEZ, *et al.*, 2002); antimicrobiana (SOARES, 2001), podendo ser usada na forma de chás, maceradas, em compressas, banhos ou extratos alcoólicos, (JULIÃO *et al.*, 2003).

Apesar do extenso uso desta espécie pela população e diversos estudos pré-clínicos mostrando o seu potencial, a mesma encontra-se fora da lista de plantas medicinais com potencial utilização no SUS - **RENISUS** (BRASIL, 2009b).

A Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (foram selecionadas espécies vegetais já utilizadas nos serviços de saúde estaduais e municipais, o conhecimento tradicional e popular, estudos químicos e farmacológicos disponíveis, estudos da CEME e a Lista de plantas do Projeto “Plantas do Futuro” - Ministério do Meio Ambiente/Ibama) e uma lista de 71 plantas largamente utilizadas como medicinais pela população brasileira, com a função de orientar estudos e pesquisas na área de plantas medicinais e subsidiar o desenvolvimento da Relação Nacional de Fitoterápicos (RENISUS, 2009b).

Das 71 espécies vegetais presente na **RENISUS**, 12 encontra-se na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), descrito no anexo I e IV da **RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essencial)**.

Entre esses medicamentos, incluem-se: plantas medicinais, drogas e derivados vegetais para manipulação das preparações dos fitoterápicos como: a alcachofra (*Cynara scolymus* L.); aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi); babosa (*Aloe vera* (L.) Burm. f.); cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.); espinheira-santa (*Maytenus officinalis* Mabb.); garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens*); guaco (*Mikania glomerata* Spreng.); hortelã (*Mentha x piperita* L.); isoflavona-de-soja (*Glycine max*

(L.) Merr.); plantago (*Plantago ovata* Forssk.); salgueiro (*Salix alba* L.) e unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.) (BRASIL, 2015).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Fazer uma revisão da literatura sobre a espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex P. Wilson (Verbenaceae) quanto à classificação botânica, constituintes químicos, atividades farmacológicas e indicação de uso, contribuindo com informações científicas que possa subsidiar a introdução na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema único de Saúde - RENISUS.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Realizar levantamento bibliográfico de publicações científicas em bases de dados indexadas;

3.2.2 Descrever as principais características da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex P. Wilson quanto à classificação botânica, constituintes químicos, atividades farmacológicas, indicações de uso e terapêuticas;

3.2.3 Relacionar os principais documentos regulatórios referentes às plantas medicinais e fitoterápicos;

3.2.4 Descrever e analisar os pedidos de patente depositados no Brasil no INPI para a espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex P. Wilson.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1. Políticas Normativas Brasileira sobre Plantas Medicinais

O reconhecimento oficial da fitoterapia no Brasil com finalidade profilática, curativa, paliativa ou com fins de diagnóstico passou a ser oficialmente reconhecido pela OMS em 1978, onde o governo da época já considerava as plantas medicinais importantes para intensificar a assistência farmacêutica, a produção e o mercado de produtos farmacêuticos (BRASIL, 2006a).

A inserção da fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) é decorrente de muitos eventos e políticas. Foram anos de discursões e reflexão que conduziram a elaboração das atuais políticas públicas relacionadas às práticas complementares (CANTARELLI, 2012). A partir da década de 80, diversos documentos foram elaborados, enfatizando a introdução de plantas medicinais e fitoterápicos na atenção básica no sistema de saúde pública, entre as quais: (**Figura 1**) (BRASIL, 2006b)



Figura 1 – Programa e Políticas relacionadas as Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=9629&Itemid=508. Acesso em 29 de janeiro de 2016.

A Política de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos remonta a 1981 por meio da Portaria n.º 212, de 11 de setembro (BRASIL, 1981), do Ministério da Saúde que, define o estudo das plantas medicinais como uma das prioridades de investigação clínica e, 1982, o Ministério da Saúde (PPPM/Ceme) lançou o Programa de Pesquisa de Plantas Mediciniais da Central de Medicamentos (BRASIL, 1982) para obter o desenvolvimento de uma terapêutica alternativa e complementar, com embasamento

científico, pelo estabelecimento de medicamentos fitoterápicos, com base no real valor farmacológico de preparações de uso popular, à base de plantas medicinais (BRASIL, 1982).

E ao longo dessa trajetória várias políticas envolvendo plantas medicinais e fitoterápicos foram implantadas destacando, mais recentemente, o decreto 5.813, de 22 de junho de 2006 (BRASIL, 2006a), com instituição da **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**, e o seu programa instituído pela portaria interministerial 2.960, de 09 de dezembro de 2008 (BRASIL, 2008), e a portaria 971 de 03 de maio de 2006 (BRASIL, 2006c), que insere as **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC)** (BRASIL, 2011).

Com a finalidade de definir as ações previstas na **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**, o governo federal instituiu o grupo de trabalho Interministerial para elaboração do **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos - PNPMF**, aprovado em 10 de dezembro de 2008, por meio da Portaria nº 2.960 (BRASIL, 2006a). O Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos tem como um de seus objetivos inserir, com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia no SUS. O Programa busca, também, promover e reconhecer as práticas populares e tradicionais de uso de plantas medicinais e remédios caseiros (BRASIL, 2009a).

A construção do documento favoreceu a participação de todos os níveis e instâncias do governo e da sociedade. O documento apresenta ações referenciadas pelas diretrizes correspondentes, gestores e envolvidos, prazos e recursos para a implementação da PNPMF, como também composição e atribuições do Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos responsável pelo monitoramento e avaliação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2009a).

Dentre as responsabilidades do Gestor Federal (SCTIE/MS - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos / MS), inseridas nessas políticas, tem-se:

- Elaboração e revisão periódica da Relação Nacional de Plantas Medicinais com Potencial de Utilização no SUS - RENISUS;

- Elaboração e revisão de monografias de plantas medicinais, priorizando as espécies medicinais nativas;
- Inserção do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no SUS, em consonância com a Política Nacional de Saúde, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, Política Nacional de Assistência Farmacêutica e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (BRASIL, 2009a).

O Ministério da Saúde por meio do DAF (Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos) divulgou, em fevereiro de 2009b, uma relação com 71 espécies vegetais (plantas nativas que possam ser cultivadas em pelo menos uma das regiões do país), que apresentam potencial de avançar nas etapas da cadeia produtiva e de gerar produtos de interesse ao SUS (**Anexo 1**). Essa relação passou a constituir a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – **RENISUS** (BRASIL, 2016d).

A RENISUS tem como finalidade subsidiar o desenvolvimento de toda cadeia produtiva, nas ações relacionadas à regulamentação, cultivo/manejo, produção, comercialização e dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos. Tem a função de orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar o desenvolvimento e a inovação na área de plantas medicinais e fitoterápicos. A elaboração de estudos orientados tem como objetivo identificar todas as publicações relativas à espécie de interesse, como artigos, teses, dissertações, monografias, livros e compêndios oficiais e não-oficiais, de modo a conhecer o que se tem pesquisado e direcionar futuras pesquisas para estabelecer a sua seleção, cultivo-coleta-colheita, desenvolvimento farmacotécnico, controle de qualidade, pesquisa e regulação tanto como planta fresca, produtos intermediários, quanto como produto acabado (BRASIL, 2014).

A publicação de monografias das espécies vegetais de interesse ao SUS facilitará o registro e fortalecerá pesquisas com plantas nativas brasileiras, como também contribuirá com a assistência farmacêutica em plantas medicinais, atuando na promoção da segurança e eficácia das espécies vegetais usadas na atenção básica em saúde (BRASIL, 2016d).

Por meio das publicações, poderá ser identificada a necessidade de novas pesquisas, favorecendo o desenvolvimento tecnológico e a inovação de medicamentos e insumos estratégicos e fortalecendo estudos científicos (BRASIL, 2016d).

Após elaboração, as monografias passaram por um processo interno de avaliação por técnicos do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) para que então fosse submetida à Consulta Pública. No site do Ministério da Saúde encontram-se dezoito monografias disponível em consulta pública: *Alpinia*; *Calendula officinalis*; *Carapa guianensis*; *Curcuma longa*; *Eucalyptus globulus*; *Harpagophytum procumbens*; *Lippia sidoides*; *Mikania glomerata*; *Passiflora alata*; *Passiflora incarnata*; *Plantago major*; *Plantago ovata*; *Polygonum*; *Rhamnus purshiana*; *Ruta graveolens*; *Schinus terebinthifolius*; *Stryphnodendron adstringens* e *Vernonia condensata* (BRASIL, 2016d).

Para a construção de novas monografias encontra-se disponível no site do Ministério da Saúde (<http://portalsaude.saude.gov.br/>) um guia técnico orientativo para elaboração de estudos orientados de revisão, análise e sistematização das informações científicas (monografias) para plantas medicinais (BRASIL, 2016d).

O presente guia é de caráter informativo e busca orientar os profissionais envolvidos no trabalho de elaboração de estudos orientados de revisão, análise e sistematização das informações científicas (monografias) para plantas medicinais. A proposta deste guia é padronizar informações e procedimentos, de forma que os resultados possam ser homogêneos e facilmente comparáveis (BRASIL, 2014).

Desta forma a utilização de plantas medicinais tem sido estimulada pelo Ministério da Saúde e é considerada como uma área estratégica. O Brasil é o país de maior biodiversidade do planeta que, associada a uma rica diversidade étnica e cultural que detém um valioso conhecimento tradicional associado ao uso de plantas medicinais, tem o potencial necessário para desenvolvimento de pesquisas com resultados em tecnologias e terapêuticas apropriadas (BRASIL, 2006a) O desenvolvimento de novos fitoterápicos é essencial para que a pesquisa brasileira inove em saúde.

5 METODOLOGIA

Para a finalidade desta pesquisa será utilizada uma abordagem qualitativa, que caracteriza-se pela revisão da literatura através de levantamentos bibliográficos.

Os dados foram pesquisados nas seguintes fontes:

- a) Bases de dados indexadas: SciFinder (Chemical Abstracts Service), Web of Science, Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz (BRASIL, 2016);
- b) Portais virtuais de informações sobre plantas medicinais e fitoterápicos: Redesfíto – Inovação em Medicamento da Biodiversidade (BRASIL, 2016) Farmanguinhos – Instituto Tecnológico em Fármacos (BRASIL, 2016); Ministério da Saúde – Portal Saúde – SUS (BRASIL, 2016); ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2016);
- c) Publicações de referência: Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição - **FFFB** (BRASIL, 2011); Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - **RENISUS** (BRASIL, 2009b); Relação de Medicamentos Essenciais – **RENAME** (BRASIL, 2014) e **INPI** – Instituto Nacional de Propriedade Industrial (BRASIL, 2016c).
- d) Buscas adicionais: realizadas em livros, compêndios oficiais e não oficiais, entre outras bibliografias devidamente citadas quando utilizadas.

O nome científico, sinônimas botânicas, família e nomes populares da espécie foram consultados nas bases de dados de informações botânicas: Lista de Espécies da Flora do Brasil (<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>), Tropicos.org. Missouri Botanical Garden (<http://www.tropicos.org>), Angiosperm Phylogeny Website - Missouri Botanical Garden (<http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde, 2016).

Inicialmente a pesquisa foi realizada na base de dados de informações botânicas com o nome científico, sinônimas botânicas, família e nomes vernáculos para a espécie *Lippia alba*. Os resultados apresentaram 28 sinônimas e 2 nomes vernáculos para a espécie *Lippia alba* e 6 nomes vernáculos para o gênero *Lippia*. A diversidade de sinímia descrita para a espécie gera algumas confusões nos dados científicos publicados (SOARES,2001).

A partir dos resultados apresentado foi selecionado para a levantamento bibliográfica apenas a sinonímia *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex P. Wilson e os nomes vernáculos cidreira e carmelitana.

Na segunda etapa da pesquisa foi realizado uma busca (todas as publicações disponíveis até o ano de 2016) nas bases de dados indexadas utilizando exatamente os nomes *Lippia alba*, cidreira e carmelitana sem filtro para diminuir ou limitar a pesquisa.

Foram encontrados 991 artigos nos trabalhos indexados, nas publicações científicas de referência e nas políticas normativa brasileira com o termo “*Lippia alba*, cidreira e carmelitana” definido como palavra-chave e/ou no título e/ou corpo do texto (Tabela 1).

Tabela 1– Levantamentos bibliográficos em bases de dados indexados, publicações científicas de referência e nas políticas normativa brasileira com o termo “*Lippia alba*, cidreira e carmelitana”

Pesquisa bibliográfica			
Base de dados de referência	<i>Lippia alba</i>	Cidreira	Carmelitana
SciFinder	307	27	3
Web of Science	320	66	3
Scielo	103	56	3
PubMed	92	5	4
FFFB	2	-	-
RENISUS	-	-	-
RENAME	-	-	-
INPI	2	-	-
Total por termo	824	154	13
Total geral	991 publicações		
Publicações selecionadas	183 publicações		

A partir da leitura de todos os resumos as publicações foram analisadas, incluídos os relevantes e excluídos, os em duplicidade. Foram selecionadas publicações com **estudos farmacológicos** (atividades antimicrobiana, antiparasitária, antioxidante, antiespasmódico, efeito sedativo, anestésico, analgésico, relaxante motor), **fitoquímico** (metabolitos secundários, quimiotipos, óleo essencial, linalol, citral, mirceno, limoneno, carvona), **botânico** (nome científico, sinonímias botânicas, família) **etnobotânicos** e **estudos clínicos** em português, inglês e espanhol. Após a seleção foi realizado o download dos artigos e a construção do trabalho.

Na terceira etapa da pesquisa foram realizadas buscas na base de dados das principais políticas e resoluções brasileiras sobre plantas medicinais como o Formulário

de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição - **FFFB** (BRASIL, 2011); Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - **RENISUS** (BRASIL, 2009b) e a Relação de Medicamentos Essenciais – **RENAME** (BRASIL, 2014).

A última etapa da pesquisa foi a de pedido de patentes brasileira no **INPI** – Instituto Nacional de Propriedade Industrial (BRASIL, 2016c). A pesquisa foi realizada utilizando todas as palavras que contenha *Lippia alba*. Foram utilizados os campos de pesquisa “título” e “resumo”. O acesso à base de dado para realização deste levantamento ocorreu no período da construção do trabalho de janeiro a março de 2016.

A formatação do texto seguiu as normas do Curso de Especialização em Gestão da Inovação em Medicamentos da Biodiversidade publicadas no Caderno do Aluno e a citação de fontes bibliográficas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), NBR 6023 (ABNT, 2002).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Família Verbenaceae J. St.-Hil.

As espécies da família Verbenaceae J. St.-Hil. ocorrem praticamente em todos os ecossistemas terrestres, e são encontradas nos campos rupestres (MISSOURI BOTANICAL GARDEN, 2016), são plantas herbáceas, subarborescentes, arbustivas, lianáceas a arbóreas. Possuem folhas opostas ou verticiladas, simples ou compostas, sem estípulas. As flores são monóclinas ou díclinas por aborto, reunidas em inflorescências racemosas ou cimosas, ovário súpero. O fruto é drupáceo ou esquizocárpico, sendo esse último o tipo mais frequentemente encontrado (MELO *apud* BARROSO *et al.*, 1999).

A família apresenta aproximadamente, 34 gêneros e 1.035 espécies (THE PLANT LIST, 2016), presentes, especialmente, nas regiões tropicais, subtropicais e temperadas do hemisfério Sul, estando menos representada no hemisfério Norte (MISSOURI BOTANICAL GARDEN, 2016) (**Figura 2**). A maioria das espécies do gênero *Lippia* estão localizados no Brasil, Paraguai e Argentina (PRAÇA-FONTES *et al.*, 2011).

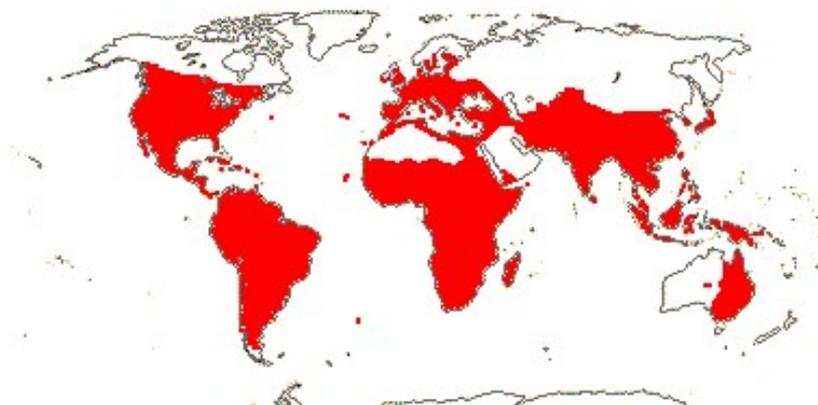


Figura 2 – Distribuição geográfica da família Verbenaceae J. St.-Hil. na América do Sul e Europa. **Fonte:** MISSOURI BOTANICAL GARDEN. (Disponível em: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>. Acesso em 25 de março de 2016).

No Brasil, ocorrem aproximadamente 16 gêneros e 286 espécies, sendo 187 endêmicas (FLORA DO BRASIL, 2016) (**Figura 3**). Os dois principais centros de diversidade do gênero *Lippia* no Brasil estão localizados na Cadeia do Espinhaço, no estado de Minas Gerais e na Chapada diamantina, no estado da Bahia (FLORA DO BRASIL, 2016).

As Figuras 4, 5 e 6 apresentam resultados dos nomes aceitos por espécie nos estados, regiões e domínios fitogeográficos do Brasil.

	Aceitos	Endêmicos	Sinônimos
Gêneros	16	0	48
Espécies	286	187	461
Subespécies	13	13	0
Variedades	21	14	206

Figura 3 – Sinopse dos táxons para todo o Brasil da família Verbenaceae J. St.–Hil.

Fonte: Flora do Brasil. (Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/PrincipalUC/PrincipalUC.do?lingua=pt>. Acesso em 01 de janeiro de 2016).

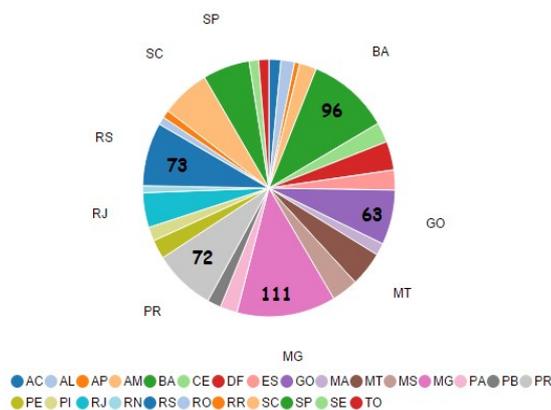


Figura 4 – Nomes aceitos de espécies da família Verbenaceae por estado brasileiro.

Fonte: Flora do Brasil. (Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/PrincipalUC/PrincipalUC.do?lingua=pt>. Acesso em 01 de janeiro de 2016).

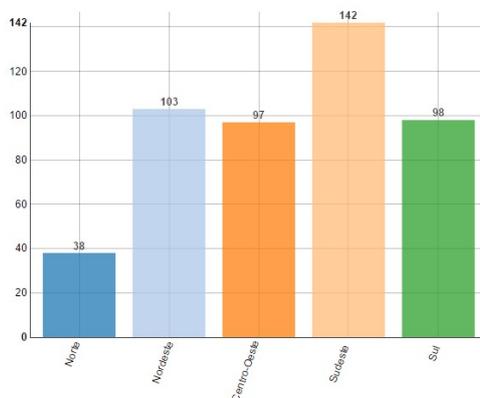


Figura 5 – Nomes aceitos de espécie por região brasileira.

Fonte: Flora do Brasil. (Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/PrincipalUC/PrincipalUC.do?lingua=pt>. Acesso em 01 de janeiro de 2016).

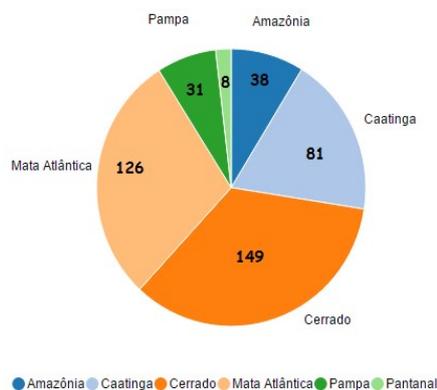


Figura 6 – Nomes aceitos de espécie por domínio fitogeográfico.

Fonte: Flora do Brasil. (Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/PrincipalUC/PrincipalUC.do?lingua=pt>. Acesso em 01 de janeiro de 2016).

As principais espécies de *Lippia* encontradas nos estados brasileiros são: *Lippia alba* (Mill) N.E. Brown; *Lippia lupulina* Cham; *Lippia hermannioides* Cham; *Lippia sidoides* Cham; *Lippia rubella* (Moldenke) T.R.S. Silva & Salimena, *Lippia rosella* Moldenke; *Lippia diamantinensis* Glaziou; *Lippia rotundifolia* Cham.; *Lippia pseudothea* (A. ST. -Hil) Schauer, *Lippia martiana* Schauer; *Lippia glandulosa* Schauer; *Lippia corymbosa* Cham. e *Lippia filifolia* Mart. & Schauer (SOUSA, 2008).

As espécies do gênero *Lippia* possuem diversas propriedades medicinais comprovadas e têm elevada representatividade no cenário brasileiro na medicina popular. No caso das espécies que ocorrem no Brasil, estudos farmacológicos vêm sendo realizados, principalmente, em *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson e em *Lippia sidoides* Cham, não havendo muitos relatos sobre as demais espécies (SOUSA, 2008).

6.1.2. Caracterização da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson

A *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson é uma espécie que tem o Brasil como um dos centros de origem sendo nativa da Mata Atlântica, encontrada em regiões de clima tropical, subtropical e temperado, em solos arenosos, nas margens dos rios, açudes, lagos e lagoas (STEFANINI *et al.*, 2002).

Devido à ampla utilização tradicional, os nomes populares atribuídos são numerosos, e estão relacionados ao odor aromático ou propriedades medicinais das plantas (TAVARES, 2009).

No Brasil, os nomes mais comuns são: cidreira, carmelitana (FLORA DO BRASIL, 2016) chá-de-tabuleiro, cidrila, erva-cidreira-de-arbusto, alecrim selvagem, cidreira-brava, falsa-melissa, erva-cidreira, erva-cidreira-brasileira, erva cidreira-do-campo, salva, salva-do-brasil, salva-limão, alecrim-do campo, salva-brava, sávia (LORENZI; MATOS, 2002).

Além da diversidade de nomes populares, há também sinonímia extensa descrita para a espécie, como: *Camara alba* (Mill.) Kuntze, *Lantana alba* Mill., *Lantana geminata* (Kunth) Spreng., *Lantana lippioides* Hook. & Arn., *Lantana mollissima* Desf., *Lantana odorata* (Pers.) Weigelt ex Cham., *Lippia alba* var. *carterae* Moldenke, *Lippia alba* var. *globiflora* (L'Hér.) Moldenke, *Lippia asperifolia* Poepp. ex Cham., *Lippia carterae* (Moldenke) G.L.Nesom, *Lippia citrata* Willd. ex Cham., *Lippia crenata* Sessé & Moc., *Lippia geminata* Kunth, *Lippia geminata* var. *microphylla* Griseb., *Lippia globiflora* (L'Hér.) Kuntze, *Lippia globiflora* var. *geminata* (Kunth) Kuntze, *Lippia globiflora* var. *normalis* Kuntze, *Lippia havanensis* Turcz., *Lippia jangadensis* var. *eitenorum* S.Moore, *Lippia lantanifolia* F.Muell., *Lippia lantanoides* (Lam.) Herter, *Lippia lorentzii* Moldenke, *Lippia obovata* Sessé & Moc., *Lippia panamensis* Turcz., *Lippia unica* Ramakr., *Verbena globiflora* L'Hér. e *Verbena lantanoides* (Lam.) Willd. Ex Spreng (FLORA DO BRASIL, 2016). Esta diversidade de sinonímia gera algumas confusões nos dados científicos publicados (SOARES, 2001).

A *Lippia alba* é um subarbusto nativo de quase todo o território brasileiro, de morfologia variável, podendo atingir até um metro e meio de altura (raramente dois metros). Seus ramos são finos, longos, esbranquiçados, arqueados e quebradiços. As

folhas são inteiras, opostas, de bordos serrados e ápice agudo, de 3-6 cm de comprimento. Suas flores são azul-arroxeadas, reunidas em inflorescências axilares capituliformes de eixo curto e tamanho variável e os frutos são drupas globosas de cor róseo-arroxeadada (LORENZI e MATOS, 2002). Os detalhes do aspecto morfológico e a exsiccata de *L. alba* é apresentado nas **Figuras 7, 8 e 9**.

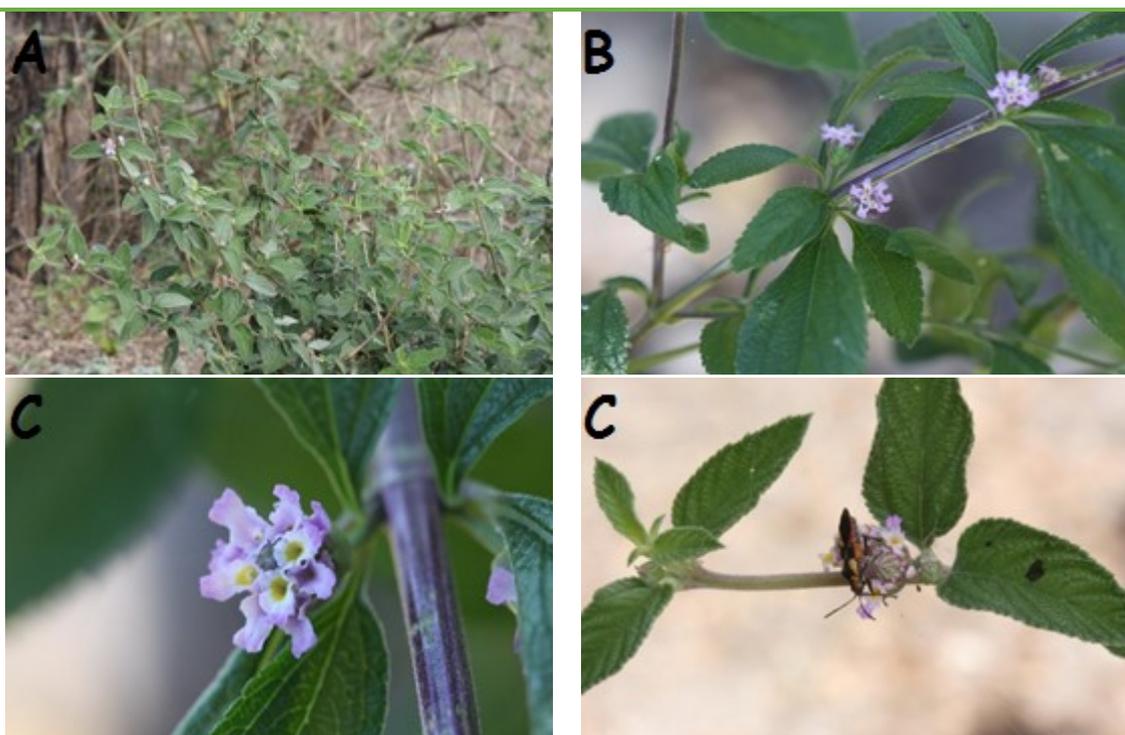


Figura 7 – Aspecto botânico de *Lippia alba*. **A)** Detalhe do habitat da *Lippia alba*; **B)** Ramo florido; **C)** Inflorescência. **Fonte:** Foto (Disponível em: <http://www.tropicos.org/Home.aspx>. Acesso em 02 de fevereiro de 2016).

A utilização da espécie *L. alba* na medicina popular é bastante ampla, com uma extensa lista de usos encontrada na literatura. Preparados à base de folhas podem ser utilizados de diversas maneiras: na forma de chá, compressas, macerados, banho, extrato alcoólico (JULIÃO *et al.*, 2003); xarope, decocção (OLIVEIRA *et al.*, 2006) e tintura (GOMES *et al.*, 1993). *L. alba* é empregada no tratamento de problemas gastrointestinais (PASCUAL *et al.*, 2001) diarreia e disenteria (PASCUAL *et al.*, 2001).

No que se refere às atividades é utilizada como analgésico, antipirético, anti-inflamatório (VALE *et al.*, 1999), calmante, antiespasmódica suave, ansiolítica e levemente expectorante (MATTOS *et al.*, 2007), tendo destaque a sua ação sedativa (OLIVEIRA *et al.*, 2006).



Figura 8 – Reprodução das partes aéreas de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson. **A)** Aspecto geral do ramo florido; **B)** folha; **C)** botão floral; **D)** inflorescência; **E)** brácteas adultas; **F)** corola **Fonte:** FILHO, 2007 (Página 21).

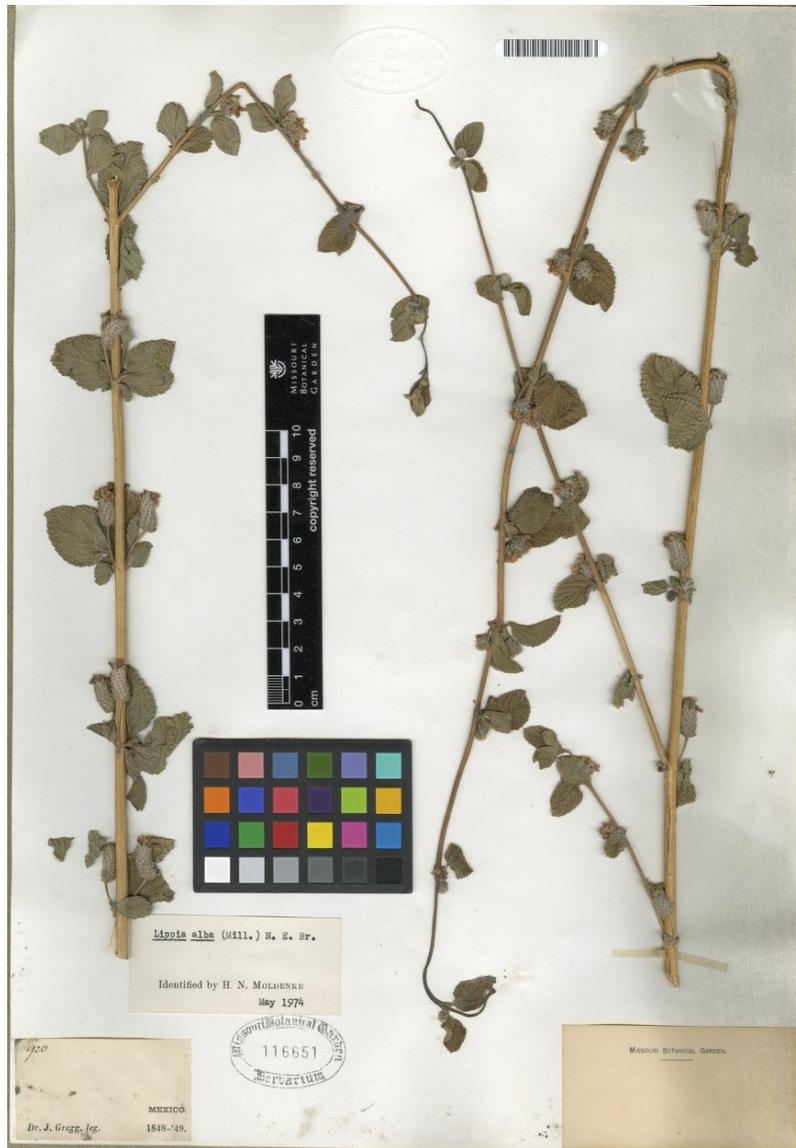


Figura 9– Exsicata de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson (Fonte: Missouri Botanical Garden. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Home.aspx>. Acesso em 02 de fevereiro de 2016).

6.2. Fitoquímica

Lippia alba (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson é uma das espécies medicinais mais utilizadas pela população brasileira, de acordo com a lista publicada pela Central de Medicamentos do Ministério da Saúde (CEME) (ANGELUCCI *et al.* 1990; MING, 1992) é considerada uma planta aromática e apresenta interesse comercial devido às múltiplas propriedades encontradas em seus metabólitos secundários (MING, 1992).

Os metabólitos secundários nas plantas geralmente são estruturas complexas de baixo peso molecular e atividades biológicas marcantes (BERG e LUBERT 2008). São divididos em três grupos distintos quimicamente: terpenos (óleos essenciais), compostos fenólicos (flavonóides, estilbenos, lignanas, taninos) e componentes contendo nitrogênio (alcalóides) (VIZZOTTO *et al.*, 2010).

Os terpenos são elaborados a partir do ácido mevalônico (no citoplasma) ou do piruvato e 3-fosfoglicerato (no cloroplasto). Os compostos fenólicos são derivados do ácido chiquímico ou ácido mevalônico. Por fim, os alcalóides são derivados de aminoácidos aromáticos (triptofano, tirosina), os quais são derivados do ácido chiquímico, e também de aminoácidos alifáticos (ornitina, lisina) (NETO, 2016) (**Figura 10**).

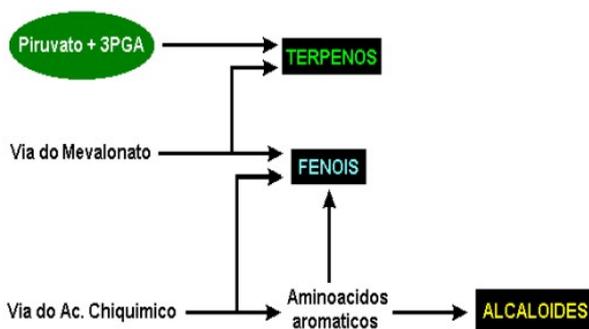


Figura 10– Principais vias do metabolismo secundário e suas interligações. **Fonte:** metabolismo secundário - Lazaro E. P. Peres (NETO, 2016. Pág. 21).

A espécie *L. alba* é caracterizada por grande diversidade fitoquímica, principalmente do grupo dos terpenos, relacionada com a composição química do óleo essencial ou quimiotipos (JANNUZZI, 2006).

A ISO/D1S9235.2 (International Organization for Standardization), define óleos voláteis (conhecidos também como óleos essenciais, óleos etéreos ou essências)

como sendo os produtos obtidos de partes de plantas por meio da destilação por arraste de vapor d'água, bem como os produtos obtidos por prensagem dos pericarpos de frutos cítricos (NAHA, 2016). Os óleos essenciais são substâncias voláteis de aparência oleosa, com aroma agradável e intenso que se originam do metabolismo secundário de plantas aromáticas, e são extraídos a partir de vários órgãos vegetais (SOUSA, 2015).

De acordo com estudo histoquímico, da espécie *Lippia alba* os óleos essenciais estão presentes em todo o mesofilo, nos pelos glandulares e nas células oclusivas dos estômatos (CORRÊA, 1992).

A composição química dos óleos essenciais é uma mistura de diversas substâncias orgânicas como: hidrocarbonetos terpênicos, álcoois, ésteres, aldeídos, cetonas, fenóis entre outras. Nas plantas, os óleos apresentam-se em misturas de diferentes concentrações, tendo, normalmente um composto majoritário. A grande maioria, no entanto, é constituído de derivados fenilpropanóides ou de terpenóides, preponderando os últimos (MELO, 2005).

A grande variabilidade morfológica e química da espécie *Lippia alba* permite diferenciá-la em vários quimiotipos, de acordo com a predominância de alguns constituintes presentes no óleo essencial (CAMÊLO, 2010) (**Tabela 2**).

As substâncias mais importantes detectadas no óleo essencial de *L. alba* são linalol, citral (neral e geraniale), limoneno, carvona, mirceno, (HENNEBELLE *et al.*, 2006; JANNUZZI *et al.*, 2010). Esse óleo apresenta grande variabilidade de substâncias, cujos compostos majoritários mais citados na literatura científica são linalol, carvona, citral (JULIÃO *et al.* 2003).

A composição do óleo essencial está intimamente relacionada às condições geomorfológica, climáticas e de cultivo. Além disso, a metodologia de extração e análise utilizada é fundamental para definição da composição dos quimiotipos, cuja variedade nem sempre são coincidentes (RETAMAR, 1994; ZOGHBI *et al.*, 1998).

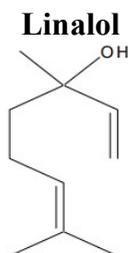
Tabela 2– Principais quimiotipos encontrados na espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson. baseado nos componentes majoritários do óleo essencial de acordo com a procedência.

Estado (Brasil)	Quimiotipos	Componentes majoritários	Referências
Bahia	Citral; linalol; nerol; geraniol	Citral	SILVA <i>et al.</i> , 2006
Caxias do Sul-RS	Citral; 1,8-cineol; linalol; mirceno; carvona; limoneno.	Linalol	FORMOLO, 2009
Distrito Federal	Citral; citral-limoneno; Citral-mirceno; mirceno; limoneno-carvona; linalol; linalol-limoneno.	Linalol	JANNUZZI <i>et al.</i> , 2010
Pará	Limoneno; 1,8-cineol; nerol; carvona; geraniol; germacreno-D.	1,8-cineol; limonemo	ZOGHBI, 1998
Pernambuco	Citral; β -Citral; carvona; durene; patchoulene.	Citral	FILHO, 2009
Rio de Janeiro	Citral; carvona; linalol.	Linalol	TAVARES <i>et al.</i> , 2005
País	Quimiotipos	Componentes majoritários	Referências
Colômbia	Carvona; limoneno; Bicyclosesquifelandreno	Carvona	STASHENKO <i>et al.</i> , 2003
Costa Rica	Limoneno; carvona; germacreno-D; mirceno.	Carvona	CICCIO & OCAMPO, 2006
Cuba	Carvona; limoneno; β -guaieño; piperitenona.	Carvona	ALEA, 1996
França	Citral; tagetenone; limoneno; mirceno; terpineno; 1,8-cineol; estragol.	Limonemo	HENNEBELLE <i>et al.</i> , 2006

A investigação fitoquímica foi possível identificar grande variabilidade de substâncias, presente no óleo essencial da espécie *Lippia alba* cujos os compostos majoritários mais citados na literatura foram linalol, limoneno, carvona e citral (HENNEBELLE *et al.*, 2006; JANNUZZI *et al.*, 2010).

6.2.2. Quimiotipos

Linalol é um álcool monoterpênico acíclico encontrado naturalmente como componente majoritário de óleos essenciais presente em diferentes plantas aromática (LORENZO *et al.*, 2001).



(3,7-dimetil-1.6-octadien-3ol)

Apresenta-se como um óleo incolor ou de coloração amarelo pálido e possui fragrância agradável (LETIZIA, 2003). Uma característica singular do linalol no óleo é a presença do carbono assimétrico na sua estrutura, que constitui um fator determinante nas suas propriedades (RADUNZ, 2004).

O linalol é de extrema importância para as indústrias de cosméticos e alimentícios, já que é utilizado, como fixador de fragrâncias (BAKKALI, *et al.* 2007). Além disso, estudos tem demonstrado diversas atividades farmacológicas deste óleo, incluindo atividade antimicrobiana (PARK, *et al.* 2012), anti-inflamatória, analgésica, antifúngica, inseticida, antioxidante (TAVARES, 2003), anti-giardial (ALMEIDA, *et al.* 2007), antitrypanosomal (SANTORO, *et al.* 2007), sedativa (ELISABETSKY, *et al.*, 1995), anticonvulsivante (ELISABETSKY, 1999).

Limoneno é um monoterpene monocíclico, presente na composição dos óleos essenciais de diversas espécies de plantas aromáticas, dentre as quais, encontram-se a *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson e *Artemisia dracunculus*, além de ser encontrado nos óleos essenciais dos cítricos como limão, laranja e tangerina (AMARAL, *et al.* 2007).

Limoneno



(4-isoprenil-1-metil-ciclo-hexeno)

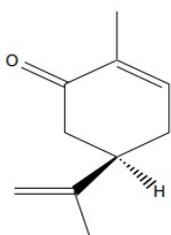
Apresenta-se como um óleo incolor, volátil, de odor cítrico (LOPES *et al.*, 2011). Devido a seu odor cítrico, o limoneno é utilizado industrialmente em produtos de limpeza, alimentícios e cosméticos (SANTOS, *et al.*, 2006).

Estudos têm demonstrado algumas atividades farmacológicas do limoneno incluindo efeito anti-inflamatório (HIROTA, *et al.*, 2010); atividade gastroprotetora

(ROZZA, *et al.*, 2011); ação mucolítica; espasmolíticas; ansiolítica (MATOS, 1996); antimicrobiana; antitumoral e antiparasitária (SCHLISCHTING, 2008).

Carvona é uma cetona terpenóide líquida e oleosa (ADJUTO, 2008) que podem ser encontradas em diferentes espécies de plantas aromáticas como a hortelã (*Mentha spicata L.*), a alcaravia (*Carum carvi L.*), o endro (*Anethum graveolens L.*) e a erva-cidreira (*Lippia alba*) (NEVES, 2012).

Carvona



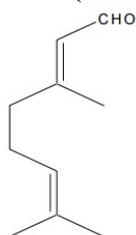
(2-Methyl-5- (1-methylethenyl) -2-cyclohexenone)

A carvona é encontrado na natureza na forma de enantiômeros: (S)-(+)-carvona e (R)-(-)-carvona (OLIVEIRA, 2011).

É uma substância amplamente utilizada na indústria, pois é usado como aromatizante de pães, queijos, licores, pasta de dentes, gomas de mascar e na produção de cosméticos e produtos farmacêuticos (flavorizante e edulcorante) (BARRERA, *et al.*, 2008). A carvona apresenta propriedades, fungicida, carminativa; (SANTOS, *et al.*, 2006); bactericida (para bactérias gram-positivos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis* e *Streptococcus faecalis*) (ALEA, *et al.*, 1996); ação nematocida (OKA *et al.*, 2000), bacteriostática, bactericida e fungicida (AGGARWAL *et al.*, 2002), bem como, atividade alelopática (FAROOQI *et al.*, 2000).

Citral é um monoterpene líquido, incolor com odor de limão, formado por uma mistura de dois isômeros o *trans* conhecido como geranial ou citral “a” e o *cis* denominado neral ou citral “b”, encontrado no óleo essencial de plantas aromáticas (MERCK, 1989).

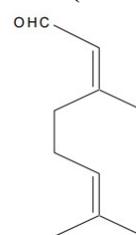
Geranial (citral a)



(3,7-dimethyl-2,6-octadienal)

É utilizado como agente aromatizante nas indústrias de cosméticos e fonte de matéria prima para as indústrias químicas (GUENTHER, 1992).

Neral (citral b)



(3,7-dimethyl-2,6-octadienal)

Estudos farmacológicos têm mostrado que o citral apresenta atividades antioxidante (GUIMARÃES, *et al.*, 2011), anti-inflamatório (LEE, *et al.*, 2008), espasmolíticas (SADRAEI, *et al.*, 2003), antimicrobiana (TOSCAN, 2010), antibacteriana, larvicida, repelente de insetos (MIRANDA, 2012). Estudos também tem demonstrado efeitos do citral sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), tais como sedativo (DO VALE, *et al.*, 2002) e anticonvulsivante (QUINTANS-JÚNIOR, *et al.*, 2010).

Lippia alba mostra-se, como uma espécie promissora para as indústrias já sendo utilizada como fixador de fragrâncias (BAKKALI, *et al.*, 2007), em produtos de limpeza (SANTOS, *et al.*, 2006), aromatizantes em produtos alimentícios, e na produção de cosméticos e produtos farmacêuticos (BARRERA, *et al.*, 2008).

6.3. Atividade Farmacológica

Vários estudos realizados na literatura identificaram atividades farmacológica relacionado a espécie *Lippia alba* que pode explicar, pelo menos em parte, o uso terapêutico na medicina popular. Ensaio sobre o potencial **analgésico** de plantas medicinais no Estado de São Paulo, mostraram que o tratamento com os extratos de folhas de *Lippia alba*, quando administrados via oral a camundongos, eram eficazes na redução de contorções abdominais (COSTA *et al.*, 1989).

Testes com as substâncias citral, mirceno e limoneno, presente no óleo essencial da espécie *Lippia alba* apresentou ação sobre o sistema nervoso central, mostrando que todos estes componentes apresentaram **efeitos sedativo e relaxante motor**. Em altas doses, esses componentes produziram uma potencialização do sono induzido pelo pentobarbital em camundongos, o que foi mais intenso na presença de citral (VALE *et al.*, 2002).

Em 2002, Zélota utilizou partição líquida de folhas de *Lippia alba* em etanol 40, 60 e 80% para avaliar ações sedativas e anticonvulsivantes em camundongos. A partição em 80% em etanol foi a que apresentou efeitos mais significativos de **sedação e relaxamento muscular**.

Pascual e colaboradores (2001) observaram **atividade protetora da mucosa gástrica** (antiulcerogênica) em ratos Wistar tratados por via oral com a infusão das

folhas de *L. alba* na dose de 12,5 g da planta seca por quilo. A infusão foi efetiva na prevenção da ulceração induzida pela indometacina e, na dose testada, não causou lesão gástrica, nem modificou o pH gástrico e a acidez total. Foi demonstrada também no extrato hidroalcoólico das folhas de *Lippia alba* atividades **antifúngicas** para cepas de *Candida krusei* (HOLTEZ *et al.*, 2002). Soares (2001) observou **ação antimicrobiana** utilizando a fração n-butanólica de soluções extrativas alcoólicas a 80% (obtidas por maceração).

Atividade antioxidante do óleo essencial de *Lippia alba* foi constatada por Stashenko e colaboradores (2004). **Efeito anestésico** (HELDWEIN, *et al.*, 2012) e **efeito ansiolítico** foram atribuídos a carvona constituinte químico presente no óleo essencial de *L. alba* (HATANO *et al.*, 2012).

Testes com as substâncias linalol, carvona e citral, compostos majoritariamente presentes nos óleos essenciais de *Lippia alba* apresentou **ação inseticida**, ocasionando significativa mortalidade das larval de *S. frugiperda* em comparação com o bioinseticida natural (Azamax®) (NICULAU, *et al.*, 2013).

Extratos clorofórmico, acetônico e etanólico da **raiz** foram ativos frente a *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans* e *Monilia sitophila* e os extratos hexânicos, etanólicos e metanólicos das **folhas** inibiram *S. aureus*, *M. luteus*, *B. subtilis*, *M. smegmatis* e *M. sitophila*. A menor concentração inibitória (CIM = 31,2 µg/mL), foi obtida para o extrato clorofórmico da raiz frente a *Bacillus subtilis* e *Micrococcus luteus* (SOARES, *et al.*, 2016).

Essa espécie vegetal foi estudada pela CEME, em modelos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos, com o objetivo de investigar as ações hipnótica e ansiolítica de seu **extrato aquoso** porem os resultados não constatarem estes efeitos e atribuíram toxicidade a esta espécie (BRASIL, 2006b).

Na pesquisa realizada através da literatura foram identificadas atividades farmacológica relacionado a espécie *Lippia alba* através de estudos pré-clínicos com investigação de ação analgésico (COSTA *et al.*, 1989), antifúngicas (HOLTEZ *et al.*, 2002), ação antimicrobiana (SOARES, 2001), sedativa e relaxante motor (VALE *et al.*, 2002), efeito ansiolítico (HATANO *et al.*, 2012), atividade antioxidante (STASHENKO, *et al.*, 2004), atividade protetora da mucosa gástrica (PASCUAL, *et al.*, 2001), efeito anestésico (HELDWEIN, *et al.*, 2012), **de seus extratos hidroalcoólico**,

etanólico, metanólico de folhas, extratos clorofórmico, acetônico e etanólico da raiz e do óleo essencial das folhas. Pode-se constatar que a espécie *Lippia alba*, e bastante promissora do ponto de vista farmacológico.

6.4. Políticas Públicas

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda aos seus Estados e membros a elaboração de políticas nacionais voltadas para que as práticas tradicionais nos sistemas oficiais de saúde tenham seu papel mais bem definido e a fim de estabelecer estrutura regulatória que garantam o acesso a terapias com segurança, eficácia e qualidade (BRASIL, 2012).

Neste sentido foram analisados os principais documentos regulatórios referente a plantas medicinais, com possíveis indicações terapêuticas da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex P. Wilson.

Os documentos analisados para esta pesquisa foram: Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição - **FFF**B (BRASIL, 2011); Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - **RENISUS** (BRASIL, 2009b); Relação de Medicamentos Essenciais – **RENAME** (BRASIL, 2014).

Através da análise dos documentos, foi possível identificar a presença de indicação terapêutica da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex P. Wilson apenas no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição – **FFF**B (**Tabela 3, 4 e Figura 11**).

Tabela 3– Presença de indicação terapêutica da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson nas principais políticas públicas relacionada ao Ministério da Saúde.

Espécie vegetal	Políticas Públicas Ministério da Saúde		
	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	RENISUS	BRASIL, 2009b
FFF B		BRASIL, 1ª edição/2011	Sim
RENAME		BRASIL, 9ª edição/2014	Não

Legenda: **RENISUS** - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde; **FFF**B - Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira; **RENAME** - Relação de Medicamentos Essenciais.

Apesar de várias publicações relacionadas à espécie *Lippia alba*, a mesma não está relacionada nos principais documentos que enfatizam a introdução de plantas medicinais e fitoterápicos na atenção básica e no sistema de saúde pública como a

Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - **RENISUS** (BRASIL, 2009b) e a Relação de Medicamentos Essenciais – **RENAME** (BRASIL, 2014).

Tabela 4 – Indicação terapêutica da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson nas principais políticas públicas relacionada ao Ministério da Saúde.

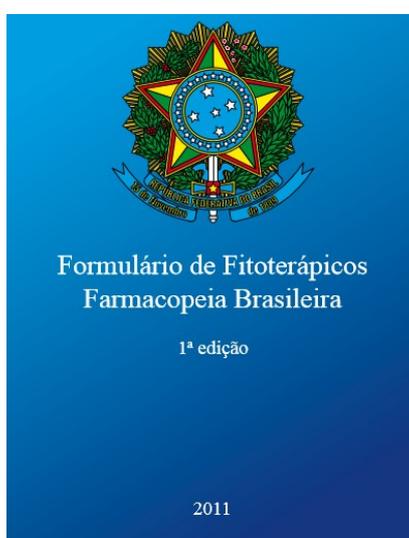
Indicação terapêutica	Políticas Públicas Ministério da Saúde		
	RENISUS	FFFB	RENAME
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson			
Sinonímia	-	<i>Lantana alba</i> Mill. e <i>Lantana geminata</i> (Kunth) Spreng	-
Nomenclatura popular	-	Erva-cidreira de arbusto e lípia	-
Fórmula	-	Partes aéreas secas 1 a 3 g Água q.s.p. 150 mL	-
Orientação para preparo	-	Preparar por infusão considerando a proporção indicada na fórmula	-
Advertência	-	Deve ser utilizado com cuidado em pessoas com hipotensão. Doses acima das recomendadas podem causar irritação gástrica, bradicardia e hipotensão.	-
Indicação	-	Ansiolítico, sedativo leve, antiespasmódico e antidiarréico.	-
Modo de usar	-	Três a sete anos: tomar 35 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia. Acima de sete a 12 anos: tomar 75 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia. Acima de 12 anos: tomar 150 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia. Maiores de 70 anos: tomar 75 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia.	-

Legenda: **RENISUS** - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde; **FFFB** - Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira; **RENAME** - Relação de Medicamentos Essenciais; **mL** (mililitro), **g** (grama); **q.s.q.** (excipiente).

A espécie *Lippia alba* possui um grande potencial para gerar produtos de interesse ao SUS, devido a sua ampla e antiga utilização na medicina tradicional (GOMES *et al.*, 1993; VALE *et al.*, 1999; PASCUAL *et al.*, 2001; JULIÃO *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2006; MATTOS *et al.*, 2007 e OLIVEIRA *et al.*, 2006), composição fitoquímica ((ALEA, *et al.*, 1996; ZOGHBI, 1998; JULIÃO *et al.*, 2003; STASHENKO, 2003; TAVARES *et al.*, 2005; HENNEBELLE *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2006; CICCIO & OCAMPO, 2006; FORMOLO, 2009; FILHO, 2009 e JANNUZZI *et al.*,

2010) e atividades terapêuticas em testes pré-clínicos (COSTA *et al.*, 1989; PASCUAL *et al.*, 2001; VALE *et al.*, 2002; ZÉLOTA, 2002; HOLTEZ *et al.*, 2002; STASHENKO *et al.*, 2004; HELDWEIN, *et al.*, 2012; HATANO *et al.*, 2012 e SOARES, *et al.*, 2016).

A possibilidade de inclusão na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - **RENISUS** seria uma forma de orientar estudos e pesquisas que possam contribuir para um maior conhecimento da espécie e subsidiar o desenvolvimento e inovação na área de plantas medicinais e fitoterápicos.



36 Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 1ª edição

E.1 PREPARAÇÕES EXTENSIVAS

Lippia alba (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson

SINONÍMIA
Lantana alba Mill. e *Lantana geminata* (Kunt) Spreng.

NOMENCLATURA POPULAR
 Erva-cidreira de arbusto e lípia.

FÓRMULA

Componentes	Quantidade
partes aéreas secas	1 a 3 g
água q.s.p.	150 mL

ORIENTAÇÕES PARA O PREPARO
 Preparar por infusão considerando a proporção indicada na fórmula.

ADVERTÊNCIAS
 Deve ser utilizado com cuidado em pessoas com hipotensão. Doses acima das recomendadas podem causar irritação gástrica, bradicardia e hipotensão.

INDICAÇÕES
 Ansiolítico, sedativo leve, antiespasmódico e antidiarréico.

MODO DE USAR
 Uso interno.
 Três a sete anos: tomar 35 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia. Acima de sete a 12 anos: tomar 75 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia. Acima de 12 anos: tomar 150 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia. Menores de 70 anos: tomar 75 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia.

Figura 11– Formulação para a espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson (Fonte: Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 1ª edição, página 36. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf. Acesso em 28 de fevereiro de 2016).

O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (**FFFB**) serve como guia para a fabricação de medicamentos fitoterápicos: define padrões únicos para a fabricação dos medicamentos a serem seguidos pela indústria. Estão registradas informações sobre a forma correta de preparo e as indicações e restrições de uso de cada espécie. Os requisitos de qualidade estão definidos de forma específica para a farmácia de manipulação e farmácias vivas (BRASIL², 2016).

A espécie encontra-se citada e referida no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB), sendo passível para prescrição por aqueles profissionais da área de saúde que tem respaldo pela legislação.

No FFFB encontra-se registro de preparações extemporâneas para a espécie *Lippia alba* com informações de sinonímia, nomenclatura popular, fórmula, orientação para preparo, advertências, indicação e modo de usar. O formulário descreve indicação terapêutica como ansiolítico, sedativo leve, antiespasmódico e antidis péptico atribuída à espécie.

6.5. Inovação e Patentes

A inovação a partir da biodiversidade tem importância estratégica tanto do ponto de vista social quanto econômico. Aponta para a possibilidade da descoberta de novas alternativas terapêuticas que atendam ao quadro epidemiológico brasileiro e oferece a base necessária para o estabelecimento de uma indústria nacional, alinhando preservação ambiental, desenvolvimento econômico e social (GUILHERMINO, *et al.*, 2012).

Direito de propriedade intelectual são concebidos em reconhecimento à contribuição intelectual pela autoria de obras, pela invenção de produtos ou processo ou pela obtenção de novas cultivares agrícolas, com o **propósito de criar incentivos e estimular o desenvolvimento de inovação tecnológica**, de modo a se obter retorno financeiro pelo investimento realizado (SIMÕES, 2004).

6.5.1 Patente *Lippia alba*

A verificação da presença de registro de patentes brasileira para a espécie *Lippia alba* foi feita a partir da análise de dados disponível na internet pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Foram pesquisados registros de patentes efetuados nos últimos 20 anos.

Apenas dois registros recentes foram encontrados para a espécie *Lippia alba*. As patentes depositadas têm indicação como antimicrobiana e anestésico, e foram depositadas em 2011, sob os seguintes títulos:

- Obtenção de extrato antimicrobiano de *Lippia alba*, extrato obtido, e, composição antimicrobiana e
- Obtenção de composto anestésico de *Lippia alba*, composto anestésico obtido e uso de composto como anestésico (**Figuras 12, 13 e Tabela 5, 6**).

RESULTADO DA PESQUISA (23/03/2016 às 15:31:14)

Pesquisa por:

Todas as palavras: 'LIPPIA ALBA no Título' \

Foram encontrados 2 processos que satisfazem à pesquisa. Mostrando página 1 de 1.

Pedido	Depósito	Título	IPC
PI 1104216-8	11/08/2011	PROCESSO DE OBTENÇÃO DE EXTRATO ANTIMICROBIANO DE LIPPIA ALBA, EXTRATO OBTIDO, E COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA	A61K 36/58
PI 1103966-3	11/08/2011	PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTO ANESTÉSICO DE LIPPIA ALBA, COMPOSTO ANESTÉSICO OBTIDO E USO DE COMPOSTO COMO ANESTÉSICO	A61K 36/85

Páginas de Resultados:

1

Figura 12 – Pesquisa de patente na base de dados do Instituto Nacional de Propriedades Industrial (INPI) da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson **Fonte:** INPI. (Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController>. Acesso em 23 de março de 2016).

Tabela 5 – Informações referente as duas patentes depositada na base de dados do Instituto Nacional de Propriedades Industrial (INPI) para espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson.

	Patente I	Patente II
Número do pedido	PI 1104216-8 A2	PI 1103966-3 A2
Data do depósito	11/08/2011	11/08/2011
Data de publicação	06/08/2013	30/07/2013
Nome do depositante	Universidade Federal de Santa Maria (BR/RS)	Universidade Federal de Santa Maria (BR/RS)
Inventores	Berta Maria Heinzmann, et al.;	Berta Maria Heinzmann, et al.;
Título	Processo de obtenção de extrato antimicrobiano de Lippia alba, extrato obtido, e, composição antimicrobiana	Processo de obtenção de composto anestésico de Lippia alba, composto anestésico obtido e uso de composto como anestésico
Resumo	Processo de obtenção de extrato antimicrobiano de <i>Lippia alba</i> , extrato obtido, e, composição antimicrobiana. A presente invenção descreve um processo de obtenção de um extrato antimicrobiano de <i>Lippia alba</i> , o extrato obtido pelo mesmo, e uma composição antimicrobiana à base de óleo essencial de <i>Lippia alba</i> . Mais especificamente, descreve uma composição para controle de infecções em animais compreendendo o óleo essencial de <i>Lippia alba</i> .	Processo de obtenção de composto anestésico de <i>Lippia alba</i> , composto anestésico obtido e uso de composto como anestésico. A presente invenção descreve um processo de obtenção de um composto anestésico de <i>Lippia alba</i> , o composto obtido pelo mesmo, e uma composição anestésica à base da substância ativa, obtida do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> . Mais especificamente, descreve uma composição para anestesiá-los animais aquáticos a base de linalol, composto presente no óleo essencial de <i>Lippia alba</i> .

BRASIL Acesso à informação Participe Serviços Legislação Canais

Instituto Nacional de Propriedade Industrial
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior

Consulta à Base de Dados do INPI

Depósito de pedido nacional de Patente

(21) Nº do Pedido: **PI11094216-8 A2**

(22) Data do Depósito: 11/08/2011

(43) Data de Publicação: 06/08/2013
(47) Data de Concessão: -
(51) Classificação - INCL: A61K 36/58 ; A61P 31/00
(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE EXTRATO ANTIMICROBIANO DE LIPPZIA ALBA, EXTRATO OBTIDO, E COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA
(57) Resumo: A presente invenção descreve um processo de obtenção de um extrato antimicrobiano de Lippzia alba, o extrato obtido pelo mesmo, e uma composição antimicrobiana à base de óleo essencial de Lippzia alba. Mais especificamente, descreve uma composição para controle de infecções em animais compreendendo o óleo essencial de Lippzia alba.
(71) Nome do Depositante: Universidade Federal de Santa Maria (BR/RS)
(72) Nome do Inventor: **Berta Maria Hammann** / Bernardo Baldissarotto / Erico Marlon de Moraes Flores / Denise Schmidt / Bráulio Otomar Caron / Agneta Castellina de Vargas / Danissa Gisela Halvén / Mauro Alves da Cunha / Carina da Costa Krieger / Carla Cristina Zapparello / André Luis Viani / Simone Cristina Benetti / Rosângela Ester Zech

Pto	Protocolo	Data	Insg	Serviço	Cliente	Delivery	Data
✓	808130226466	07/11/2013	-	220	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA	-	-
✓	016110094212	11/08/2011	-	200	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA	-	-

RP1	Data RP1	Despacho	Insg	Complemento do Despacho
	2315 19/05/2015	11.1.1	-	
	2288 13/11/2014	13.1.1	-	
	2222 06/08/2013	3.1	-	
	2175 14/09/2012	2.1	+	
	2142 24/01/2012	2.10	-	Número de Protocolo 16110094212 em 11/08/2011 02:37(RS).

Dados atualizados até 22/03/2016 - Nº da Revista: 2359

Documentos Publicados

Rua Mártir Velga, 9 - Centro - RJ - CEP: 20090-910 | Rua São Bento, 1 - Centro - RJ - CEP: 20090-010

A

BRASIL Acesso à informação Participe Serviços Legislação Canais

Instituto Nacional de Propriedade Industrial
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior

Consulta à Base de Dados do INPI

Depósito de pedido nacional de Patente

(21) Nº do Pedido: **PI1103366-2 A2**

(22) Data do Depósito: 11/08/2011

(43) Data de Publicação: 24/11/2015
(47) Data de Concessão: -
(51) Classificação - INCL: A61K 36/85 ; A61P 23/00
(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTO ANESTÉSICO DE LIPPZIA ALBA, COMPOSTO ANESTÉSICO OBTIDO E USO DE COMPOSTO COMO ANESTÉSICO
(57) Resumo: A presente invenção descreve um processo de obtenção de um composto anestésico de Lippzia alba, o composto obtido pelo mesmo, e uma composição anestésica à base de substância ativa, obtida do óleo essencial de Lippzia alba. Mais especificamente, descreve uma composição para anestésia animal aquática à base de linalol, composto presente no óleo essencial de Lippzia alba.
(71) Nome do Depositante: Universidade Federal de Santa Maria (BR/RS)
(72) Nome do Inventor: **Berta Maria Hammann** / Bernardo Baldissarotto / Erico Marlon de Moraes Flores / Denise Schmidt / Bráulio Otomar Caron / Carina da Costa Krieger / Vales Queiroz de Souza / Thayllis Vey Parodi / Eduarda Zago Gal / Cassilda Roman

Pto	Protocolo	Data	Insg	Serviço	Cliente	Delivery	Data
✓	808130226467	07/11/2013	-	220	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA	-	-
✓	016110094213	11/08/2011	-	200	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA	-	-

RP1	Data RP1	Despacho	Insg	Complemento do Despacho
	2315 19/05/2015	11.1.1	-	
	2288 13/11/2014	13.1.1	-	
	2221 30/07/2013	3.1	-	
	2175 14/09/2012	2.1	+	
	2142 24/01/2012	2.10	-	Número de Protocolo 16110094212 em 11/08/2011 02:32(RS).

Dados atualizados até 22/03/2016 - Nº da Revista: 2359

Documentos Publicados

Rua Mártir Velga, 9 - Centro - RJ - CEP: 20090-910 | Rua São Bento, 1 - Centro - RJ - CEP: 20090-010

B

Figura 13 – Depósitos de pedido nacional de patentes no INPI para *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson, (A) para extrato antimicrobiano, (B) para composto anestésico. **Fonte:** INPI. (Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=879636&SearchParameter=LIPPZIA%20ALBA>. Acesso em 23 de março de 2016).

Tabela 6 – Descrição da invenção referente as duas patentes depositada na base de dados do Instituto Nacional de Propriedades Industrial (INPI) para espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson.

Descrição da invenção	Patente I	Patente II
Material vegetal	Folhas de <i>Lippia alba</i>	Folhas de <i>Lippia alba</i>
Extração	Extração de óleo essencial	Extração de óleo essencial
Isolamento	-	Isolamento do linalol, componente majoritário do óleo essencial através de cromatografia de gel de sílica.
Composição	Extrato de <i>Lippia alba</i> , veículo aceitável.	Quimiotipos linalol
Armazenamento	Frasco âmbar hermeticamente fechado, no congelador (-4°C)	Frasco âmbar hermeticamente fechado, no congelador (-4°C)
Indicação de uso	Infecção de peixes <i>Aeromonas hydrophila</i> .	Anestésiar peixes <i>Rhamdia quelen</i>
Efeitos adversos	Não foram detectados	Não foram detectados

A verificação da presença de registro de patentes nacionais brasileira, para a espécie *Lippia alba* através da base de dados do Instituto Nacional da Propriedade

Industrial (INPI) constatou a existência de apenas dois depósitos recentes de pedidos de patente para a espécie nos últimos 20 anos.

Apesar do secular emprego da espécie *Lippia alba* na medicina tradicional, raros são os registros de patente no Brasil. Mesmo com poucos registros o pedido de patente para uma espécie nativa brasileira cria incentivos e estimula processo inovador atrelado à pesquisa brasileira.

7 CONCLUSÃO

A contribuição do presente trabalho foi reunir dados disponíveis na literatura sobre a espécie nativa brasileira *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex P. Wilson (Verbenaceae) contribuindo com informações científicas que possam subsidiar a introdução na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - RENISUS.

A análise das informações obtidas foi possível identificar que a espécie *Lippia alba* é uma planta bastante promissora do ponto de vista químico e farmacológico, demonstrando que o uso na medicina tradicional tem encontrado respaldo em alguns estudos científicos.

É uma espécie vegetal passível para prescrição médica com respaldo da legislação brasileira pelo Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB), contudo o reconhecimento pelos principais documentos oficiais nacionais requer uma maior discussão política referente a inclusão da espécie.

Portanto, torna-se necessário estimular a realização de novos trabalhos, tendo em vista a importância dos resultados obtidos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADJUTO, E. N. P. **Caracterização morfológica é do óleo essencial de seis acessos de Hortelanzinho (*Mentha spp.*)**. 95 p. Dissertação (Ciências Agrárias). Universidade de Brasília. DF, 2008.

AGGARWAL, K.K; KHANUJA, S.P.S; AHMAD, A.; KUMAR, T.R.S; GUPTA, V.K.; KUMAR, S. **Antimicrobial activity profiles of the two enantiomers of limonene and carvone isolated from the oils of *Mentha spicata* and *Anethum sowa***. *Flavour and Fragrance Journal*, v.17, n.1, p.59-63, 2002.

AGUIAR, J. S.; COSTA, M. C. C. D.; NASCIMENTO, S. C.; SENA, K. X. F. R. Atividade antimicrobiana de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 18, n.3, p. 436-440, 2008.

ALEA J.A.P; LUIZ, A.G. O; PÉREZ. A. R; BALUJA, R. J. J. Composición y propiedades antibacterianas del aceite esencial de *Lippia alba* (Mill.) n. e. Brown. *Revista Cubana Farmácia*. vol.30, n.1, p. 1-6, 1996.

ALMEIDA, I.; ALVINO, D. S.; VIEIRA, D. P.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F. LOPES, A. H. C. S. ALVINO, C. S. ROSA, M. S. S. R. Antigiardial activity of *Ocimum basilicum* essential oil. *Parasitology Research*. vol.101, p. 443-452, 2007.

ALVIM, N. A. T.; FERREIRA, M. A.; CABRAL, I. V.; ALMEIDA FILHO, A. J. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. *Revista Latino americano de Enfermagem*. vol.14, n.3, p.316-323, 2006.

AMARAL, J. F.; SILVA, M. I. G.; NETO, M. R. A.; NETO, P. F. T.; MOURA, B. A. M.; MELO, C. T. V. ARAÚJO, F. L. O.; SOUZA, D. P.; VASCONCELOS, P. F.; VASCONCELOS, S. M. M.; SOUZA, F. C. F. Antinociceptive Effect of the Monoterpene R-(d)-Limonene in Mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 30, n.7, p. 1217-1220, 2007.

ANGELUCCI, M. E. M.; CORDAZZO, S. N.; FORTES, V. A. Efeitos farmacológicos do extrato de *Lippia alba* (Mill.) N.E.B. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 11, 1990, João Pessoa. *Resumos...* João Pessoa: SBPM, 1990.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 6023: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro, 2002.

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils - A review. *Food and Chemical Toxicology*. vol. 46, p. 446- 475, 2007.

BARRERA. R. J.; ALARCÓN, E. A.; GONZÁLEZ, L. M.; VILLA, A. L. CORREA, C. M. Síntesis de carveol, carvona, verbenol y verbenona. *Ingeniería y Competitividad*. vol.10, n°1, p.43-63, 2008.

BERG, J. M. e LUBERT, J. **Bioquímica**. 6 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 545p. 2008.

BRANDÃO, M. G. L., PAULA-SOUZA, J.; GRAEL, C. F. F.; SCALON, V.; SANTOS, A. C. P.; SALIMENHA, M. F.; MONTE-MOR, R. L. M. Biodiversidade, uso tradicional de plantas medicinais e produção de fitoterápicos em Minas Gerais. XIV *Seminário sobre a Economia Mineira*. Minas Gerais, p.1, 2010.

BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Central de Medicamentos. Portaria n.º 93, de 7 de dezembro de 1982. Estabelece a constituição e competências da Comissão de Seleção de Plantas Medicinais. *Diário Oficial da União*, Brasília, dez. 1982.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 212, de 11 de setembro de 1981. Define o estudo das plantas medicinais como uma das prioridades de investigação em saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, set. 1981.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2,960, de 09 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 140 p. dez. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 60 p. jun. 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 149 p. 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 917, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 98 p. Maio. 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 140 p. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Espécies vegetais. 2009b. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/3487-ms-elabora-relacao-de-plantas-medicinais-de-interesse-ao-sus>. Acesso: em 29 fevereiro de 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição. Brasília, 2011. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf. Acesso em: 29 de fevereiro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas Integrativas e Complementares. Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 154 p. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Guia técnico orientativo para elaboração de estudos orientados de revisão, análise e sistematização das informações científicas (monografias) para plantas medicinais. Brasília, 69 p. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. RENAME 2014. 9ª edição. Brasília, DF, 229 p. 2015.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Impacto sobre a Biodiversidade. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-global/impactos#>. Acesso em 29 de fevereiro de 2016a.

BRASIL. Portal Brasil. Brasil lança Formulário Nacional de Fitoterápicos. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/11/brasil-lanca-formulario-nacional-de-fitoterapicos>. Acesso em 03 de fevereiro de 2016b.

BRASIL. INPI - Instituto Nacional da Propriedade Nacional. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/>. Acesso em 15 de janeiro de 2016c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde – SUS. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/>. Acesso em 15 de janeiro de 2016d.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Biodiversidade brasileira. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira>. Acesso em 17 de maio de 2016e.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Porta da Biodiversidade. Disponível em: <https://portaldabiodiversidade.icmbio.gov.br/portal/>. Acesso em 17 de maio de 2016f.

CALIXTO, J.B. – Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal review. *Journal of Ethnofarmacology*, v.100, p.131-134. 2005.

CAMÊLO, L. C. A. **Caracterização de germoplasma e sazonalidade em ervacidreira-brasileira [*Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.]**. 80 p. Dissertação (Mestrado Agroecossistemas). Universidade Federal de Sergipe. São Cristóvão – Sergipe, 2010.

CANTARELLI, A. P. **Estudo a utilização de plantas medicinais pelos usuários do SUS e das práticas dos profissionais de saúde de D^o Mauricio Cardoso em relação a fitoterapia. 70 p.** Especialização (Gestão em saúde). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Três passos, 2012.

CICCIO, J. F. & OCAMPO, R. A. Variación anual de la composición química del aceite esencial de *Lippia alba* (verbenaceae) cultivada en Costa Rica. *Lankesteriana*. v.6, n.3. p. 149-154. 2006.

CORRÊA, C. B. V. Contribuição ao estudo de *Lippia alba* (Mill) N. E. Br. ex Britt. & Wilson – erva cidreira. *Revista brasileira de farmácia*. V.73, n. 3, p. 57-64. 1992.

COSTA, M.; DI STASI, L. C.; KIRIZAWA, M.; MENDAÇOLLI, S. L.; GOMES, C.; TROLIN, G. Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the state of São Paulo. *Journal of Ethnopharmacol.* v.27, p.25 – 33, 1989.

DeCS. Descritores em Ciências da Saúde. *Biblioteca virtual em saúde*. Disponível em: decs.bvs.br/. Acesso em 25 de fevereiro de 2016.

DO VALE, T. G.; FURTADO, E. C.; SANTOS, J. G. Jr.; VIANA, G. S. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown. *Phytomedicine*. v.9, p.709-714. 2002.

ELISABETSKY, E. COELHO DE SOUZA, G. P.; SANTOS, M. A. C.; SIQUEIRA, I. R. AMADOR, T. A. Sedative properties of linalool. *Fitoterapia*. v.66, p. 407-414. 1995.

ELISABETSKY, E. Sociopolitical, economical and ethical issues in medicinal plant research. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 32(1-3), p. 235-239, 1991.

ELISABETSKY, E., BRUM, L.F.; SOUZA, D. O. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure molds. *Phytomedicine*. v. 6(2), p. 107-113. 1999.

FAROOQI, A.H.A.; FATIMA, S.; SHARMA, S.; KUMAR, S. Plant growth control properties of essential oils and their constituents. *Journal of Medicinal and Aromatic Plants*. v.22, n.1b, p.603-604, 2000.

FILHO, J. G. S.; DURINGER, J. M.; SOUZA, I. A.; CUNHA, E. V. L.; CRAIG, A. M.; SILVA, M. S.; FILHO, B.; XAVIER, H. S. Phytochemistry and acute toxicity from the roots of *Lippia alba*. *Pharmaceutical Biology*, v.47, p. 142-145. 2009.

FILHO, J. G. S. **Iridóides glicosilados das raízes de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae): obtenção caracterização e bioatividade**. 90 p. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas). UFPE – Universidade Federal de Pernambuco. Recife – PE, 2007.

FLORA DO BRASIL. SALIMENA, F.R.G.; MULGURA, M. **Verbenaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB246>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2016.

FOGLIO, M. A.; QUEIROGA, C. L.; SOUZA, I. M. O.; RODRIGUES, R. A. F. Plantas medicinais como fonte de recurso terapêutico: um modelo multidisciplinar. Resumo. *MultiCiências*. 2006.

FORMOLO, F. Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de distintos quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown. 83 p. Dissertação (Mestre em biotecnologia). Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, 2009.

FUNARI, C. S.; FERRO, V. O. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. *Revista brasileira de farmacognosia*. v.15 nº.2. João Pessoa, 2005.

GOMES, E.C.; MING, L.C.; MOREIRA, E.A.; MIGUEL, O.G. Constituintes do óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (Verbenaceae). *Revista Brasileira de Farmácia*. v.74, n.2, p.29-32, 1993.

GUENTHER, E. The essential oils: individual essential oils of the plant families. *Malabar: Krieger Publication*, 389 p. 1992.

GUILHERMINO, J. F., QUENTAL, C., BOMTEMPO, J. V. Phytomedicines Innovation System: Management Challenges for the Development of Phytomedicines from the Brazilian Biodiversity. *Revista Fitos*. vol. 7, n. 3, p. 169-184. 2012.

GUIMARÃES, L. G. L.; CARDOSO, M. G.; SOUZA, P. E.; ANDRADE, J.; VIEIRA, S. S. Antioxidant and fungitoxic activities of the lemongrass essential oil citral. *Revista Ciências Agrônômica*. v.42, n.2, p. 464-472. 2011.

HATANO. V. Y.; TORRICELLI, A. S.; GIASSI, A. SC. C.; CASLOPE, L. A.; VIANA, M. B. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *Lippia alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. v.45, p. 238-243. 2012.

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). *Saúde, Santa Maria*, v. 33, nº1, p. 43-48. 2007.

HELDWEIN, C. G.; SILVA, L. L.; RECKZIEGEL, P.; BARROS, F. M. C.; BURGER, M. E.; BALDISSEROTTO, B.; MALLMANN, C. A.; SCHMIDT, D.; CARON, B. O.;

HEINZMANN, B. M. Participation of the GABAergic system in the anesthetic effect of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown essential oil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 45, n.5, p. 436-443, 2012.

HENNEBELLE, 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.

HIROTA, R.; ROGER, N. N.; NAKAMURA, H.; SONG HS.; SAWAMURA, M.; SUGANUMA, N Anti-inflammatory Effects of Limonene from Yuzu (*Citrus junos* Tanaka) Essential Oil on Eosinophils. *Journal of Food Science*, v. 75, n. 3, p. 87-92. 2010.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A.; NAKAMURA, C. V.; FILHO, B. P. Screening of some plants used in the brazilian folk medicine for treatment of infectious diseases. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. v.97(7), n.7, p.1027 – 1031, 2002.

JANNUZZI, H. **Caracterização de dezesseis acesso de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown no Distrito Federal.** 69 p. Dissertação (Mestrado em ciências agraria). Universidade de Brasília. Brasília – DF, 2006.

JANNUZZI, H.; MATTOS, J. K. A.; VIEIRA, R. F.; SILVA, D. B.; BIZZO, H. R.; GRACINDO, L. A. M. Avaliação agrônômica e identificação de quimiotipos de erva cidreira no Distrito Federal. *Horticultura Brasileira* v.28, p. 412-417. 2010.

JULIÃO, L. S.; TAVARES, E. S.; LAGE, C. L. S.; LEITÃO, S. G. Cromatografia em camada fina de extratos de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill) N. E. Br. (erva-cidreira). *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v.13, p. 36-38, 2003.

LEE, H. J.; JEONG, H. S.; KIM, D. J.; NOH, Y. H.; YUK, D. Y.; HONG, J. T. Inhibitory effect of citral on NO production by suppression of iNOS expression and NF- κ B activation in RAW264.7 cell. *Archives of Pharmacal Research*, v.31. n.3, p. 342-349. 2008.

LETIZIA, C. S., COCCHIARA, J. LALKO, J. API, A. M. Fragrance material review on linalool. *Food and Chemical Toxicology*. v. 41, p. 943-964. 2003.

LOPES, A. L. D.; MULLER, A. V.; SILVA, C. R.; SILVA, M. A. SANTOS, M. V. H. G.; SOUZA, M. E. L.; LARA, R. T. R.; ESTÁCIO, R.; MONDELLI, D. Extração e determinação do teor de limoneno na casca da laranja pera. IX *Simpósio de Base Experimental das Ciências Naturais*. Universidade Federal do ABC, 2011.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais do Brasil – Nativas e Exóticas. *Instituto Plantarum*, Nova Odessa–SP, p. 488. 2002.

ORENZO, D., PAZ, D., DAVIES, P., VILA, R., CAÑIGUERAL, S.; DELLACASSA, E. Composition of a new essential oil type of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown from Uruguay. *Flavour and Fragrance Journal*. v.16, p. 356-359. 2001.

MATOS, F. J. A. As ervas cidreiras do Nordeste do Brasil – estudo de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. Verbenaceae. Parte II – Farmacoquímica. *Revista brasileira de Farmácia*, v,77, n.4 p.137-141, 1996.

MATTOS, S.H.; INNECCO, R.; MARCO, C.A.; ARAÚJO, A.V. Plantas medicinais e aromáticas cultivadas no Ceará: tecnologia de produção e óleos essenciais. *Fortaleza: Banco do Nordeste do Brasil*, p. 61 - 63. 2007.

MELO, R. C. A. Plantas medicinais, óleos essenciais e aromas. Parte I: Definições. *Revista Eletrônica Nutritime*. v.2, n°2, p.193 – 200, 2005.

MELO, J. I. M.; ALVES, I. M.; SOUSA, R. T. M.; BARBOSA, L. M. M. A.; ANDRADE, W. M. Verbenaceae sensu lato em um trecho da esec raso da catarina, bahia, brasil. *Revista Caatinga*. Mossoró, v. 23, n. 3, p. 41-47, jul.-set. 2010.

MERCK, THE index. An encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals. 11TM ed. Rahway. N.J.U.S.A: *Merck & Co*, 1989.

MING, L. C. **Influência de diferentes níveis de adubação orgânica na produção de biomassa e teor de óleos essenciais de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. Verbenaceae.** 206 p. Dissertação (Mestrado), UFPR, Curitiba. 1992.

MIRANDA, V. C. **Influência de condições de secagem, sombreamento, horário de colheita e procedência das plantas sobre o teor de óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (D.C) Stapf.** 53 p. Dissertação (Mestrado em produção vegetal). Universidade Federal de Tocantins. Gurupi, 2012.

MISSOURI BOTANICAL GARDEN. *Angiosperm Phylogeny Website*. Disponível em: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>. Acesso em 25 de março de 2016.

NAHA, *National Association for Holistic Aromatherapy*. Disponível em: <https://www.naha.org/explore-aromatherapy/about-aromatherapy/what-are-essential-oils/>. Acesso em 18 fevereiro de 2016.

NETO, J. J. B. **Produção vegetal.** Dissertação. Universidade Federal de Tocantins. Disponível em: <http://www.uft.edu.br/producaovegetal/dissertacoes/JO%C3%83O%20JOSU%C3%89%20BATISTA%20NETO.pdf>. Acesso em 18 de fevereiro de 2016.

NEVES, P. P. **Estudo da Composição dos Produtos da Reação de Baeyer-Villiger da Carvona.** 92 p. Dissertação (Mestrado em química industrial). Universidade da Beira Interior. Portugal - Covilhã, 2012.

NICULAU, E. S. ALVES, P. B. NOGUEIRA, P. C. L., MORAES, V. R. S. ATIVIDADE INSETICIDA DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE *Pelargonium graveolens* l'Herit E *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown SOBRE *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith). *Química Nova*. Vol. 36, Nº. 9, p.1391-1394. 2013.

OKA, Y.; NACAR, S; PUTIEVSKY, E.; RAVID, U.; YANIV, Z.; SPIEGEL, Y. Nematicidal activity of essential oils and their components against the rootknot nematode. *Phytopatology*. v.90, n.7, p.710-715, 2000.

OLIVEIRA, C. J.; ARAUJO, T. L. Plantas medicinais: usos e crenças de idosos portadores de hipertensão arterial. *Revista eletrônica de enfermagem*. v.09, n.01, p. 93–105. 2007.

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, p. 103-108, 2006.

OLIVEIRA, J. S. B. **Estudos comparativo entre os enantiômeros da carvona em modelos de inflamação aguda e de hipersensibilidade imediata**. 137 p. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais). Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2011.

PARK, S. N.; LIN, Y. K.; FREIRE, M. O.; CHO, E.; JIN, D. Antimicrobial effect of linalool and α -terpineol against periodontopathic and cariogenic bacteria. *Anaerobe*. v. 18, p. 369-372. 2012.

PASCUAL, M. E.; SLOWING, K.; CARRETERO, M. E.; VILLAR, A. Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). *Farmaco*. v.56, p. 501-504. 2001.

PRAÇA-FONTES. M. M.; VICCINI, L. F. Estudo meiótico e viabilidade do pólen de três espécies de *Lippia* (verbenaceae) da cadeia do espinhaço-MG. 4 p. *XV Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e XI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação* – Universidade do Vale do Paraíba. Minas Gerais. 2011.

QUINTANS-JUNOIR, L. J.; GUIMARÃES, A. G. ARAÚJO, B. E. S.; OLIVEIRA, G. F.; SANTANA, M. T.; MOREIRA, F. V.; SANTOS, M. R. V.; CAVALCANTI, S. S. C. H.; JUNIOR, W. L.; BOTELHO, M. A.; RIBEIRO, L. A. A.; NOBREGA, F. F. F.; ALMEIDA, R. **Carvacrol, (-)-borneol and citral reduce convulsant activity in rodents**. *African Journal of Biotechnology*, v.9, n.39, p. 6566-6572. 2010.

RADUNZ, L. L. **Efeito da temperatura do ar de secagem no teor e na composição dos óleos essenciais de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel) e hortelã-comum (*Menta x villosa* Huds)**. 100 p. Tese (Doutorado em Engenharia agrícola). Universidade Federal de Viçosa. MG, 2004.

RETAMAR, J.A. Variaciones fitoquímicas de la especie *Lippia alba* (salvia morada) y sus aplicaciones en la química fina. *Essenze Derivati Agrumari*, v. 16, p. 55-60, 1994.

ROZZA, A. L.; MORAES, T. M.; KUSHIMA, H.; TANIMOTO, A.; MARQUES, M. O.; BAUAB, T. M.; HIRUMA-LIMA, C. A.; PELLIZZON, C. H. Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β -pinene: involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E₂. *Chemico-Biological Interactions*, n. 189, p. 82–89, 2011.

SANTORO, G. F.; CARDOSO, M. G.; GUIMARÃES, L.G.; MENDONÇA, L. Z.; SOARES, M. J. *Trypanosoma cruzi*: activity of essential oils from *Achillea millefolium* L., *Syzygium aromaticum* L. and *Ocimum basilicum* L. on epimastigotes and trypomastigotes. *Ext. Parasitol.* v.116, p. 283-290. 2007.

SANTOS, M. R. A.; INNECCO, R.; FERNANDES, C. F. Efeitos da altura de corte de erva-cidreira (*Lippia alba*) na produção de biomassa e óleo essencial. 13 p. *Boletim de pesquisa e desenvolvimento/ EMBRAPA*. Rondônia, v,35. 2006.

SCHLISCHTING, R. **Polimerização do Estireno na Presença de d-Limoneno: Avaliação das Constantes da Taxa de Propagação e de Transferência de Cadeia.** 75 p. Tese (Doutorado em engenharia química). Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2008.

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.) cultivada em Ilhéus na Bahia. *Revista Brasileira Plantas Medicinai*s, Botucatu, v. 8, n. 3, p. 52-55, 2006.

SIMÕES, C. M. O.; SHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, p.615-656. 2004.

SOARES, B. V.; NEVES, L. R.; OLIVEIRA, M. S. B.; CHAVES, F. C. M.; DIAS, M. K. R.; CHAGAS, E. C.; DIAS-TAVARES, M. Antiparasitic activity of the essential oil of *Lippia alba* on ectoparasites of *Colossoma macropomum* (tambaqui) and its physiological and histopathological effects. *Aquaculture*, v. 452, p. 107–114, 2016.

SOARES, L. **Estudo tecnológico, fitoquímico e biológico da *Lippia alba* (Miller) N.E. Brown ex Britt & Wils (falsa melissa) Verbenácea.** 209 p. Dissertação (Mestrado em Farmácia). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2001.

SOUSA, D. G.; SOUZA, S. D. G.; SILVA, R. E. R.; ALVES, K. S. S.; FERREIRA-DA-SILVA, F. W.; KERNTOPF, M. R.; MENEZEZ, I. R. A.; CARDOSO, J. H. L.; BARBOSA, R. Essential oil of *Lippia alba* and its main constituent citral block the excitability of rat sciatic nerves. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.48, n.8, p. 697-702. 2015.

SOUSA, S. M. **Contribuições à Biosistemática do Gênero *Lippia l.* (Verbenaceae).** 143 p. Tese (Doutorado em genética e melhoramento de plantas). Universidade de Lavras. Minas Gerais, 2008.

STASHENKO, E. E., JARAMILLO, B. E. MARTÍNEZ, J. R. Comparison of different extraction methods for the analysis of volatile secondary metabolites of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown, grown in Colombia, and evaluation of its in vitro antioxidant activity. *Journal of Chromatography A*, v.1025, p.93-103. 2004.

STASHENKO, E. E.; JARAMILLO, B. E.; MARTÍNEZ, J. R. Comparación de la composición química y de la actividad antioxidante in vitro de los metabolitos secundarios volátiles de plantas de la familia Verbenaceae. *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* v. 27, n.105, p. 479-598. 2003.

STEFANINI, M.B.; RODRIGUES, S.D.; MING, L.C. Ação de fitoreguladores no crescimento da erva-cidreira-brasileira. *Horticultura Brasileira*, v. 20, n.1, p. 18-23, 2002.

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.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v.15, p. 1-5. Rio de Janeiro, 2005.

TAVARES, E. S. **Estudos integrados em *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. – uma planta de interesse econômico e medicinal.** Tese (Doutorado em Biotecnologia Vegetal). Universidade Federal do Rio de Janeiro. RJ, 2003.

TAVARES, I. B. **Propagação vegetativa, adubação orgânica e idades de colheita de quimiotipos de erva-cidreira.** 85 p. Dissertação (Mestrado em Produção Vegetal). Universidade Federal de Tocantins. Gurupi - TO, 2009.

THE PLANT LIST. **A Working list of all plant species.** Disponível em: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Verbenaceae/>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2016.

TOSCAN, C. M. **Atividade antimicrobiana e antioxidante de terpenoides.** Dissertação (Mestrado em biotecnologia). Universidade de Caxias do Sul. Rio Grande do Sul, 2010.

VALE T.G, FURTADO, E.C., SANTOS JR J.G., VIANA G.S.B. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Phytomedicine*. v.9, n. 8. p.709-7014. 2002.

VALE, T. G.; MATOS, F. J. A.; DE LIMA, T. C. M.; VIANA, G. S. B. Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown chemotypes. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 67, p. 127-133, 1999.

VIZZOTTO, M., KROLOW, A. C., WEBER, G. E. B. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. *Embrapa clima temperado*. Pelotas. RS. 2010

WALL, M. E., WANI, M. C., Camptothecin and taxol: from discovery to clinic. *Journal of Ethnopharmacology*. v.51, p. 239-254. 1996.

ZÉLOTA, M.; DE LIMA, T. C.; SONAGLIO, D.; GONZÁLEZ-ORTEGA, G.; LIMBERGER, R. P.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L. CNS activities of liquid

and spray-dried extracts from *Lippia alba* - Verbenaceae (Brazilian false melissa).
Journal of Ethnopharmacology. v.82, p. 207-215. 2002.

ZOGHBI, M. D. G. B.; ANDRADE, E. H. A.; SANTOS, A. S.; 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, Glasgow*, v.13, n.1, p.47-48, 1998

ANEXO 1

Espécies vegetais presentes na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – RENISUS (BRASIL, 2009b)			
No.	Nome científico	No.	Nome científico
01	<i>Achillea millefolium</i>	33	<i>Jatropha gossypifolia</i>
02	<i>Allium sativum</i>	34	<i>Justicia pectoralis</i>
03	<i>Aloe</i> spp* (<i>A. vera</i> ou <i>A. barbadensis</i>)	35	<i>Kalanchoe pinnata</i> = <i>Bryophyllum calycinum</i> *
04	<i>Alpinia</i> spp* (<i>A. zerumbet</i> ou <i>A. speciosa</i>)	36	<i>Lamium album</i>
05	<i>Anacardium occidentale</i>	37	<i>Lippia sidoides</i>
06	<i>Ananas comosus</i>	38	<i>Malva sylvestris</i>
07	<i>Apuleia ferrea</i> = <i>Caesalpinia ferrea</i> *	39	<i>Maytenus</i> spp* (<i>M. aquifolium</i> ou <i>M. ilicifolia</i>)
08	<i>Arrabidaea chica</i>	40	<i>Mentha pulegium</i>
09	<i>Artemisia absinthium</i>	41	<i>Mentha</i> spp* (<i>M. crispata</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>)
10	<i>Baccharis trimera</i>	42	<i>Mikania</i> spp* (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>)
11	<i>Bauhinia</i> spp* (<i>B. affinis</i> , <i>B. forficata</i> ou <i>B. variegata</i>)	43	<i>Momordica charantia</i>
12	<i>Bidens pilosa</i>	44	<i>Morus</i> sp*
13	<i>Calendula officinalis</i>	45	<i>Ocimum gratissimum</i>
14	<i>Carapa guianensis</i>	46	<i>Orbignya speciosa</i>
15	<i>Casearia sylvestris</i>	47	<i>Passiflora</i> spp* (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>)
16	<i>Chamomilla recutita</i> = <i>Matricaria chamomilla</i> = <i>Matricaria recutita</i>	48	<i>Persea</i> spp* (<i>P. gratissima</i> ou <i>P. americana</i>)
17	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	49	<i>Petroselinum sativum</i>
18	<i>Copaifera</i> spp*	50	<i>Phyllanthus</i> spp* (<i>P. amarus</i> , <i>P. niruri</i> , <i>P. tenellus</i> e <i>P. urinaria</i>)
19	<i>Cordia</i> spp* (<i>C. curassavica</i> ou <i>C. verbenaceae</i>)*	51	<i>Plantago major</i>
20	<i>Costus</i> spp* (<i>C. scaber</i> ou <i>C. spicatus</i>)	52	<i>Plectranthus barbatus</i> = <i>Coleus barbatus</i>
21	<i>Croton</i> spp (<i>C. cajucara</i> ou <i>C. zehntneri</i>)	53	<i>Polygonum</i> spp* (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i>)
22	<i>Curcuma longa</i>	54	<i>Portulaca pilosa</i>
23	<i>Cynara scolymus</i>	55	<i>Psidium guajava</i>
24	<i>Dalbergia subcymosa</i>	56	<i>Punica granatum</i>
25	<i>Eleutherine plicata</i>	57	<i>Rhamnus purshiana</i>
26	<i>Equisetum arvense</i>	58	<i>Ruta graveolens</i>

No.	Nome científico	No.	Nome científico
27	<i>Erythrina mulungu</i>	59	<i>Salix alba</i>
28	<i>Eucalyptus globulus</i>	60	<i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i>
29	<i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliiana</i> *	61	<i>Solanum paniculatum</i>
30	<i>Foeniculum vulgare</i>	62	<i>Solidago microglossa</i>
31	<i>Glycine max</i>	63	<i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>
32	<i>Harpagophytum procumbens</i>	64	<i>Syzygium spp</i> * (<i>S. jambolanum</i> ou <i>S. cumini</i>)
65	<i>Tabebuia avellanedae</i>	69	<i>Vernonia condensata</i>
66	<i>Tagetes minuta</i>	70	<i>Vernonia spp</i> * (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>)
67	<i>Trifolium pratense</i>	71	<i>Zingiber officinale</i>
68	<i>Uncaria tomentosa</i>		

Legenda: * definir a(s) espécie(s) com cultivo, estudos e indicação de uso.