

LUCIANO SOARES

ESTUDO TECNOLÓGICO, FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE
***Lippia alba* (MILLER) N. E. BROWN EX BRITT. & WILS.**
(FALSA-MELISSA) VERBENACEAE

FLORIANÓPOLIS

2001

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**ESTUDO TECNOLÓGICO, FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE
Lippia alba (MILLER) N. E. BROWN EX BRITT. & WILS.
(FALSA-MELISSA) VERBENACEAE**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Farmácia como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre em
Farmácia.**

**Orientadora: Profa. Dra. Diva Sonaglio
Co-orientadora: Profa. Dra. Marení Rocha
Farias**

LUCIANO SOARES

FLORIANÓPOLIS

2001

Soares, Luciano

Estudo tecnológico, fitoquímico e biológico de *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown ex Britt. & Wils. (falsa-melissa) Verbenaceae / Luciano Soares. – Florianópolis, 2001.

189 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina.

1. *Lippia alba*. 2. Atividade anticonvulsivante. 3. Universidade Federal de Santa Catarina – Bibliotecas. I. Título.

Dedico este trabalho a meus pais FRANCISCO AMANDIO SOARES e CARMELUCIA MARIA PASSOS SOARES, pelo apoio, amor e carinho incondicionais.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Diva Sonaglio (Departamento de Ciências Farmacêuticas/UFSC) pela confiança em meu trabalho, orientação no mestrado e iniciação científica.

À Profa. Dra. Marení Rocha Farias (Departamento de Ciências Farmacêuticas/UFSC) pela co-orientação deste trabalho e na iniciação científica, e pelo apoio, incentivo e parceria no início de minha carreira docente.

À Profa. Dra. Thereza Christina Monteiro de Lima (Departamento de Farmacologia/UFSC) pela contribuição fundamental no que se refere a realização dos ensaios farmacológicos sobre o Sistema Nervoso Central.

À Profa. Dra. Rosa Maria Ribeiro do Valle Nicolau (Departamento de Farmacologia/UFSC) pela colaboração no desenvolvimento dos ensaios da atividade antinociceptiva.

Ao Prof. Dr. Arthur Smânia (Departamento de Microbiologia e Parasitologia/UFSC) pela colaboração no desenvolvimento dos ensaios da atividade antimicrobiana.

Ao médico César Cemionato, que cultivou a *Lippia alba* utilizada neste trabalho.

À Bianca Ramos Pezzini, Cleidson Valgas e Luciana Cemin, pela colaboração e parceria neste trabalho.

À Tia Graça, pela ajuda e apoio essenciais neste período.

À minha irmã Amanda, pelo apoio de sempre.

APRESENTAÇÃO

O estudo da espécie *Lippia alba* na Universidade Federal de Santa Catarina envolve a avaliação de aspectos botânicos, fitoquímicos, tecnológicos e biológicos. Esta dissertação é o resultado do trabalho de pesquisa experimental e levantamento bibliográfico sobre *L. alba* no Programa de Pós-graduação em Farmácia da UFSC. Devido às múltiplas abordagens adotadas e a grande quantidade de dados reunidos e apresentados aqui, optou-se por uma organização um pouco diversa do formato tradicional, de modo a prover uma apresentação mais clara do conteúdo e facilitar sua consulta.

O trabalho foi dividido em quatro grandes unidades principais (capítulos) abordando: a revisão da literatura sobre o gênero *Lippia*, que contempla principalmente informações botânicas, etnofarmacológicas e fitoquímicas sobre a espécie e sobre o gênero, além de dados biológicos sobre o gênero (*capítulo I*); o desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de *L. alba*, onde estão descritos a caracterização da matéria-prima e os resultados dos experimentos que verificaram a influência das condições de extração (*capítulo II*); a análise fitoquímica de *L. alba*, que registra os resultados dos procedimentos conduzidos para o isolamento de uma substância a ser empregada como marcador químico (*capítulo III*) e, finalmente, a atividade biológica da espécie, que apresenta os resultados da avaliação das atividades anticonvulsivante, antinociceptiva e antimicrobiana, bem como o detalhamento dos resultados farmacológicos do processo de biomonitoramento da análise fitoquímica (*capítulo IV*). Os capítulos II, III e IV apresentam também a revisão da literatura específica ao tema que abordam. A avaliação das atividades biológicas foi realizada em colaboração com os Departamentos de Farmacologia (atividades sobre o SNC e antinociceptiva) e de Microbiologia (atividade antimicrobiana) da UFSC.

A última parte do trabalho apresenta as conclusões finais e as perspectivas consideradas.

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------|------|
| LISTAS DE TABELAS | x |
| LISTAS DE FIGURAS | xiii |
| RESUMO | xv |
| ABSTRACT | xvi |
| INTRODUÇÃO | 1 |

CAPÍTULO I

| | |
|---|----|
| DADOS SOBRE <i>Lippia alba</i> | 5 |
| 1 INTRODUÇÃO | 6 |
| 2 OBJETIVOS | 8 |
| 2.1 Objetivo geral | 8 |
| 2.2 Objetivos específicos | 8 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA DA ESPÉCIE <i>Lippia alba</i> | 9 |
| 3.1 Descrição botânica e morfológica | 9 |
| 3.2 Emprego de <i>Lippia alba</i> na medicina popular | 13 |
| 4 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O GÊNERO <i>Lippia</i> | 16 |
| 4.1 Nomenclatura botânica | 16 |
| 4.1 Dados fitoquímicos | 40 |

CAPÍTULO II

| | |
|--|----|
| DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE SOLUÇÕES EXTRATIVAS DE <i>Lippia alba</i> | 56 |
| 1 INTRODUÇÃO | 57 |
| 2 OBJETIVOS | 64 |
| 2.1 Objetivo geral | 64 |
| 2.2 Objetivos específicos | 64 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 65 |
| 4 MATERIAIS | 67 |
| 4.1 Matéria-prima | 67 |
| 4.2 Reagentes, solventes e soluções | 67 |
| 4.3 Material para cromatografia | 68 |
| 4.4 Equipamentos | 68 |
| 4.5 Software | 69 |

| | | |
|----------|---|----|
| 5 | MÉTODOS | 70 |
| 5.1 | Preparação de soluções | 70 |
| 5.1.1 | Líquidos extratores | 70 |
| 5.1.2 | Soluções reagentes | 70 |
| 5.2 | Processamento e caracterização do insumo vegetal | 71 |
| 5.2.1 | Coleta e identificação botânica | 71 |
| 5.2.2 | Beneficiamento e armazenagem | 71 |
| 5.2.3 | Determinação da perda por dessecação | 72 |
| 5.2.4 | Análise granulométrica | 72 |
| 5.2.5 | Determinação do teor de óleos voláteis | 73 |
| 5.2.6 | Determinação do teor de cinzas sulfatadas | 74 |
| 5.2.7 | Determinação do teor de extrativos | 75 |
| 5.2.8 | Determinação do teor de flavonóides totais..... | 76 |
| 5.3 | Preparação e análise tecnológica das soluções extrativas..... | 77 |
| 5.3.1 | Plano de experimentação | 77 |
| 5.3.2 | Preparação das soluções extrativas | 80 |
| 5.3.2.1 | Soluções extrativas obtidas por percolação | 80 |
| 5.3.2.2 | Soluções extrativas obtidas por maceração | 81 |
| 5.3.3 | Caracterização das soluções extrativas | 81 |
| 5.3.3.1 | Determinação do teor de resíduo seco | 81 |
| 5.3.3.2 | Determinação do teor de flavonóides totais..... | 81 |
| 5.4 | Monitoramento farmacológico | 83 |
| 5.5 | Análise estatística | 83 |
| 6 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 84 |
| 6.1 | Caracterização e controle da matéria-prima vegetal..... | 84 |
| 6.1.1 | Coleta e identificação botânica | 84 |
| 6.1.2 | Beneficiamento e armazenagem | 87 |
| 6.1.3 | Determinação da perda por dessecação | 87 |
| 6.1.4 | Determinação do perfil granulométrico | 89 |
| 6.1.5 | Determinação do teor de óleos voláteis | 92 |
| 6.1.6 | Determinação do teor de cinzas sulfatadas | 93 |
| 6.1.7 | Determinação do teor de extrativos | 93 |
| 6.1.8 | Determinação do teor de flavonóides totais..... | 93 |
| 6.2 | Caracterização tecnológica das soluções extrativas..... | 94 |
| 6.2.1 | Determinação do resíduo seco | 94 |
| 6.2.2 | Determinação do teor de flavonóides totais..... | 98 |

CAPÍTULO III

| | | |
|--|------------------------------------|------------|
| ANÁLISE FITOQUÍMICA DA ESPÉCIE <i>Lippia alba</i> | | 103 |
| 1 | INTRODUÇÃO | 104 |
| 2 | OBJETIVOS | 105 |
| 2.1 | Objetivo geral | 105 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 105 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA | 106 |

| | |
|--|------------|
| 3.1 Óleo essencial | 106 |
| 3.2 Outros constituintes | 107 |
| 3.3 Estudo de um marcador químico monitorado pela atividade farmacológica..... | 107 |
| 4 MATERIAIS | 108 |
| 4.1 Matéria-prima | 108 |
| 4.2 Reagentes, solventes e soluções..... | 108 |
| 4.3 Material para cromatografia..... | 109 |
| 4.4 Equipamentos..... | 109 |
| 4.5 Software | 110 |
| 5 MÉTODOS..... | 111 |
| 5.1 Preparação de soluções | 111 |
| 5.1.1 Líquido extrator | 111 |
| 5.1.2 Soluções reagentes | 111 |
| 5.1.3 Eluentes para sistemas cromatográficos | 111 |
| 5.2 Processamento e caracterização do insumo vegetal | 112 |
| 5.2.1 Coleta e identificação botânica | 112 |
| 5.2.2 Beneficiamento e armazenagem | 112 |
| 5.2.3 Caracterização do material vegetal | 113 |
| 5.3 Preparação e análise fitoquímica da solução extrativa | 113 |
| 5.3.1 Preparação da solução extrativa..... | 113 |
| 5.3.2 Caracterização da solução extrativa..... | 113 |
| 5.3.3 Fracionamento da solução extrativa..... | 114 |
| 5.3.4 Precipitação fracionada da fração n-butanol..... | 115 |
| 5.3.5 Fracionamento de SBN4 por cromatografia em coluna..... | 116 |
| 5.3.6 Purificação da subfração SBN4-C | 116 |
| 5.3.7 Análise da subfração SBN4-D | 117 |
| 5.4 Monitoramento farmacológico | 117 |
| 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 118 |
| 6.1 Caracterização do material vegetal e da solução extrativa | 118 |
| 6.2 Análise fitoquímica da solução extrativa..... | 118 |
| 6.2.1 Fracionamento da solução extrativa..... | 118 |
| 6.2.2 Precipitação fracionada da fração n-butanol..... | 119 |
| 6.2.3 Fracionamento de SBN4 por cromatografia em coluna..... | 120 |
| 6.2.4 Purificação da subfração SBN4-C | 120 |
| 6.2.5 Análise da subfração SBN4-D..... | 122 |

CAPÍTULO IV

| | |
|--|------------|
| ATIVIDADE BIOLÓGICA DA <i>Lippia alba</i> | 125 |
| 1 INTRODUÇÃO | 126 |
| 2 OBJETIVOS..... | 127 |
| 2.1 Objetivo geral | 127 |
| 2.2 Objetivos específicos | 127 |

| | |
|---|-----|
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 128 |
| 3.1 Atividade antimicrobiana | 128 |
| 3.2 Atividade farmacológica sobre o Sistema Nervoso Central (SNC)..... | 129 |
| 3.3 Atividade antinociceptiva e outras | 130 |
| 3.4 Atividade antiviral | 131 |
| 3.5 Dados toxicológicos..... | 132 |
| | |
| 4 MATERIAIS | 133 |
| 4.1 Atividade antimicrobiana..... | 133 |
| 4.1.1 Soluções extrativas e frações | 133 |
| 4.1.2 Material biológico..... | 133 |
| 4.1.3 Reagentes, solventes e soluções..... | 133 |
| 4.1.4 Equipamentos e outros materiais | 134 |
| 4.1.5 Software para análise estatística | 134 |
| 4.2 Atividade antinociceptiva | 134 |
| 4.2.1 Soluções extrativas e frações | 134 |
| 4.2.2 Material biológico..... | 134 |
| 4.2.3 Reagentes, solventes e soluções..... | 135 |
| 4.2.4 Equipamentos e outros materiais | 135 |
| 4.2.5 Software para análise estatística | 135 |
| 4.3 Atividade anticonvulsivante | 136 |
| 4.3.1 Soluções extrativas e frações | 136 |
| 4.3.2 Material biológico..... | 136 |
| 4.3.3 Reagentes, solventes e soluções..... | 136 |
| 4.3.4 Equipamentos e outros materiais | 137 |
| 4.3.5 Software para análise estatística..... | 137 |
| | |
| 5 MÉTODOS | 138 |
| 5.1 Atividade antimicrobiana..... | 138 |
| 5.1.1 Preparação das amostras | 138 |
| 5.1.2 Suspensão de <i>Staphylococcus aureus</i> | 138 |
| 5.1.3 Preparação dos discos de papel..... | 139 |
| 5.1.4 Preparação das placas | 139 |
| 5.1.5 Difusão a partir do disco de papel filtro | 139 |
| 5.1.6 Difusão a partir dos poços escavados no ágar | 140 |
| 5.2 Atividade antinociceptiva | 140 |
| 5.2.1 Teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético..... | 140 |
| 5.2.2 Teste da formalina | 141 |
| 5.2.3 Análise estatística dos resultados..... | 141 |
| 5.3 Atividade anticonvulsivante | 142 |
| 5.3.1 Convulsão induzida quimicamente por pentilenotetrazol..... | 142 |
| 5.3.2 Indução de convulsões por eletrochoque máximo..... | 142 |
| 5.3.3 Análise estatística | 142 |
| | |
| 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 143 |
| 6.1 Atividade antimicrobiana..... | 143 |
| 6.1.1 Difusão a partir do disco de papel filtro | 143 |
| 6.1.2 Difusão a partir dos poços escavados no ágar | 144 |
| 6.2 Atividade antinociceptiva | 146 |

| | |
|--|------------|
| 6.2.1 Atividade analgésica | 146 |
| 6.2.1.1 Teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético | 146 |
| 6.2.1.2 Teste da formalina..... | 147 |
| 6.3 Atividade anticonvulsivante | 148 |
| CONCLUSÕES | 152 |

| | |
|---|------------|
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 155 |
|---|------------|

| | |
|--------------------|------------|
| ANEXOS..... | 174 |
|--------------------|------------|

| | |
|--|------------|
| ANEXO 1 – Sinonímias científicas de espécies do gênero <i>Lippia</i>..... | 175 |
| ANEXO 2 – Sinonímias populares de espécies do gênero <i>Lippia</i> | 182 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|--------------|---|----|
| TABELA I-1 | – Usos populares da espécie <i>L. alba</i> | 14 |
| TABELA I-2 | – Sinonímias científicas de espécies do gênero <i>Lippia</i> registradas no The International Plant Names Index | 19 |
| TABELA I-3 | – Constituintes químicos de espécies do gênero <i>Lippia</i> | 41 |
| TABELA II-1 | – Plano de experiência para a preparação e pré-otimização de soluções extrativas obtidas por percolação | 78 |
| TABELA II-2 | – Matriz experimental 1 | 78 |
| TABELA II-3 | – Plano de experiência para a preparação e comparação de soluções extrativas obtidas por maceração e percolação | 79 |
| TABELA II-4 | – Matriz experimental 2 | 80 |
| TABELA II-5 | – Perda por dessecação das folhas de <i>L. alba</i> em função do tempo pós-coleta e do beneficiamento..... | 88 |
| TABELA II-6 | – Análise granulométrica por tamisação das folhas cominuidas de <i>L. alba</i> | 90 |
| TABELA II-7 | – Valores de resíduo seco para as soluções extrativas obtidas por percolação..... | 94 |
| TABELA II-8 | – Resultado do cálculo dos coeficientes da equação 4 | 95 |
| TABELA II-9 | – ANOVA para o ajuste do modelo representado pela equação 4 aos dados da tabela II-7 | 96 |
| TABELA II-10 | – Resíduo seco das soluções extrativas ordenadas segundo o seu teor alcoólico..... | 97 |
| TABELA II-11 | – ANOVA da comparação de médias entre os valores de resíduo seco agrupados segundo o teor alcoólico da solução extrativa correspondente | 97 |
| TABELA II-12 | – Resíduo seco das soluções extrativas ordenadas segundo a velocidade de fluxo do percolador..... | 98 |
| TABELA II-13 | – ANOVA do teor de resíduo seco dos percolados agrupados pela velocidade de fluxo do percolador | 98 |

| | |
|---|-----|
| TABELA II-14 – Teor de flavonóides totais para as soluções extrativas maceradas e percoladas (velocidade de fluxo de 2,5 mL/min) nos teores alcoólicos de 70 e 90% | 99 |
| TABELA II-15 – Teor de flavonóides totais das soluções extrativas agrupados segundo os tratamentos | 99 |
| TABELA II-16 – ANOVA da comparação entre os tratamentos das soluções extrativas conforme a tabela II-15 | 99 |
| TABELA III-1 – Características físico-químicas do óleo essencial de <i>L. alba</i> | 106 |
| TABELA III-2 – Reunião das frações da coluna de Sephadex LH-20 | 116 |
| TABELA III-3 – Caracterização físico-química da droga moída | 118 |
| TABELA III-4 – Caracterização físico-química da solução extrativa | 118 |
| TABELA III-5 – Quantidade das frações obtidas no fracionamento por partição... .. | 119 |
| TABELA III-6 – Quantidade das subfrações obtidas no fracionamento por precipitação..... .. | 119 |
| TABELA III-7 – Tempo de retenção e rendimento da análise de SBN4-C por CLAE..... .. | 122 |
| TABELA III-8 – Tempo de retenção e rendimento da análise de SBN4-D por CLAE..... .. | 124 |
| TABELA IV-1 – Halos de inibição de crescimento da bactéria <i>S. aureus</i> ATCC 25923, determinados para uma solução extrativa de <i>L. alba</i> e suas frações na técnica de difusão a partir de discos | 144 |
| TABELA IV-2 – Halos de inibição de crescimento da bactéria <i>S. aureus</i> ATCC 25923, determinados para uma solução extrativa de <i>L. alba</i> e suas frações na técnica de difusão a partir de poços | 145 |
| TABELA IV-3 – Resultado da avaliação da atividade analgésica em dois modelos experimentais | 148 |
| TABELA IV-4 – Resultados da avaliação da atividade anticonvulsivante em dois modelos experimentais..... .. | 150 |

| | |
|---|-----|
| TABELA 1 Anexo 1 – Espécies do gênero <i>Lippia</i> e suas sinónímias segundo a literatura botânica, fitoquímica e farmacológica | 175 |
| TABELA 2 Anexo 2 – Nomes populares de espécies do gênero <i>Lippia</i> segundo a literatura botânica, fitoquímica e farmacológica | 182 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|--------------|---|-----|
| FIGURA I-1 | – Detalhes botânicos da espécie <i>Lippia alba</i> | 12 |
| FIGURA II-1 | – Aparelho para determinação de óleos essenciais em drogas vegetais (dimensões em mm) | 74 |
| FIGURA II-2 | – Gráfico do plano fatorial 2^2 com um ponto central | 79 |
| FIGURA II-3 | – Exsicata da espécie <i>L. alba</i> coletada na Costa da Lagoa em Florianópolis..... | 86 |
| FIGURA II-4 | – Perda por dessecação em função do tempo pós-coleta (processo de secagem) | 89 |
| FIGURA II-5 | – Curva da fração retida da distribuição granulométrica das folhas cominuídas de <i>L. alba</i> | 91 |
| FIGURA II-6 | – Curvas de retenção e passagem acumulada após tamisação das folhas de <i>L. alba</i> | 92 |
| FIGURA II-7 | – Gráfico da superfície de resposta do teor de resíduo seco, considerando os fatores teor alcoólico e velocidade de fluxo..... | 96 |
| FIGURA II-8 | – Comparação entre as respostas teor de resíduo seco (RS) e teor de flavonóides totais (FT) em função do teor alcoólico das soluções extrativas obtidas por percolação (velocidade de fluxo = 2,5 mL/min) e maceração | 102 |
| FIGURA III-1 | – Representação esquemática da partição da solução extrativa hidroalcoólica 80% com solventes em ordem crescente de polaridade..... | 114 |
| FIGURA III-2 | – Precipitação fracionada da fração butanólica da solução extrativa hidroalcoólica de <i>L. alba</i> | 115 |
| FIGURA III-3 | – Cromatograma de CLAE de SBN4, utilizando o sistema descrito no Item 5.3.6 | 121 |
| FIGURA III-4 | – Cromatograma de CLAE da fração SBN4-D, utilizando o sistema 5.3.7..... | 123 |
| FIGURA IV-1 | – Comparação entres os dois métodos de difusão..... | 146 |

FIGURA IV-2 – Efeito da SEM40%, administrada, v.o., sobre as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos..... 147

RESUMO

O desenvolvimento de soluções extrativas visando a elaboração de fitoterápico exige um estudo multidisciplinar caracterizado pela pesquisa no campo da botânica, etnofarmacologia, fitoquímica, tecnologia e biologia. A espécie *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown ex Britt. & Wils. da família Verbenaceae, popularmente conhecida como erva-cidreira, falsa melissa e outros, é muito utilizada em todo o Brasil, principalmente como antiespasmódica, sedativa e calmante. Num extensivo levantamento bibliográfico sobre o gênero *Lippia*, buscou-se informações que forneçam subsídios para o planejamento dos estudos tecnológicos, fitoquímicos e biológicos, analisando-se 95 citações bibliográficas referentes a 58 binômios científicos. Os dados sobre nomenclatura botânica (e sinônimas científicas) e sobre os constituintes químicos de espécies do gênero foram sistematizados, verificando-se a predominância de trabalhos sobre os constituintes voláteis das plantas, além daqueles sobre flavonóides que aparecem com relativa frequência em espécies do gênero. Informações sobre iridóides, verbascosídeos, fenilpropanóides, quinonas e outras substâncias menos frequentes também foram encontradas. Constatou-se confusão quanto à denominação científica das espécies de *Lippia* devido a falta de uniformidade no uso de binômios válidos, gerando um grande número de sinônimas, que podem dificultar estudos posteriores. O estudo tecnológico de soluções extrativas (SEs) hidroalcoólicas a 70, 80 e 90% obtidas por maceração (SEM) e percolação (SEP) incluiu a caracterização da matéria-prima e soluções extrativas, com o objetivo de contribuir para a otimização do processo extrativo. Os resultados confirmam as observações de trabalhos anteriores, onde o teor de resíduo seco (RS) e o teor de flavonóides totais (FT) apresentaram uma relação inversa. Os FTs para as SEs a 90% são os mais altos nas soluções analisadas. Estas soluções foram testadas frente à ação anticonvulsivante, nos modelos da convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ) e eletrochoque máximo (ECM). Na análise fitoquímica de *L. alba*, obteve-se frações purificadas a partir do fracionamento de uma SEM80%, com o auxílio do monitoramento farmacológico. O grupo de substâncias que pode servir de marcador químico (SBN4-C) é composto de uma mistura de 4 substâncias, separadas por CLAE, necessitando ainda serem caracterizadas e identificadas. Resultados promissores foram obtidos, na análise da atividade antimicrobiana sobre *S. aureus*, com a SEM80% e suas frações acetato de etila e n-butanol. SEM40% e SEM80% foram testadas quanto à atividade antinociceptiva, sendo que a de 40% demonstrou melhor atividade. As preparações testadas quanto a ação anticonvulsivante foram a SEM80%, sua fração n-butanólica, subfrações originadas desta (precipitado e sobrenadante), e subfrações separadas do sobrenadante através de uma coluna de Sephadex LH-20 (SBN4-C e SBN4-D). Também foram testadas a SEM90% e SEP90%, resultantes do desenvolvimento tecnológico. A dose de 0,05 mg/Kg para a fração SBN4-C apresentou o melhor resultado no modelo de convulsão induzida por PTZ. Neste mesmo modelo, a SEM90% e a SEP90% mostraram os melhores resultados a partir da dose de 200 mg/Kg, para a maioria dos parâmetros avaliados. O modelo do PTZ foi considerado o método mais adequado para a avaliação da atividade anticonvulsivante de preparações extrativas a partir de folhas de *L. alba* e suas frações.

Palavras-chave: *Lippia alba*; solução extrativa; estudo tecnológico; análise fitoquímica; atividades antimicrobiana, antinociceptiva e anticonvulsivante.

ABSTRACT

The development of extractive solutions to produce phytomedicines requires a multidisciplinary study, characterized by botanical, ethnopharmacological, phytochemical, technological and biological researches. *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown ex Britt. & Wils. from Verbenaceae, known in the folk medicine as erva-cidreira, falsa-melissa and others, is extensively used in Brazil, mainly for its antispasmodic, sedative and tranquillizer activities. In a bibliographic research about *Lippia* genus, 95 papers, which refer to 58 scientific bynoms, were analysed in the attempt of getting information to support technological, phytochemical and biological studies. Data about botanic nomenclature (and scientific synonyms) and chemical constituents from *Lippia* species were systematized. Plants volatile constituents studies was predominant, however those about flavonoids were also common. Informations about iridoids, verbascoside, phenilpropanoids, quinones and others substances were found too. Confusion about the scientific denomination of *Lippia* species was detected, due lack of uniformity in the valid scientific name use. This generates a great number of synonyms, which can difficult posterior studies. Preliminary technological optimization aimed to characterize raw material and extractive solutions (SEs), obtained by maceration (SEM) and percolation (SEP), using 70, 80 and 90% of ethanol. Results agree with observations of previous works, where the dry residue content (RS) and the total flavonoids content (FT) present an inverse relationship. The FTs of the SEs 90% were the highest among the analyzed solutions. These solutions were tested for anticonvulsant action in the convulsion induced by pentylenetetrazole (PTZ) and maximum electroshock (ECM) models. In the phytochemical analysis of *L. alba*, purified fractions from SEM80% were obtained, with pharmacological monitoration help. A group of 4 substances (SBN4-C) was separated by HPLC and, although they need to be identified, these compounds could be used as markers for quality control. Promising results were obtained in the antimicrobial activity analysis with *S. aureus*, for SEM80% and its etila acetate and n-butanol fractions. SEM40% and SEM80% were tested for antinociceptive action, with better results for SEM40%. Anticonvulsant activity was verified for SEM80%, its n-butanol fraction, n-butanol sub-fractions (precipitated and floating) and floating sub-fractions got through a Sephadex LH-20 column (SBN4-C and SBN4-D). SEM90% and SEP90%, resulting from the technological development, were tested too. SBN4-C fraction (0,05 mg/Kg) presented the best results in the convulsion induced by PTZ model. In the same model, SEM90% and SEP90% showed the highest activity at 200 mg/Kg. PTZ model was considered the most appropriate method to evaluate anticonvulsant activity of extractive preparations from *L. alba* leaves and their fractions.

Key-words: *Lippia alba*; extractive solution; technological study; phytochemical analysis; antimicrobial, antinociceptive and anticonvulsant activities.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais constitui a forma mais antiga de cuidar da saúde empregada pela humanidade (ZHANG, 1998; ALMEIDA, 2000). Sua origem precede a existência de documentos escritos e está relacionada ao desenvolvimento da própria medicina (GRAVES, 1943).

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

Do uso tradicional emerge a fitoterapia moderna e o contexto dessas mudanças é permeado pelo desenvolvimento da farmacognosia, que deriva da *Materia Medica*, e trata dos produtos naturais utilizados como fármacos ou para prepará-los (LEE, 1999; SAMUELSON, 1992). Em 1753, Linnaeus cria seu novo sistema de classificação de plantas e estabelece a nomenclatura binomial (SAMUELSON, 1992; MENTZ e BORDIGNON, 2000). A síntese orgânica e o isolamento são estabelecidos nas primeiras décadas do século XIX (1815 – isolamento da morfina) (ALMEIDA, 2000; DREWS, 2000); e da farmacologia no século XIX (ALMEIDA, 2000; SCHENKEL, GOSMANN e PETROVICK, 2000).

Paradoxalmente, já na metade do século XX, Graves (1943)¹ observou: “Uma vista d’olhos pela mais recente Farmacopéia dos Estados Unidos (1940) mostra que a maioria dos medicamentos são derivados de plantas...”.

Neste cenário, onde a evolução do conhecimento da natureza e etiologia das doenças, bem como dos agentes terapêuticos era grande, a introdução de substitutos para “remédios” derivados de plantas começava a tornar-se realidade (GRAVES, 1943). O século passado presenciou o desenvolvimento da indústria farmacêutica impulsionado pelos avanços crescentes no isolamento e síntese de substâncias farmacologicamente ativas. O tratamento com plantas medicinais, base da terapêutica durante toda a história do desenvolvimento do homem e da

¹ A.H. Graves escreveu originalmente este artigo para o Brooklyn Botanic Garden Record em 1943. Seu artigo foi traduzido para a Revista da Flora Medicinal em 1945.

civilização, foi restringido ao uso popular justificado por sua natureza empírica, tendo suas propriedades desacreditadas e seu valor destituído progressivamente perante a sociedade (NIWA *et al.*, 1991).

Apesar do grande desenvolvimento da indústria farmacêutica, ainda há um grande número de doenças para as quais a terapia medicamentosa convencional é ineficaz e apresenta efeitos iatrogênicos importantes (NIWA *et al.*, 1991). Como resultado disso, e ainda, com a modificação das condições de vida e costumes, observou-se nas últimas décadas uma retomada internacional do uso de produtos naturais (BLUMENTHAL-BARBY e BALCK, 1986). Porém, a despeito do uso popular de plantas medicinais por muitos séculos, somente um número relativamente pequeno de espécies foi efetivamente estudado para possibilitar sua aplicação médica com segurança (ZHANG, 1998).

No Brasil, a utilização de plantas medicinais teve origem na cultura de diversos grupos indígenas. Houve, a influência da colonização portuguesa e do negro africano durante esse processo (GONÇALVES e MARTINS, 1998; SIMÕES *et al.*, 1998). O número de espécies vegetais empregadas popularmente no Brasil, com fins medicinais, mantém certa proporcionalidade com a diversidade da flora do país, que se estima ser composta por cerca de 120 mil espécies vegetais (AGRA e BARBOSA FILHO, 1990).

A Resolução-RDC nº 17 de 24/02/00 que revoga a Portaria nº 6 SVS/MS de 31/01/95, em que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, estabeleceu a definição de “medicamento fitoterápico”, considerando-o como medicamento, o que pressupõe: o conhecimento de sua eficácia e dos riscos de seu uso, e também qualidade reproduzível e constante (BRASIL, MS, 2000). Entretanto dados sobre eficácia e segurança estão disponíveis para uma quantidade restrita de plantas, seus extratos, componentes ativos e/ou as preparações que as contêm (ZHANG, 1998). Dessa forma, são necessárias medidas de padronização e ajuste para garantir a qualidade dos produtos fitoterápicos (MENSSEN, 1979; HALBACK, 1983; LIST e SCHMIDT, 1989).

Assim, já há cinco anos no Brasil e há mais de duas décadas em outros países, os fitoterápicos foram equiparados aos medicamentos sintéticos,

compreendidos, desta forma, como compostos químicos ou vegetais elaborados ou não, com qualidade, eficácia e inocuidade garantidas (BRASIL, MS, 1995). Na Alemanha, com a instituição da Lei dos Medicamentos (AMG 76), implementada a partir de 1978, os fitoterápicos, assim como os medicamentos convencionais, são submetidos a critérios de avaliação da qualidade, segurança e eficácia. Estes critérios são considerados requisitos fundamentais para a entrada de um medicamento no mercado (BLUMENTHAL, 1998).

L. alba, apesar de ser uma planta bastante difundida e muito utilizada no Brasil prescinde ainda de estudos fundamentais para o desenvolvimento de um fitoterápico. Dessa forma, além da abordagem da problemática da sinonímia, da difícil elucidação de compostos majoritários responsáveis pela ação farmacológica, e das próprias possibilidades e abrangência de atividade biológica, busca-se, nesse trabalho, a reunião de todos esses aspectos para orientar o desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos a base de *L. alba*.

CAPÍTULO I

DADOS SOBRE *LIPPIA ALBA*

Descrição da espécie *Lippia alba*, seu emprego na medicina popular, bem como o resultado da revisão na literatura científica nas áreas de botânica, fitoquímica e farmacologia e ainda o consórcio “The International Plant Names Index” (INPI) que abrange o “Index Kewensis”, o “Gray Card Index” e o “Australian Plant Names Index”, sobre espécies do gênero *Lippia*, reunindo-se os dados sobre os constituintes químicos e sobre a nomenclatura botânica (e sinônimas científicas) em tabelas.

1 INTRODUÇÃO

O uso popular de *L. alba* é muito difundido no Brasil (MING, 1996). Foi a espécie mais citada em um levantamento realizado sobre plantas medicinais usadas pela comunidade da Costa da Lagoa (CORDOVA e DIMÉTRIO, 1994), na comunidade do Ribeirão da Ilha (PAGLIARINI, 1995), no município de Florianópolis (SC), e em um estudo etnobotânico realizado na Paraíba (AMORIM, 1999). Foi também a planta mais citada como sedativo/tranquilizante, em diferentes regiões brasileiras (KLÜEGER *et al.*, 1997).

Entre outras, esta espécie foi incluída no projeto de extensão do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC intitulado “A Utilização da Fitoterapia no Sistema de Saúde” (SILVA e FARIAS, 1997), no Projeto de Fitoterapia do SUS-PR (MING, 1992; GOMES *et al.*, 1993), no projeto da FIOCRUZ em conjunto com a Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro para fornecer plantas medicinais para uso na rede pública de saúde (ALMEIDA *et al.* 1998).

A espécie *L. alba* é utilizada como sucedânea da *Melissa officinalis* L. e da *Salvia officinalis* L., devido às ações antiespasmódica, estomáquica e emenagoga a ela creditadas (CORRÊA, 1992a; PERU, 1995).

Alguns autores justificam o uso popular da espécie *L. alba* atribuindo seus efeitos à presença de constituintes voláteis na planta, ativos biologicamente (GOMES *et al.*, 1993; MING, 1996; ZOGHBI *et al.*, 1998). MENTZ *et al.* (1992) classificaram esta espécie, utilizando os critérios do programa Tramil modificado

(WENIGER e ROBINEAU, 1988), na categoria D (que significa “*dados inexistentes ou, quando referidos na literatura, insuficientes para justificar o uso*”). Vários estudos vêm sendo realizados no sentido de comprovar o mérito de sua utilização.

Uma abordagem para a análise de perfis etnofarmacológicos de famílias vegetais sugere que os principais usos de espécies vegetais, indicados pela frequência máxima de citações, possuem um fundamento quimiotaxonômico sólido (GOTTLIEB e BORIN, 1999). Com a etnofarmacologia é possível planejar a pesquisa de plantas medicinais a partir de um conhecimento empírico já existente, e muitas vezes consagrado pelo uso contínuo, mas que ainda deve ser testado em bases científicas (AMOROZO, 1996).

Nesse contexto, e tendo-se em conta os preceitos de qualidade à luz da padronização, fica óbvia a importância da aplicação da etnofarmacologia, principalmente no que se refere à comprovação de efeitos farmacológicos, tais como atividade sobre o SNC, atividade antinociceptiva, antimicrobiana e antiviral, no conhecimento acumulado sobre a espécie *Lippia alba*, bem como outras espécies deste gênero, até o momento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever a espécie *L. alba* e seu emprego na medicina popular, bem como organizar e atualizar as informações referentes ao gênero *Lippia*, no que tange, principalmente, aos aspectos da nomenclatura científica e do conteúdo de constituintes químicos.

2.2 Objetivos específicos

- } Descrever botanicamente a espécie *L. alba* a partir dos dados encontrados na literatura
- } Sistematizar as informações encontradas na literatura referentes às indicações populares para *L. alba*
- } Sistematizar as informações referentes à denominação botânica de espécies do gênero *Lippia*, pela revisão do registro dessas espécies no consórcio “The International Plant Names Index” que abrange o “Index Kewensis”, o “Gray Card Index” e o “Australian Plant Names Index”.
- } Contribuir para o aprimoramento dos aspectos quimiotaxonômicos deste gênero através da revisão da literatura quanto aos constituintes químicos das espécies.

3 REVISÃO DA LITERATURA DA ESPÉCIE *LIPPIA ALBA*

3.1 Descrição botânica e morfológica

Pertencente à família Verbenaceae, a espécie *L. alba* (Mill.) N. E. Br ex Britt & Wilson aparece principalmente nas regiões tropicais e sub-tropicais. Esta espécie é nativa das Américas, ocorrendo nas Antilhas, do México à América do Sul, e no Brasil, em todas as regiões (CORRÊA, 1992a; MENTZ *et al.*, 1992; GOMES *et al.*, 1993; GUPTA, 1995; TUCKER e MACIARELLO, 1999).

Burkart (1979) descreveu a espécie *L. alba* como um arbusto aromático rizomatoso, de 1-1,5 m de altura, muito ramoso, de ramos delgados, flexíveis, eretos ou arqueados, às vezes decumbentes a arraizantes, de entrenós em geral largos. As folhas são opostas ou alternadas, ovadas ou ovado-oblongas, de 2-6 cm de comprimento por 1,2-4,5 cm de largura, cuneadas em pecíolo curto, conspícuas e regularmente serreadas, rugosas, subtriplinérvias, hirtó-ásperas na face adaxial, velutino-tomentosas ou vilosas e resinosas-pontuadas na face abaxial, esta, reticulada-venosa e com nervuras marcadamente proeminentes. As inflorescências em capítulos axilares, 1 ou, mais raramente, 2 por axila, pubescente, globosos (invólucro de cerca de 8 mm de diâmetro), cilíndricos até 2,5 cm de comprimento, brevemente pedunculados. As flores são violáceas, com face amarela e branca; brácteas imbricadas, pluriseriadas, ovadas, de 5 a 6 mm de comprimento, largamente acuminadas, sericeo-pubescentes e ciliadas. O cálice é bipartido, de 1,5 a 1,7 mm de comprimento, pubescentes. A corola marcadamente zigomorfa, de lábio inferior notavelmente desenvolvido, com o lóbulo médio maior e tubo ensanchado na metade superior, pubescente exteriormente. Estames insertos na metade superior do tubo corolino, inclusos. O ovário é globoso, estilete curto (1,8 mm de comprimento), estigma lateral. O fruto esquizocárpico subgloboso a obovóide, de 2,8-3,0 mm de diâmetro, coberto pelo cálice acrescente (GOMES *et al.*, 1993).

L. alba é classificada como sujeita a grandes variações morfológicas, anatômicas e fitoquímicas (CORRÊA, 1992a; MATOS, 1996). Porém estas variações não ocorrem, necessariamente, de modo simultâneo. Por exemplo, variações fitoquímicas podem ocorrer entre amostras de diferentes localidades, sem que haja mudanças morfológicas significativas que sugiram outra espécie ou variedade. Em uma investigação para reforçar a validade do binômio científico “*L. alba*”, apoiada no trabalho de Moldenke *et al.* (1965), Corrêa (1992a, 1992b) considerou válido o binômio, e *L. geminata* foi apontada como sinonímia. Esta conclusão é reforçada pelo fato que a subfamília Verbenoideae, à qual pertence à espécie *L. alba*, apresenta uma certa instabilidade na estrutura de órgãos normalmente constantes (CORRÊA, 1992a, 1992b). A diversidade observada tem sido atribuída, em alguns casos, à variabilidade da espécie e em outros, a influências do clima e do solo sobre as plantas analisadas (MATOS, 1996).

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

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

Aspectos agronômicos são importantes no estabelecimento de técnicas mais eficientes de cultivo, garantindo o fornecimento de material com a qualidade desejada na quantidade necessária. Estudos sobre a influência da adubação na produção de biomassa de *L. alba*, bem como no teor de óleo essencial na cultura dessa espécie demonstraram um aumento na biomassa, em detrimento, porém, dos teores de óleo essencial (MING, 1992). O mesmo autor, Ming (1996), determinou as variáveis técnicas para a propagação vegetativa de *L. alba* que contribui na produção, e a viabilidade de cultivo da espécie em escala comercial. A propagação vegetativa da planta é rápida, garante a reprodução dos caracteres fenotípicos de uma planta-matriz, e pode prover mais homogeneidade na colheita, evitar o uso de sementes hibridizadas, e dar maior garantia da manutenção da composição química de metabólitos secundários das plantas cultivadas (MING, 1996).

O florescimento da planta ocorre o ano todo (CORRÊA, 1992a).

O material vegetal empregado neste trabalho foi identificado como a espécie *L. alba* (Miller) N. E. Brown ex Britt. & Wils. No entanto, amostras da planta provenientes do mesmo local e cuja identificação botânica demonstra tratarem-se da mesma espécie, apresentam diferenças: no tamanho e no odor característico das folhas e nas flores. A planta utilizada possui folhas menores e odor mais adocicado¹.

Na figura I-1 duas imagens de *L. alba* ilustram detalhes quanto as características botânicas e morfológicas da espécie.

¹ Ver discussão sobre a classificação da espécie em quimiotipos no item 4.2



Figura I-1– Detalhes botânicos da espécie *Lippia alba* (PLAMED.exe, 1999; PLANTAS, 2000)

3.2 Emprego de *Lippia alba* na medicina popular

A utilização da espécie *L. alba* na terapêutica popular mostra-se bastante diversificada. Uma extensa lista de usos etnobotânicos é encontrada na literatura. O uso popular está inserido em um contexto social e ecológico, sujeito a fatores culturais, além do ambiente físico (AMOROZO, 1996). Em certos inventários etnobotânicos, o dimensionamento do significado cultural é de grande utilidade, oferecendo parâmetros objetivos como fonte de interpretação (ALBUQUERQUE, 1997). Deve-se lembrar que *L. alba* possui ampla distribuição geográfica no Brasil e pelas Américas e que, portanto, o desenvolvimento do conhecimento popular sobre a planta é influenciado por culturas locais, e as propriedades atribuídas a ela, bem como a nomenclatura popular tendem a variar como consequência desses e outros fatores.

As folhas são empregadas na medicina popular na forma de chá (DI STASI *et al.*, 1989; CORRÊA, 1992a; KLÜEGER *et al.*, 1996; SANTOS *et al.*, 1998; VALE, MATOS e VIANA, 1998; TUCKER e MACIARELLO, 1999); como infuso (CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; KLÜEGER *et al.*, 1997; DINIZ *et al.*, 1998; PLAMED.exe, 1999); compressas, macerados, banhos (CORRÊA, 1992a); inalação, xarope (KLÜEGER *et al.*, 1996; KLÜEGER *et al.*, 1997; SANTOS *et al.*, 1998); tintura (GOMES *et al.*, 1993); solução oleosa a 10% (DINIZ *et al.*, 1998); extrato alcoólico (GUPTA, 1995), decocto (PERU, 1995). As raízes são usadas no Nordeste como aperitivo e em afecções hepáticas (CORRÊA, 1992a).

Na tabela I-1 são apresentados os dados referentes aos usos populares encontrados para *L. alba* na literatura, na forma em que foram apresentados. As indicações foram agrupadas de acordo com o emprego terapêutico.

TABELA I-1 – Usos populares da espécie *L. alba*

| Uso popular | Referências |
|---|--|
| Sedativa, calmante, relaxante, ansiolítica, hipnótica | DI STASI <i>et al.</i> , 1989; GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; CORRÊA, 1992a; MING, 1992, 1996; GOMES <i>et al.</i> , 1993; AGRA <i>et al.</i> , 1994; GUPTA, 1995; PERU, 1995; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1996; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997; GONÇALVEZ <i>et al.</i> , 1998; SANTOS <i>et al.</i> , 1998; VALE, MATOS e VIANA, 1998; PLAMED.exe, 1999 |
| antiespasmódica | GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; CORRÊA, 1992a; MING, 1992, 1996; GOMES <i>et al.</i> , 1993; GUPTA, 1995; PERU, 1995; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1996; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997; GONÇALVEZ <i>et al.</i> , 1998; SANTOS <i>et al.</i> , 1998; PLAMED.exe, 1999 |
| distúrbios gástricos ou intestinais, estomáquica, antidiarréica, afecções hepáticas, dispepsia, estomatite, flatulência, náuseas, antiemética, em colites | MATOS, RIEDEL e QUEIROZ, 1982; DI STASI <i>et al.</i> , 1989; AGRA e BARBOSA FILHO, 1990; GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; CORRÊA, 1992a; GOMES <i>et al.</i> , 1993; AGRA <i>et al.</i> , 1994; GUPTA, 1995; PERU, 1995; MING, 1996; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997; DINIZ <i>et al.</i> , 1998; VALE, MATOS e VIANA, 1998; ZOGHBI <i>et al.</i> , 1998; PLAMED.exe, 1999 |
| anticatarral, hemorróidas | CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| antigripal, em resfriados | DI STASI <i>et al.</i> , 1989; CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1996; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997; GONÇALVEZ <i>et al.</i> , 1998; PLAMED.exe, 1999 |
| laringites | PERU, 1995; GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| antitussígeno, expectorante, anticatarral, peitoral, estimulante respiratório | MATOS, RIEDEL e QUEIROZ, 1982; DI STASI <i>et al.</i> , 1989; CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1996; GONÇALVEZ <i>et al.</i> , 1998; GONÇALVES e MARTINS, 1998; PLAMED.exe, 1999 |
| antiasmática | GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| dispnéias | MATOS, RIEDEL e QUEIROZ, 1982 |
| sudorífica | CORRÊA, 1992a; AGRA <i>et al.</i> , 1994; GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| antitérmico | CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; PERU, 1995 |
| analgésica, em cefaléia | PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| dores musculares | GUPTA, 1995 |
| dor de dente | CORRÊA, 1992a |
| emenagoga | CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| recuperação pós-parto, | GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| antirreumática, em artrite | CORRÊA, 1992a; GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| anti-hipertensiva | GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| diabetes | GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| taquicardia (palpitações) | CORRÊA, 1992a; GONÇALVEZ <i>et al.</i> , 1998 |
| intoxicações | DI STASI <i>et al.</i> , 1989; PLAMED.exe, 1999 |
| afecções da pele e mucosa, anti-séptica, doenças venéreas | GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999 |
| adstringente | GUPTA, 1995 |
| estimulante | CORRÊA, 1992a |

Observa-se que as principais indicações são como calmante ou sedativo, em problemas relacionados com a digestão ou com o trato gastrointestinal, e em estados gripais. Nos levantamentos etnobotânicos realizados em Florianópolis, a população diferencia os exemplares de folhas e flores pequenas, designando

melissa como calmante e digestivo e os exemplares de folhas e flores grandes, denominados sálvia, como eficazes em gripes e resfriados (CORDOVA e DIMÉTRIO, 1994; PAGLIARINI, 1995).

4 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O GÊNERO *LIPPIA*

4.1 Nomenclatura botânica

O gênero *Lippia*, pertencente à família Verbenaceae, compreende cerca de 200 espécies crescendo nas Américas do Sul e Central, e África (TREASE e EVANS, 1983; GOMES *et al.*, 1993; VELASCO-NEGUERUELA *et al.*, 1993; ZOGHBI *et al.*, 1998; DUSCHATZKY *et al.*, 1999).

A família Verbenaceae possui duas tribos, aproximadamente 90 gêneros (muitos exclusivamente brasileiros), amplamente espalhados, com distribuição tropical e subtropical, e em torno de 3000 espécies (TREASE e EVANS, 1983; BRITO, 1998; ZOGHBI *et al.*, 1998). Apresenta como constituintes químicos: compostos fenólicos, óleos voláteis, iridóides, triterpenos, saponinas, taninos e quinonas (TREASE e EVANS, 1983; HEGNAUER, 1990).

No Brasil, diversas espécies do gênero *Lippia* são utilizadas na medicina popular, e observa-se desde ervas eretas até subarbustos perenes (CRAVEIRO *et al.*, Óleos essenciais..., 1981; GOMES *et al.*, 1993). As espécies *L. alba*, *L. sidoides* e *L. gracilis* constaram da primeira lista da CEME de plantas medicinais a serem investigadas quanto ao efeito farmacológico e toxicológico e à composição química.

A profusão do uso popular de espécies do gênero *Lippia* no país tem sido acompanhada pelo aumento do interesse científico sobre estas espécies, refletido pelo grande número de trabalhos que abordam além da composição química das plantas, também aspectos botânicos e farmacológicos.

O uso de plantas como medicamentos pelo homem é reconhecidamente antigo. A identificação e denominação de uma planta constituem-se um problema tanto no uso empírico pela população, quanto nos trabalhos publicados pela comunidade científica. O nome popular sofre influências sócio-culturais que

variam regionalmente, e justificam em grande parte a diversidade encontrada para a nomenclatura popular de uma mesma planta. No meio científico, o Código Internacional de Nomenclatura Botânica estabeleceu a classificação das espécies por táxons, conjuntos hierárquicos que agrupam espécies com características comuns. A nomenclatura binomial utilizada foi instituída por Linnaeus em 1753. Apesar deste sistema de classificação racional, ao longo dos anos não foi possível evitar que a proliferação de sinonímias botânicas, ou seja, um ou mais nomes atribuídos à mesma espécie, gerasse grandes problemas em torno da correta identificação de certas espécies.

O significativo aumento na publicação de estudos sobre espécies de *Lippia* tem sido acompanhado de um incremento nos problemas relativos a nomenclatura botânica, refletidos pela alta incidência da utilização de sinonímias diversas para uma mesma espécie em artigos científicos (anexo I). Este fenômeno pode ser parcialmente relacionado às dificuldades referidas anteriormente na determinação botânica. Um estudo realizado no Paraná concluiu que esse gênero estava entre os que apresentavam maiores dificuldades para identificação da origem e da natureza da matéria-prima (MARQUES, 1992). O cenário resultante mostra um quadro complexo, com implicações diretas sobre o valor quimiotaxonômico das informações fitoquímicas acumuladas sobre as diversas espécies. É premente a uniformização de nomenclatura na literatura científica e estudos aprofundados da taxonomia das espécies do gênero para conter e/ou minorar as conseqüências do problema.

Com o intuito de contribuir para uma solução, a sistematização das informações referentes à denominação botânica de espécies do gênero *Lippia* foi realizada pela revisão do registro dessas espécies no consórcio “The International Plant Names Index” (INPI) que abrange o “Index Kewensis”, o “Gray Card Index” e o “Australian Plant Names Index”, acessível pela internet, bem como das denominações populares empregadas em diferentes regiões do Brasil para espécies deste gênero. São 564 espécies citadas e 83 sinonímias. Os dados foram tabelados e comparados com uma revisão da literatura de trabalhos sobre os aspectos botânicos, químicos e farmacológicos de espécies de *Lippia*. Em muitos

desses trabalhos, algumas espécies vêm classificadas, hora como o binômio válido, hora como sinonímia.

TABELA I-2 – Sinonímias científicas de espécies do gênero *Lippia* registradas no The International Plant Names Index

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|---|-------------|--------------------------|--|------|
| <i>L. aberrans</i> (Briq.) Tronc. | | | <i>L. tristis</i> var. <i>aberrans</i> | 1,2 |
| <i>L. abyssinica</i> (Otto&Dietr.) Cufod. | | | <i>Lantana abyssinica</i> | 1 |
| <i>L. acuminata</i> Wright ex Griseb. | | | | 1 |
| <i>L. acutidens</i> Mart. & Schau. | | | | 1 |
| <i>L. adoensis</i> Hochst. | | | | 1 |
| <i>L. adoensis</i> | | Koseret Sebsebe Demissew | | 1 |
| <i>L. adpressa</i> Hayek | | | | 1,2 |
| <i>L. aegyptiaca</i> Carr. | | | | 1 |
| <i>L. affinis</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. affinis</i> Schau. * | | | | 1 |
| <i>L. africana</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Br. | | | | 3 |
| <i>L. alba</i> N. E. Br. ex Britton & P. Wilson | | | <i>Lantana alba</i> ¹ | 1,2 |
| | intermedia | H. N. Moldenke | | 1,2 |
| | macrophylla | H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. alba</i> | scabra | H. N. Moldenke | | 1,2 |
| | | carterae | Moldenke | 2 |
| | | globiflora | (L'Her.) Moldenke | 2 |
| <i>L. albicaulis</i> Greenman | | | | 1,2 |
| <i>L. alnifolia</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. aloysioides</i> Loes. ex Moldenke | | | | 2 |
| <i>L. americana</i> | hyptoides | (Benth.) Moldenke | | 2 |
| | | pilosa | Moldenke | 2 |
| <i>L. americana</i> Linn. | | | | 1 |
| <i>L. angustifolia</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. antaica</i> Loes. ¹ & Moldenke | | | | 2 |
| <i>L. aphylla</i> Phil. | | | | 1,2 |
| <i>L. appendiculata</i> B. L. Rob. & Greenm. | | | | 1,2 |
| <i>L. aprica</i> Phil. | | | | 1,2 |
| <i>L. arborea</i> Rojas | | | | 1 |
| <i>L. arechavaletae</i> Moldenke ¹ ex Herter | | | | 2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|---|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|------|
| <i>L. arechavaletae</i> | | microphylla Moldenke | | 2 |
| <i>L. argyrophylla</i> Schauer | | | | 1 |
| | pluripedunculata Kuntze | | | 2 |
| | | angustifolia Kuntze | | 2 |
| <i>L. aristata</i> | | glabrescens Pilg. | | 2 |
| | | involuta Hiern | | 2 |
| | | latifolia Kuntze | | 2 |
| <i>L. aristata</i> Schauer | | | | 1,2 |
| <i>L. armata</i> Urb. | | | | 1,2 |
| <i>L. asperifolia</i> Poepp. ex Cham. | | | <i>L. geminata</i> | 1 |
| <i>L. asperifolia</i> Reichb. | | | <i>L. dulcis</i> | 1 |
| <i>L. asperifolia</i> Rich. | | | | 1 |
| <i>L. asperrima</i> Cham. | | | | 1 |
| | angustifolia H. N. Moldenke | | | 1,2 |
| <i>L. asperrima</i> | longipedunculata Moldenke | | | 2 |
| | rotundata Moldenke | | | 2 |
| <i>L. attenuata</i> Mart. ² | | | <i>L. vernonioides</i> | 1 |
| <i>L. bahiensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. balansae</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. barbata</i> T. S. Brandege | | | | 1,2 |
| <i>L. baumii</i> Guerke | | | | 1 |
| | | nykensis R. B. Fernades | | 1 |
| <i>L. baumii</i> | | nyassensis R. B. Fernades | | 1 |
| <i>L. bazeiana</i> H. H. W. Pearson | | | | 1 |
| <i>L. bellatula</i> Moldenke | | | <i>L. bicolor</i> Mart. & Schau. | 1,2 |
| <i>L. berlandieri</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. berlandieri</i> Torr. | | | <i>L. graveolens</i> | 1 |
| <i>L. berterii</i> Spreng. | | | | 1 |
| <i>L. betulaefolia</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. betulaefolia</i> Kunth | | | | 2 |
| <i>L. bicolor</i> kunth & Bouche | | | <i>L. callicarpaefolia</i> | 1 |
| <i>L. bicolor</i> Mart. & Schau. ¹ ex Schau. | | | | 2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|---|-------|-------------------------------------|---------------------|------|
| <i>L. bocainiensis</i> Glaziou | | | | 1,2 |
| <i>L. boliviana</i> Rusby | | | | 1,2 |
| <i>L. boliviana</i> | | augusta Moldenke | | 2 |
| | | integrifolia H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. bothrioura</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. brachypoda</i> (Hayek) Tronc. | | | | 2 |
| <i>L. brachypoda</i> (v. Hayek) N. S. Troncoso | | | Lantana brachypoda | 1 |
| <i>L. bracteata</i> Hort. | | | | 1 |
| <i>L. bracteosa</i> (M. Martens & Galeotti) Moldenke ² | | | Lantana bracteosa | 1 |
| <i>L. bradeana</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. bradeana</i> | | velutina Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. bradei</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. brenesii</i> Standley | | | | 1,2 |
| <i>L. briquetii</i> Moldenke ² | | | L. floridunda Briq. | 1 |
| <i>L. bromleyana</i> H. N. Moldenke | | | | 1,2 |
| | | hatschbachii H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. burtonii</i> Baker | | | | 1 |
| <i>L. caespitosa</i> Rusby | | | | 1,2 |
| <i>L. caffra</i> Sond. | | | | 1 |
| <i>L. callensi</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. callicarpaefolia</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. callicarpaefolia</i> | | briquetiana Loes. | | 2 |
| <i>L. calliclada</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. calocephala</i> Zucc. | | | L. callicarpaefolia | 1 |
| <i>L. campestris</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. candicans</i> Hayek | | | | 1,2 |
| <i>L. canescens</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. canescens</i> Kunth | | | | 2,3 |
| <i>L. canescens</i> | | uncinuligera (Nees ex Walp.) Gay | | 2 |
| <i>L. capensis</i> Spreng. | | | L. asperifolia | 1 |
| <i>L. cardiostegia</i> Benth. | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|---------------------------|-----------|---------------------|------|
| <i>L. cardiostegia</i> | skutchii H. N. Moldenke | | | 1,2 |
| <i>L. carterae</i> (Moldenke) G. L. Nesom ² | | | | 1 |
| <i>L. carviadora</i> Meikle | | | | 1 |
| <i>L. cayensis</i> Urb. ² | | | Nashia cayensis | 1 |
| <i>L. centaurea</i> A. Chevalier | | | | 1 |
| <i>L. chacensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. chamaedrifolia</i> Steud. | | | | 1 |
| <i>L. chamissonis</i> D. Dietr. ² | | | Lantana chamissonis | 1 |
| <i>L. chevalierii</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. chiapasensis</i> Loesener | | | | 1,2 |
| <i>L. chilensis</i> Schau. ¹ in DC. | | | | 2 |
| <i>L. chrysantha</i> Greenm. | | | | 1,2 |
| <i>L. ciliatifolia</i> Briq. | | | | 2 |
| <i>L. cipoensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. citrata</i> Willd. ex Cham. | | | L. geminata | 1 |
| <i>L. citriadora</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. claussenii</i> Turcz. | | | | 1 |
| <i>L. coarctata</i> Troncoso | | | | 1,2 |
| <i>L. contermina</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. contermina</i> | hirsuta H. N. Moldenke | | | 1,2 |
| <i>L. controversa</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. controversa</i> | brevipedunculata Moldenke | | | 2 |
| <i>L. cordata</i> Turcz. | | | | 1 |
| <i>L. coriacea</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. corymbosa</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. costaricensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. crenata</i> (Griseb.) Kuntze | | | | 2 |
| <i>L. crenata</i> Kuntze | | | | 1 |
| <i>L. crenata</i> Sesse & Moc. | | | | 1,2 |
| <i>L. culmenicola</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. cuneifolia</i> Sesse & Moc. | | | | 1,2 |
| <i>L. cuneifolia</i> Steud. | | | | 1,2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|---|-------|----------------------------|-------------------------------|------|
| <i>L. cuneifolia</i> | | incisa Blank. | | 2 |
| <i>L. cuneifolia</i> Zipp. ex Span. | | | | 1 |
| <i>L. curtisiana</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. cylindrica</i> Scheele | | | Stachytarpheta cayennensis | 1 |
| <i>L. cymosa</i> Sw. | | | | 1 |
| <i>L. darwinii</i> Speg. ² | | | Neosparton darwinii | 1 |
| <i>L. dauensis</i> (Chiov.) Chiov. | | | Lantana dauensis | 1 |
| <i>L. densispicata</i> Kunth & C. D. Bouche | | | | 1,2 |
| <i>L. deserticola</i> Phil. | | | | 1,2 |
| <i>L. diamantinensis</i> Glaziou | | | | 1,2 |
| <i>L. disepala</i> Phil. | | | | 1,2 |
| <i>L. domingensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. dracocephaloides</i> Turcz. | | | | 1 |
| <i>L. duartei</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. dulcis</i> Trevir. | | | | 1,2 |
| <i>L. dumetorum</i> Herzog | | | | 1,2 |
| <i>L. durangensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. echinus</i> Spreng. | | | Hyptis siderites | 1 |
| <i>L. ekmani</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. elegans</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. elegans</i> | | macrophylla H. N. Moldenke | | 1,2 |
| | | obtusifolia Moldenke | | 2 |
| <i>L. elliptica</i> Schau | | | | 1 |
| <i>L. elliptica</i> | | silvicola Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. eupatorioidea</i> St. Lag. | | | Eupatorium Schau | 1 |
| <i>L. eupatorium</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. eupatorium</i> | | angustifolia Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. fastigiata</i> T. S. Brandege | | | | 1,2 |
| <i>L. felippei</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. ferruginea</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. fiebrigii</i> Hayek | | | | 1,2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|-------|----------------------------|--|------|
| <i>L. filifolia</i> Mart. & Schau. | | | | 1 |
| <i>L. filiformis</i> Schrad. | | | <i>L. canescens</i> | 1 |
| <i>L. fimbriata</i> Rusby | | | | 1,2 |
| <i>L. fissicalyx</i> Tronc. | | | | 1,2 |
| <i>L. flavida</i> Urb. | | | | 1,2 |
| <i>L. floribunda</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. floribunda</i> H. B. & K. | | | <i>L. americana</i> | 1 |
| <i>L. floribunda</i> Phil. | | | | 1,2 |
| <i>L. florida</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. foliolosa</i> Phil. | | | | 1 |
| <i>L. foncki</i> Phil. | | | | 1,2 |
| <i>L. formosa</i> T. S. Brandegee | | | | 1,2 |
| <i>Lippia fragans</i> Turcz | | | | 1 |
| <i>L. francensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. gardneriana</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. gehrtii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. geisseana</i> Solerd. ² e | | | <i>Buddleia geisseana</i> | 1 |
| <i>L. geminata</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. geminata</i> Kunth | | | | 2,3 |
| | | | <i>lanceolata</i> Griseb. | 2 |
| | | | <i>lockhartii</i> (D. Don ex Schauer) Griseb. | 2 |
| <i>L. geminata</i> | | | <i>microphylla</i> Griseb. | 2 |
| | | | <i>suffruticosa</i> Griseb. | 2 |
| <i>L. gentryi</i> Standley | | | | 1,2 |
| <i>L. glabrescens</i> Meissn. Ex Walp. | | | <i>L. hirta</i> | 1 |
| <i>L. glandulosa</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. glazioviana</i> Loesener | | | | 1,2 |
| <i>L. glazioviana</i> | | | <i>pusilla</i> H. N. Moldenke | 1,2 |
| <i>L. globiflora</i> (L'Her.) Kuntze | | | | 2 |
| <i>L. globiflora</i> | | <i>glabriuscula</i> Kuntze | | 2 |
| | | <i>incana</i> Kuntze | | 2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|------------------------------------|---|--|------|
| | lilacina Kuntze | | | 2 |
| <i>L. Kuntze</i> | | | <i>L. asperifolia</i> | 1 |
| <i>L. globiflora</i> | | <i>geminata</i> (Kunth) Kuntze | | 2 |
| | | <i>normalis</i> Kuntze | | 2 |
| <i>L. gossweileri</i> S. Moore | | | | 1 |
| <i>L. gracilis</i> Phil. | | | | 1,2 |
| <i>L. gracilis</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. grandiflora</i> Mart. & Schau. | | | | 1 |
| <i>L. grandiflora</i> Hochst. ex A. Rich. | | | | 1 |
| <i>L. grata</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. gratissima</i> (Gillies & Hook.) L. D. Benson ² | | | <i>basionym: Verbena gratissima</i> (Gillies & Hook.) | 1 |
| <i>L. gratissima</i> | | <i>schulziae</i> (Standl.) L. D. Benson | <i>basionym: L. ligustrina</i> var. <i>schulziae</i> (Standl.) | 1 |
| | | <i>schulzii</i> (Standl.) L. D. Benson | | 2 |
| <i>L. graveolens</i> | <i>loeseneriana</i> H. N. Moldenke | | | 1,2 |
| | <i>macrophylla</i> H. N. Moldenke | | | 1,2 |
| | <i>microphylla</i> H. N. Moldenke | | | 1 |
| <i>L. graveolens</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. graveolens</i> Kunth | | | | 2 |
| <i>L. grisea</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. grisea</i> | | <i>latifolia</i> H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. grisebachiana</i> Moldenke | | | <i>L. lantanifolia</i> Griseb | 1 |
| <i>L. guatemalensis</i> Gandoger | | | | 1,2 |
| <i>L. guayaquilensis</i> Turcz. | | | | 1 |
| <i>L. harleyi</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. hassleriana</i> Chodat | | | | 1,2 |
| <i>L. hastulata</i> Hieron. | | | | 1 |
| <i>L. hatschbachii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. havanensis</i> Turcz. | | | | 1 |
| <i>L. hederaefolia</i> Mart. & Schau. | | | | 1 |
| <i>L. helleri</i> Britton | | | | 1,2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|---|-------|--|-------------------|------|
| <i>L. hemisphaerica</i> Jacq. | | | | 1 |
| <i>L. herbacea</i> Mart. ex Schau. | | | | 1 |
| <i>L. hermannioides</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. heterophylla</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. heterophylla</i> | | ciliatifolia Briq. | | 2 |
| <i>L. hickenii</i> Tronc. | | | | 1,2 |
| <i>L. hieracifolia</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. hirsuta</i> Linn. f. | | | | 1 |
| | | glabrescens Moldenke | | 2 |
| <i>L. hirsuta</i> | | moritzii (Turcz.) Lopez.- Palacios ² | L. moritzii | 1 |
| | | sphacelifolia (Benth.) Kuntze | | 2 |
| | | vernonioides (Cham.) Kuntze | | 2 |
| <i>L. hirta</i> Meissn. ex Walp. | | | | 1 |
| <i>L. hispida</i> Good | | | | 1 |
| <i>L. hoehnei</i> Moldenke ex Hoehne | | | | 1,2 |
| <i>L. hoehnei</i> | | goyazensis Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. hypoleia</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. hypoleia</i> | | ovatifolia Moldenke | | 2 |
| <i>L. hypoleuca</i> K. Schum. | | | L. hypoleia | 1 |
| <i>L. hyptoides</i> Benth. ² | | | L. americana | 1 |
| <i>L. ilan-ilan</i> Baines | | | | 1 |
| <i>L. imbricata</i> Kuntze | | | | 1,2 |
| <i>L. inaguensis</i> Urb. ² | | | Nashia inaguensis | 1 |
| <i>L. incisa</i> (Small) Tidestr. | | | Phyla incisa | 1 |
| <i>L. incisa</i> Tidestr. | | | | 2 |
| <i>L. indica</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. inopinata</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. insignis</i> H. N. Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. integrifolia</i> Hieron. | | | | 1 |
| <i>L. integrifolia</i> | | beckii H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. intermedia</i> Cham. | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|-------|-----------------------------|---|------|
| <i>L. intermedia</i> | | parvifolia Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. iodantha</i> Robinson & Greenm. ex Pringle | | | | 1 |
| <i>L. iodophylla</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. iresinoides</i> Griseb. | | | | 1,2 |
| <i>L. jaliscana</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. jangadensis</i> S. Moore | | | | 1,2 |
| <i>L. jangadensis</i> | | eitenorum Moldenke | | 2 |
| <i>L. javanica</i> Spreng. | | | | 1 |
| <i>L. juncea</i> Schau. | | | <i>Diostea juncea</i> , <i>Baillonia juncea</i> | 1 |
| <i>L. junelliana</i> (Moldenke) Tronc. ² | | | <i>Lantana junelliana</i> | 1 |
| <i>L. jurgenseni</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. kellermanii</i> Greenman | | | | 1,2 |
| <i>L. kituiensis</i> Vatke | | | | 1 |
| <i>L. lacunosa</i> Mart. & Schau | | | | 1 |
| <i>L. lacunosa</i> | | acutifolia Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. lamiana</i> (H. N. Moldenke) H. N. Moldenke ² | | | <i>basionim: Lantana lamiana</i> (H. N. Moldenke) | 1 |
| <i>L. lanata</i> Walp. | | | | 1 |
| <i>L. lanceolata</i> Michx. | | | | 1,2 |
| <i>L. lanceolata</i> | | recognita Fernald & Griscom | | 2 |
| <i>L. lantanifolia</i> F. Muell. ¹ | | | <i>remarks: Non Griseb.</i> | 3 |
| <i>L. lantanifolia</i> Griseb. | | | | 1,2 |
| <i>L. lantanifolia</i> | | crenata Griseb. | | 2 |
| <i>L. lantanoides</i> (Lam.) Herter | | | | 1,2 |
| <i>L. lantanoides</i> J. M. Coult. ² | | | <i>L. geminata</i> H. B. & K. | 1 |
| <i>L. lasiocalycina</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. lasiocalycina</i> | | sainthilairei Moldenke | | 2 |
| <i>L. lasiocalyx</i> Herzog | | | | 1,2 |
| <i>L. laxibracteata</i> Herzog | | | | 1,2 |
| <i>L. lepida</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. liberiensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. ligustrifolia</i> Thuret ex Decne. | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------|
| <i>L. ligustrina</i> (Lag.) Britton | | | | 2 |
| <i>L. ligustrina</i> Britton | | | <i>L. lycioides</i> Steud | 1 |
| | | casadensis Hassl. ex Moldenke | [<i>as ligustrina</i>] In synon | 2 |
| <i>L. ligustrina</i> | | lasiodonta Briq. | | 2 |
| | | paraguariensis Briq. | | 2 |
| | | schulzii Standl. | | 2 |
| <i>L. lindmanii</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. lindmanii</i> | oppositifolia Moldenke | | | 1,2 |
| <i>L. linearifolia</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. linearis</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. linearis</i> Kunth | | | | 2 |
| <i>L. lippioides</i> Rusby ² | | | <i>Lantana chamissonis</i> | 1 |
| <i>L. litoralis</i> Phil. | | | | 1,2 |
| <i>L. lojensis</i> H. N. Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. longepedunculata</i> Kuntze | | | | 1,2 |
| <i>L. longifolia</i> Sesse & Moc. | | | | 1,2 |
| <i>L. looseri</i> (Moldenke) Looser ² | | | <i>Aloysia looseri</i> | 1 |
| <i>L. lopezii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. lorentzii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. lucens</i> Standley | | | | 1 |
| <i>L. lupuliformis</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. lupulina</i> Cham. | | | | 1 |
| | alba H. N. Moldenke | | | 1,2 |
| <i>L. lupulina</i> | | albiflora Tronc. | | 2 |
| | | paraguariensis Chodat. | | 2 |
| <i>L. lycioides</i> Steud. | | | | 1 |
| <i>L. macedoi</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. macrophylla</i> Cham. | | | <i>Lantana macrophylla</i> | 1 |
| <i>L. macrostachya</i> S. Wats. | | | | 1 |
| <i>L. marrubifolia</i> Reichardt | | | | 1 |
| <i>L. martiana</i> | campestris H. N. Moldenke | | | 1,2 |
| <i>L. martiana</i> Schau. | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|-------|--|---|------|
| <i>L. mattogrossensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. mcvaughii</i> | | latifolia H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. mcvaughii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. megapotamica</i> Spreng | | | | 1,2 |
| <i>L. melastomifolia</i> Gandoger | | | | 1,2 |
| <i>L. mexicana</i> G. L. Nesom | | | | 1,2 |
| <i>L. michoacana</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. microcephala</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. micromera</i> Schau | | | | 1 |
| | | helleri (Britton) Moldenke | | 2 |
| <i>L. micromera</i> | | paludicola Moldenke | | 2 |
| | | tonsilis Moldenke | | 2 |
| <i>L. microphylla</i> Benth. | | | <i>L. schomburgkiana</i> | 1 |
| <i>L. microphylla</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. microphylla</i> Phil. ² | | | <i>L. deserticola</i> | 1 |
| <i>L. modesta</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. montana</i> T. S. Brandeg | | | | 1,2 |
| <i>L. montevidensis</i> Spreng. | | | <i>Lantana sellowiana</i> | 1,2 |
| <i>L. morii</i> H. N. Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. moritzii</i> Turcz. | | | | 1,2 |
| <i>L. morongii</i> Kuntze | | | | 1,2 |
| <i>L. multiflora</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. myriocephala</i> Schlecht. & Cham. | | | | 1 |
| | | hypoleia (Briq.) Moldenke | | 1,2 |
| | | integrifolia Loes. | | 2 |
| <i>L. myriocephala</i> | | ovatifolia (Moldenke) Moldenke ² | <i>L. hypoleia</i> var. <i>ovatifolia</i> | 1 |
| | | tomentosa H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. myriocephaloides</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. myrtifolia</i> Griseb. | | | | 1,2 |
| <i>L. nana</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. nepetacea</i> Schau. | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|-------------------------------|---|---|------|
| <i>L. nigeriensis</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. nipensis</i> Urb. | | | | 1,2 |
| <i>L. nodiflora</i> (L.) Michx. | | | | 3 |
| <i>L. nodiflora</i> Cham. | | | <i>L. canescens</i> | 1 |
| <i>L. nodiflora</i> | brevipes Kuntze | | | 2 |
| | sericea Kuntze | | | 2 |
| <i>L. nodiflora</i> Michx. | | | | 1 |
| | | acutifolia Kuntze | | 2 |
| | | canescens (Kunth) Kuntze | | 2 |
| | | lanceolata (Michx.) Alph. Wood | | 2 |
| | | lanceolata Kuntze | | 2 |
| | | minor Gill & Hook. | | 2 |
| <i>L. nodiflora</i> | | pusilla Briq. | | 2 |
| | | repens (Bertol.) Schauer | | 3 |
| | | reptans Kuntze | | 2 |
| | | rosea (D. Don) Munz | | 2 |
| | | sarmentosa (Spreng.) Schauer | | 3 |
| | | strigulosa (M. Martens & Galeotti) J. F. Macbr. | | 2 |
| <i>L. nutans</i> B. L. Robinson & Greenman | | | | 1,2 |
| <i>L. oatesii</i> Rolfe | | | | 1 |
| <i>L. oaxacana</i> B. L. Robinson & Greenman | | | | 1,2 |
| <i>L. obovata</i> Sesse & Moc. | | | | 1,2 |
| <i>L. obscura</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. oligophylla</i> Baker | | | Acrocephalus villosus | 1 |
| <i>L. origanoides</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. origanoides</i> | | sampaionis Herter | | 2 |
| <i>L. ovata</i> Linn. | | | Microdon ovatus | 1 |
| <i>L. oxycnemis</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. oxyphyllaria</i> (Donn. Smith) Standley ² | | | <i>L. substrigosa</i> var. <i>oxyphyllaria</i> | 1 |
| <i>L. pallescens</i> benth. | | | Lantana canescens | 1 |
| <i>L. palmeri</i> | spicata (Rose) H. N. Moldenke | | <i>L. palmeri</i> var. <i>spicata</i> | 1,2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|---|-------|---------------------------|--------------------|------|
| <i>L. palmeri</i> S. Watson | | | | 1,2 |
| <i>L. palmeri</i> | | spicata Rose | | 2 |
| <i>L. panamensis</i> Turcz. | | | <i>L. geminata</i> | 1 |
| <i>L. paraguariensis</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. pauciserrata</i> Turcz. | | | | 1 |
| <i>L. pearsoni</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. penduculata</i> H. H. W. Pearson | | | | 1 |
| <i>L. penduculosa</i> Hayek | | | | 1,2 |
| <i>L. pendula</i> Rusby | | | | 1,2 |
| <i>L. peruviana</i> Turcz. | | | | 1,2 |
| <i>L. petiolata</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. phaeocephala</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. phryxocalyx</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. pickelii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. pinetorum</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. plicata</i> Baker | | | | 1 |
| <i>L. pohliana</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. pohliana</i> | | longibracteolata Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. polycephala</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. polycephala</i> | | aemilii Briq. | | 2 |
| <i>L. polygalaefolia</i> Steud. | | | | 1 |
| <i>L. polystachya</i> Griseb. | | | | 1,2 |
| <i>L. polytricha</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. possensis</i> H. N. Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. praecox</i> Mildbr. ex Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. pretoriensis</i> H. H. W. Pearson | | | | 1 |
| <i>L. primulina</i> S. Moore | | | | 1,2 |
| <i>L. pringlei</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. pringlei</i> | | intecta Moldenke | | 2 |
| <i>L. pseudo-thea</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. pulchra</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. pumila</i> Cham. | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINÓNÍMIA (S) | REF. |
|--|---|------------------------------|----------------------------------|------|
| <i>L. purpurea</i> Dum.-Cours. | | | Lantana trifolia | 1 |
| <i>L. purpurea</i> Jacq. f. ² | | | Lantana purpurea Benth & Hook. f | 1 |
| <i>L. pyramidata</i> Crantz | | | L. americana | 1 |
| <i>L. queretarensis</i> H. B. & K. | | | L. lanceolata | 1 |
| <i>L. radula</i> Baker | | | | 1 |
| <i>L. ramboi</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. ramboi</i> | | pilosa Moldenke | | 2 |
| <i>L. recollectae</i> | | balansae Chodat | | 2 |
| <i>L. recollectae</i> Morong | | | | 1,2 |
| <i>L. recollectae</i> | | pickelii (Moldenke) Moldenke | | 2 |
| <i>L. rehmanni</i> H. H. W. Pearson. | | | | 1 |
| <i>L. renifolia</i> Turcz. | | | | 1 |
| <i>L. repens</i> Hort. ex Vilm. | | | L. canescens | 1 |
| <i>L. repens</i> Spreng. | | | L. nodiflora | 1 |
| <i>L. reptans</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. reptans</i> Kunth | | | | 2 |
| <i>L. reticulata</i> Hayek | | | | 1,2 |
| <i>L. rhodocnemis</i> Mart. & Schau. | | | | 1 |
| <i>L. riedeliana</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. rigida</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. rivalis</i> H. N. Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. rodriguezii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. rondonensis</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. rosella</i> H. N. Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. rosmarinifolia</i> Anderss. | | | | 1 |
| | latifolia (H. N. Moldenke) H. N. Moldenke | | L. rosmarinifolia var. latifolia | 1 |
| <i>L. rosmarinifolia</i> ² | stewartii (H. N. Moldenke) H. N. Moldenke | | L. rosmarinifolia var. stewartii | 1 |
| | | latifolia Moldenke | | 2 |
| | | stewartii Moldenke | | 2 |
| <i>L. rotundifolia</i> Cham | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|---|-------|--------------------------|--------------------------------|------|
| <i>L. rotundifolia</i> | | bahiensis H. N. Moldenke | | 1,2 |
| | | cordata H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. rubiginosa</i> Gill. ex Ball | | | <i>L. seriphoides</i> | 1 |
| <i>L. rubiginosa</i> Schau. | | | | 1 |
| | | dives Schauer in DC. | | 2 |
| <i>L. rubiginosa</i> | | dives Schauer in Mart. | | 2 |
| | | pauper Schauer in DC. | | 2 |
| | | pauper Schauer in Mart. | | 2 |
| <i>L. rugosa</i> A. Chevalier | | | | 1 |
| <i>L. rzedowskii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. salamensis</i> Loesener | | | | 1,2 |
| <i>L. salicifolia</i> Anderss. | | | | 1 |
| <i>L. salsa</i> Griseb. | | | | 1 |
| <i>L. salsoloides</i> Benth. & Hook. f. | | | | 1 |
| <i>L. salsoloides</i> Briq. | | | | 1 |
| <i>L. salviaefolia</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. sandwithiana</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. sarmentosa</i> Spreng. | | | <i>L. nodiflora</i> | 1 |
| <i>L. satureiaefolia</i> Mart. & Schau. | | | | 1 |
| <i>L. savoryi</i> Meikle | | | | 1 |
| <i>L. scaberrima</i> Sond. | | | | 1 |
| <i>L. scabra</i> Hochst. | | | <i>L. asperifolia</i> | 1 |
| <i>L. scaposa</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. scaposa</i> | | melanocaulos Briq. | | 2 |
| <i>L. schaueriana</i> Mart. ex Schau. | | | | 1 |
| <i>L. schimperi</i> Hochst. | | | <i>Lantana viburnoides</i> | 1 |
| <i>L. schimperi</i> Walp. | | | <i>L. adoensis</i> | 1 |
| <i>L. schlechtendalii</i> Moldenke | | | <i>Dipterocalyx scaberrima</i> | 1 |
| <i>L. schlechtendalii</i> Moldenke | | | | |
| <i>L. schliebeni</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. schlimi</i> Turcz. | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|--|------------------------------------|---|------|
| <i>L. schlimii</i> | | glabrescens (Moldenke) Moldenke | | 2 |
| <i>L. schomburgkiana</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. scirpea</i> Phil. | | | <i>Diostea scirpea</i> | 1 |
| <i>L. sclerophylla</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. sclerophylla</i> | | crenato-dentata Briq. | | 2 |
| | | loretensis Moldenke | | 2 |
| | | subintegra Briq. | | 2 |
| <i>L. scorodonoides</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. scorodonoides</i> | | detonsa Briq. | | 2 |
| | | hypoleuca Briq. | | 2 |
| | | mathewsii Briq. | | 2 |
| <i>L. sellowii</i> Briq. | | | | 2 |
| <i>L. sericea</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. seriphioides</i> A. Gray | | | | 1,2 |
| <i>L. sidoides</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. sidoides</i> | flaccida Hayek | | | 2 |
| <i>L. somalensis</i> Vatke | | | | 1 |
| <i>L. spathulata</i> Hayek | | | | 1,2 |
| <i>L. sphacefolia</i> Benth. | | | | 2 |
| <i>L. sphacelifolia</i> Benth. | | | <i>L. hirsute</i> | 1 |
| <i>L. spinifera</i> Urb. | | | | 1,2 |
| <i>L. stachyoides</i> Cham. | | | | 1 |
| <i>L. stoechadifolia</i> H. B. & K. | | | | 1 |
| <i>L. strigulosa</i> | parvifolia (H. N. Moldenke) F. R. Fosberg | | <i>Phyla yucatana</i> var. <i>parvifolia</i> | 1 |
| | M. Martens & Galeotti | | <i>L. reptans</i> | 1 |
| <i>L. strobiliformis</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. subgen. Zappania</i> (Scop.) Briq. | | | | 3 |
| <i>L. subracemosa</i> Mansfeld | | | | 1,2 |
| <i>L. subracemosa</i> | | harleyi Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. substrigosa</i> Turcz. | | | | 1 |
| <i>L. substrigosa</i> | | oxyphyllaria Donn. Sm. | | 2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|--|-------|---|---|------|
| <i>L. subterranea</i> Rusby | | | | 1,2 |
| <i>L. suffruticosa</i> (Griseb.) Kuntze | | | | 2 |
| <i>L. suffruticosa</i> Kuntze | | | | 1 |
| <i>L. tayacajana</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. tayacajana</i> | | sessiliflora Moldenke | | 2 |
| <i>L. tegulifera</i> Briq. | | | | 1,2 |
| | | grisea Briq. | | 2 |
| <i>L. tegulifera</i> | | ovata Briq. | | 2 |
| | | parvifolia Briq. | | 2 |
| | | pedunculata Briq. | | 2 |
| <i>L. tepicana</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. thymoides</i> Mart. & Schau. | | | | 1 |
| <i>L. thymoides</i> | | mucronulata Moldenke | | 1,2 |
| | | tonsilis (Moldenke) Moldenke ² | <i>L. micromera</i> var. <i>tonsilis</i> | 1 |
| <i>L. torresii</i> Standley | | | | 1,2 |
| <i>L. trachyphylla</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. trasvalensis</i> (Kuntze) Moldenke | | | <i>Camara salvifolia</i> var. <i>trasvalensis</i> | 1 |
| <i>L. trifida</i> C. Gay | | | | 1,2 |
| <i>L. trifida</i> Phil. | | | <i>L. deserticola</i> | 1 |
| <i>L. trifida</i> | | gracilis Reiche | | 2 |
| <i>L. triphylla</i> (L'Her.) Kuntze | | | | 2 |
| <i>L. triphylla</i> Kuntze | | | <i>L. citriodora</i> | 1 |
| <i>L. triplinervis</i> Gardn. | | | <i>L. microcephala</i> | 1 |
| <i>L. tristis</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. tristis</i> | | aberrans Briq. | | 2 |
| | | normalis Briq. | | 2 |
| <i>L. trollii</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. trollii</i> | | inermis Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. turbinata</i> | | angustifolia Osten ex Moldenke | | 2 |
| | | magnifolia Moldenke | | 2 |
| <i>L. turbinata</i> Griseb. | | | | 1 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|---|-------|---|----------------------|------|
| <i>L. turnerifolia</i> Cham. | | | | 1 |
| | | angusta Kuntze | | 2 |
| <i>L. turnerifolia</i> | | normalis Kuntze | | 2 |
| | | sessilifolia Moldenke | | 2 |
| <i>L. ukambensis</i> Vatke | | | | 1 |
| <i>L. umbellata</i> Cav | | | | 1 |
| <i>L. uncinuligera</i> Nees ex Walp. ² | | | <i>L. canescens</i> | 1 |
| <i>L. unica</i> Ramakrishn. | | | | 1 |
| <i>L. urticoides</i> Steud. | | | | 1 |
| <i>L. urticoides</i> | | laxa Chodat | | 2 |
| <i>L. valerianoides</i> Walp. | | | Valerianae sp. | 1 |
| <i>L. variifolia</i> Urb. | | | | 1,2 |
| <i>L. vauthieri</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. velutina</i> Schau. | | | | 1 |
| <i>L. venezuelana</i> Briq. | | | | 1,2 |
| <i>L. venosa</i> Rusby | | | | 1,2 |
| <i>L. vernonioides</i> Cham. | | | | 1,2 |
| | | subtruncata H. N. Moldenke | | 1,2 |
| <i>L. vernonioides</i> | | attenuata (Mart.) Moldenke ² | <i>L. attenuata</i> | 1 |
| <i>L. villafloridana</i> Kuntze | | | | 1,2 |
| <i>L. vinosa</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. violacea</i> Moldenke | | | | 1,2 |
| <i>L. virgata</i> Steud. | | | <i>L. urticoides</i> | 1 |
| | | elliptica Briq. | | 2 |
| <i>L. virgata</i> | | laxa Briq. | | 2 |
| | | platyphylla Briq. | | 2 |
| <i>L. volkii</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. whytei</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. wilmsii</i> H. H. W. Pearson | | | | 1 |
| <i>L. woodii</i> Moldenke | | | | 1 |
| <i>L. wrightii</i> A. Gray | | | | 1,2 |
| <i>L. wrightii</i> | | macrostachya Torr. in Emory | | 2 |

| BINÔMIO VÁLIDO | FORMA | VARIEDADE | SINONÍMIA (S) | REF. |
|----------------------------|-------|-----------|---------------|------|
| <i>L. yucatan</i> Loes | | | | 2 |
| <i>L. yucatan</i> Loesener | | | | 1 |

Além destas, outras sinonímias foram encontradas na literatura fitoquímica e/ou farmacológica, contribuindo para dificultar as questões botânicas envolvendo este gênero. Os dados encontrados foram compilados nas tabelas apresentadas no anexo 1.

4.2 Dados fitoquímicos

Considerando-se o contexto apresentado, realizou-se a revisão da literatura quanto aos constituintes químicos de espécies do gênero *Lippia*. Este trabalho pode contribuir para o aprimoramento dos aspectos quimiotaxonômicos deste gênero.

Neste estudo, foram analisadas 95 citações bibliográficas referentes a 58 binômios científicos. O trabalho é baseado em uma revisão da nomenclatura botânica, que considera as espécies de *Lippia* e suas respectivas sinonímias registradas no consórcio “The International Plant Names Index” (IPNI). Nos casos em que não há registros no IPNI, considerou-se a revisão de Terblanché e Kornelius (1996), ou a nomenclatura usada pelo autor.

Faz-se necessário enfatizar o problema encontrado na literatura, quanto à denominação científica das espécies de *Lippia*. Além de uma certa dificuldade na identificação botânica destas espécies (MARQUES, 1992; FRIGHETTO *et al.* 1998), constatou-se falta de uniformidade no uso de binômios válidos, gerando a atribuição de um grande número de sinonímias, como pode ser verificado em diversas publicações. Este fato pode gerar dificuldades e confusões ainda maiores em estudos posteriores.

Os estudos realizados mundialmente demonstram a importância do gênero *Lippia* para a fitoterapia. Muitas espécies já identificadas não apresentam relatos de investigação científica. Os dados botânicos, químicos e farmacológicos existentes devem ser aprofundados para evidenciar o potencial terapêutico do gênero. As informações reunidas nesta revisão podem contribuir nos estudos deste gênero, considerando-se especialmente aspectos quimiotaxonômicos.

Na Tabela I-3 optou-se por descrever todas as substâncias citadas da mesma forma, sem destacar a qualidade de “componente principal” ou o percentual em que estes aparecem no óleo.

TABELA I-3 – Constituintes químicos de espécies do gênero *Lippia*

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|----------------------------------|--|--|
| <i>L. adoensis</i> Hochst | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: 1,8-cineol, acetato de carvacril, acetato de linalil, acetato de timil, α-pineno, α-terpineno, γ-terpineno, α-terpineol, α-tujeno β-ocimeno, β-pineno, borneol, canfeno, cânfora, carvacrol, carvona, (E)-tagetenona, (Z)-tagetenona, (E)-tagetona, (Z)-tagetona, geranial, ipsdienona, ipsenona (2-metil-6-metileno-7-octen-4-one), limoneno, linalol, mirceno, neral, p-cimeno, perilaldeído, piperitenona, terpinen-4-ol, timol.</p> <p>} Sesquiterpenos: α-cadineno, δ-cadineno, α-copaeno, copaeno, α-fameseno, α-humuleno, α-muuroleno, β-cadineno, β-cariofileno, β-cubebeno, germacreno D, nerolidol, óxido de cariofileno.</p> | HEGNAUER, 1973; ELAKOVICH e OGUNTIMEIN, 1987; FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. affinis aristata</i> Schau | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: α-felandreno, α-pineno, α-tujeno, γ-terpineno, p-cimeno, δ-3-careno, limoneno, linalol, sabineno.</p> <p>} Sesquiterpenos: α-humuleno, β-cariofileno, β-elemeno, γ-cadineno, γ-elemeno, óxido de cariofileno.</p> | TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. affinis sidoides</i> Cham. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: 1,8-cineol, α-felandreno, α-pineno, α-tujeno, γ-terpineno, p-cimeno, cânfora, carvacrol, eugenol, mirceno, timol.</p> <p>} Sesquiterpenos: β-cariofileno.</p> | TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|------------------------------------|--|--|
| <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: 1,8-cineol, 6-metil-5-hepten-2-ona, 1-octen-3-ol, 2-undecanona, acetato de citronelil, acetato de citronelol, acetato de isobornil, acetato de bornil, acetato de geranil, butirato de geranil, isobutirato de geranil, 2-metilpropionato de geranil, acetato de linalil, acetato de linalol, α-cubeno, α-felandreno, α-pineno, pineno, d-α-pineno, α-terpineol, α-tujeno, β-felandreno, β-mirceno, β-pineneno, β-pineno, borneol, isoborneol, canfeno, cânfora, carvona, d-1-hidrocarvona, (\pm)-dihidrocarvona, isocarvona, cimeno, o-cimeno, p-cimeno, citral, citronelal, citronelol, cubenol, δ-3-careno, dipenteno, D limoneno, limoneno, eucarvona, (E)-β-α-terpineno, eugenol, metil eugenol, γ-terpineno, (E)-β-ocimeno, (Z)-β-ocimeno, ocimeno, (E)-,metilcinamato, geranil, geraniol, hidrato de trans-sabineno, linalol, mirceno, neral, nerol, óxido de piperitenona, óxido de piperitona; piperitona, sabineno, sabineno hidratado, sesquifelandreno, terpineol, terpinen-4-ol, terpinoleno, trans-ocimeno.</p> <p>} Sesquiterpenos: α-bergamoteno (E), α-bergamoteno (Z), α-bisabolol, α-cadinol, T-cadinol, α-copaeno, copaeno, α-cubebeno, α-cedreno, α-farneseno, α-gurjuneno, α-humuleno, α-muuroloeno, allo-aromadendreno, aromadendreno, ar-curcumenolemol, biciclogermanceno, β-bisaboleno, cis-α-bisaboleno, Z-α-bisaboleno, β-bourboreno, β-cariofileno, cariofileno, óxido de cariofileno, β-cubebeno, β-elemeno, γ-elemeno, γ-cadineno, δ-cadineno, cubenol, E-nerolidol, germacreno A, germacreno B, germacreno-D, γ-muuroloeno, muurolol, nerolidol viridifloreno.</p> <p>} Fenilpropanóides: (E)-anetol, car-3-eno, eugenol, metil eugenol.</p> <p>} Cetonas: metildecilcetona, metilheptenona, 6-metil-5-hepten-2-ona, metiloctil-cetona, undecanona, 2-undecanona.</p> <p>} Derivados do acetato: Acetato de hexenila, 3-hexen-1-ol-acetato (Z).</p> <p>} Outros: cimol, dihidrolipiona, metil chavicol (estragol), (Z)-3-hexenol, isopinocanfona, lipiona, 1-octen-3-ol, óxido de ceriofileno, alcalóides.</p> <p>§ Iridóides: tevesídeo, teviridosídeo.</p> <p>§ Triagem fitoquímica: presença de ácidos fixos, compostos aminados, compostos fenólicos, esteróides, flavonóides, heterosídeos antociânicos, saponinas, taninos, terpênicos.</p> | <p>HEGNAUER, 1973; CRAVEIRO <i>et al.</i>, Essential oils..., 1981a; CRAVEIRO <i>et al.</i>, 1982; CRAVEIRO, ALENCAR e MACHADO, 1988; DI STASI <i>et al.</i>, 1989; AGRA e BARBOSA FILHO, 1990; GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; CORRÊA, 1992a; MING <i>et al.</i>, 1992; GOMES <i>et al.</i>, 1993; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i>, 1993; GUPTA, 1995; PERU, 1995; MATOS, 1996; MING, 1996; KLÜEGER <i>et al.</i>, 1997; SILVA e FARIAS, 1997; VON POSER <i>et al.</i>, 1997; FRIGHETTO <i>et al.</i>, 1998; ZOGHBI <i>et al.</i>, 1998; VALE, MATOS e VIANA, 1998; PLAMED.exe, 1999; TUCKER e MACIARELLO, 1999; USDA, 2000; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996</p> |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|------------------------------|---|---|
| <i>L. alnifolia</i> Schau. | <p>8 Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: canfeno, carvacrol, p-cimeno, γ-terpineno, timol, metil-timol, o-metil-timol.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: α-humuleno, allo-aromadendreno, γ-cadineno, β-cariofileno, γ-elemeno.</p> | MATOS, 1989a; CRAVEIRO <i>et al.</i> , Essential oils..., 1981; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. americana</i> | <p>8 Óleo essencial</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: δ-cadineno, γ-cadineno, cadinenol, cariofileno, α-copaeno, γ-muuroleno.</p> <p>} <u>Esteróide</u>: β-sitosterina.</p> <p>} <u>Álcoois</u>: álcool estearílico, docosanol, eicosanol, hexacosanol, octacosanol, tetracosanol, triacontanol.</p> <p>} <u>Hidrocarbonetos</u>: n-dotriacontano, n-hentriacontano, n-heptacosano, n-hexacosano, n-nonacosano, n-octacosano, n-pentacosano, n-triacontano, n-tritriacontano.</p> <p>} <u>Ácidos graxos</u>: ácido araquidínico, ácido behênico, ácido esteárico, ácido lignocérico, ácido mirístico, ácido palmítico.</p> <p>} <u>Aminoácidos</u>: ácido asparagínico, ácido glutâmico, alanina, asparagina, β-alanina, fenilalanina, glicina, glutamina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, serina, valina.</p> <p>} <u>Outros</u>: cadin-4-en-1-ol, calameneno.</p> | NEIDLEIN e DALDRUP, 1979, 1980; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. angustifolia</i> Cham. | 8 Iridóides : tevesídeo, teviridosídeo. | VON POSER <i>et al.</i> , 1997 |
| <i>L. arechavaletae</i> | 8 Iridóides : tevesídeo, teviridosídeo. | VON POSER <i>et al.</i> , 1997 |
| <i>L. aristata</i> Schau. | <p>8 Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: α-pineno, α-tujeno, δ-3-careno, limoneno, linalol, sabineno.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: α-humuleno, β-cadineno, γ-cadineno, cariofileno, β-cariofileno, β-elemeno, γ-elemeno.</p> <p>} <u>Fenilpropanóide</u>: car-3-eno.</p> | CRAVEIRO <i>et al.</i> , Essential oils..., 1981; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. asperifolia</i> | <p>8 Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: mircenona, tagetenona [(E)-e(Z)-].</p> | HEGNAUER, 1973; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. canescens</i> | 8 Padrão de constituição em flavonóides muito semelhante a <i>L. nodiflora</i> . | TOMÁS-BARBERÁN, HARBONE e SELF, 1987 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|---|---|--|
| <i>L. carviadora</i> Meikle | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: acetato de carvil, carvona, d-carvona, ésteres de linalil, p-cimeno, piperitenona, limoneno, linalol.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: α-copaeno, α-humuleno, β-cubebeno, β-elemeno, γ-muuroleno.</p> <p>} <u>Outros</u>: carvil acetato.</p> | HEGNAUER, 1973; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; MWANGI <i>et al.</i> , 1994 |
| <i>L. carviadora</i> Meikle var. minor Meikle | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpeno</u>: limoneno.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: α-cedreno, α-copaeno, α-humuleno, β-cariofileno, β-cubebeno, β-elemeno, (E)-β-farneseno, δ-cadineno, γ-cadineno, γ-muuroleno, γ-patchouleno, cadinol.</p> | TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. chamaedrifolia</i> Steud. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: 1-8-cineol, acetato de sabinyl, α-pineno, limoneno, linalol, sabineno.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: α-copaeno, α-gurjeneno, α-humuleno, β-bourboneno, β-cariofileno, β-cubebeno, β-elemeno, γ-elemeno, espatulenol, γ-cadineno, globulol.</p> | VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. citriodora</i> Kunth | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: 1,8-cineol, acetato de geranila, acetato de nerila, ácido gerânico, α-citral, citral, β-citral, citral A, citral B, α-pineno, (+)-α-pineno, α-felandreno, β-citronelol, citronelol, borneol, butirato de bornila, carvacrol, trans-carveol, carvona, p-cimeno, citronelal, eugenol, fenchona, fotocitral A e B, trans/trans-fotocitral-isômero, fotonerol A, fotonerol B, geranial, geraniol, isobutirato de geranila, isopulegol, limoneno, (-)-limoneno, cis-limonenepóxido, trans-limonenepóxido, linalol, (-)-linalol, metilgeranato, mirceno, mirceneno, mirtenal, neral, nerol, nerolóxido, trans-β-ocimeno, óxido de cis-linalol (furanóide), óxido de trans-linalol (furanóide), perileno, β-pineno, trans-pinocarveol, propionato de geranila, cis-rosen-óxido, trans-rosen-óxido, sabineno, (+)-sabineno, cis-sabineno hidratado, trans-sabineno hidratado, γ-terpineno, terpineol, (+)-α-terpineol, terpine-4-ol, terpinoleno, timol, α-tujona.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: ácido isovaleriânico, α-cariofileno, α-cedreno, α-copaeno, α-curcumeno, β-curcumeno, curcumeno, α-gurjuneno, allo-aromadandreno, β-bourboneno, β-cariofileno, β-cubebeno, β-maalieno, cariofilano-2,6-β-óxido, δ-cadineno, γ-cadineno, δ-cadinol, T-cadinol, (-)-cariofilenoepóxido, cedrol, cupareno, espatulenol, isocariofileno, longifoleno, nerolidol, (+)-nerolidol, óxido de cariofileno, óxido de isocariofileno, viridiflorol.</p> | PARIS e MOYSE, 1971; HEGNAUER, 1973; KAISER e LAMPARSKY, 1976a, 1976b; RAO, VIJAYAKUMAR e KRISHNA, 1979; RIMPLER e SAUERBIER, 1986; SIQUEIRA, SILVA e ALICE, 1986; SKAL TSA e SHAMMAS, 1988; BELLAKHDAR <i>et al.</i> , 1994; BRUNETON, 1995; NEWALL, ANDERSON e PHILLIPSON, 1996; SIMÕES <i>et al.</i> , 1998; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|---------------------------------------|---|---|
| | <p>} <u>Aldeído</u>: 1,6,6-trimetilbiciclo [2.1.1] hexan-2-α-carboxaldeído; 2,5-dimetil-2-vinil-4-hexenal.</p> <p>} <u>Cetona</u>: metilheptenona, 6-metil-5-hepten-2-ona.</p> <p>} <u>Álcoois</u>: 3-ocatnol, 1-octen-3-ol.</p> <p>} <u>Derivados do ácido butírico</u>: (Z)-3-hexenil butirato, hexil 2-metilbutirato.</p> <p>} <u>Esteróides</u>: estigmasterol e seu monoacetato, β-sitosterol e seus monoacetato e benzoato.</p> <p>} <u>Triterpenóide</u>: β-amirina, (monoacetato e benzoato).</p> <p>8 <u>Iridóides</u>: ácido genoposídico-Na, geniposídeo, mussaenosídeo.</p> <p>8 <u>Flavonóides</u>: apigenina, cirsioliol (5,3',4'-trihidroxi-6,7-dimetoxiflavona), cirsimaritina (4',5-dihidroxi-6,7-dimetoxiflavona), crisoeriol, diosmetina, eupafolina (5,7,3',4'-tetrahidroxi-6-metoxiflavona), eupatorina (5,3'-dihidroxi-6,7,4'-trimetoxiflavona), 6-hidroxluteolina, hispidulina (4',5,7-trihidroxi-6-metoxiflavona), luteolina, luteolina-7-O-β-glicosídeo, pectolinarigenina (5,7-dihidroxi-6,4'-dimetoxiflavona), salvigenina (5-hidroxi-6,7,4'-trimetoxiflavona).</p> <p>8 <u>Outros</u>: ácidos fenólicos, ácido pirrólico, alcalóides, cimol, kobusona, taninos hidrolisáveis, rosenfurano.</p> | |
| <i>L. dauensis</i> (Chiov.) Chiov. | <p>8 <u>Óleo essencial</u></p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: 2-metil-6-metileno-2,7-octadieno-4-ol, α-terpineno, α-terpineol, α-tujeno, p-cimeno, mirceno, β-ocimeno, dihidrotagetona, (E)-tagetona, (Z)-tagetona, ipsenona.</p> <p>} <u>Cetonas</u>: dihidrotagetona, ipsenona, 7-octen-4-ona, cis-tagetona.</p> <p>} <u>Hidrocarboneto</u>: 2-metil-6-metileno.</p> | VELASCO- NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; MWANGI <i>et al.</i> , 1994 |
| <i>L. dulcis</i> Trev. | <p>8 <u>Óleo essencial</u></p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: 3-etil-4-metil-1H-pirrol-2,5-diono, α-pineno, β-pineno, α-terpineol, borneol, canfeno, cânfora, (E)-2-hexenal, (E)-2-hexenil acetato, (E)-2-hexen-1-ol, (Z)-3-hexenil acetato, limoneno, linalol, 3-metil-2-ciclohexeno-1-ona, 6-metil-5-hepten-2-ona, mirceno, terpinoleno, α-tujeno.</p> | COMPADRE <i>et al.</i> , 1985; MORI e KATO, 1986; COMPADRE <i>et al.</i> , 1987; KINGHORN, 1987; SAUERWEIN e SHIMOMURA, 1991; KANEDA <i>et al.</i> , 1992; VELASCO- NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; GUPTA, 1995; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997; USDA, 2000; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|------------------------------------|--|---|
| | <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: α-bisabolol, α-copaeno, α-curcumeno, aromadendreno, β-bisaboleno, β-bourboneno, β-cariofileno, β-cubebeno, trans-α-bergamoteno, δ-cadineno, γ-cadineno, trans-cariofileno, dihidroactiniodiolide, (-)-epihernandulcina, eremofileno, espatulenol, (E)-β-farneseno, (Z)-β-farneseno, (E)-geranilacetona, cis-β-guaieno, globulol, hernandulcina {[6-(1,5-dimetil-1-hidrohex-4-enilo)-3-metilciclohex-2-enona]}, (+)-hernandulcina, (+)-4β-hidroxihernandulcina, hernandulina, isocariofileno, α-muurolenogermacreno B, (Z)-nerolidol;</p> <p>§ <u>Flavonóides</u>: quercetina.</p> <p>§ <u>Hidrocarboneto</u>: ácido sílico.</p> <p>§ <u>Verbascosídeo</u>: acteosídeo.</p> <p>§ <u>Outros</u>: Ácido ascórbico, açúcares, ésteres, lipiol.</p> | |
| <i>L. fissicalyx</i> Tronc. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: 1,8-cineol, 6-metil-5-hepten-2-ona, α-pineno, β-pineno, p-cimeno, canfeno, carvona, limoneno, linalol, mentona, óxido de piperitona, piperitona, pulegona.</p> | VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. geminata</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: dihidrolipiona, geranial, limoneno, lipiona, neral, óxido de piperitona, óxido de piperitenona, γ-terpineno.</p> | HEGNAUER, 1973 |
| <i>L. gracillis</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: carvacrol, timol.</p> | MATOS, 1989a |
| <i>L. grandifolia</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: linalol, timol.</p> <p>} <u>Sesquiterpeno</u>: β-cubebeno.</p> | MWANGI <i>et al.</i> , 1994 |
| <i>L. grandis</i> Martius & Schau. | <p>§ Óleo essencial:</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: carvacrol, p-cimeno, timol.</p> | VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. grata</i> Schau | <p>§ Óleo essencial:</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: acetato de carvacril, acetato de carvacrol, acetato de timil, acetato de timol, α-pineno, α-tujeno, carvacrol, δ-3-careno, γ-terpineno, metil-timol, O-metil-timol, p-cimeno, mirceno, terpinen-4-ol, timol.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: allo-aromadendreno, β-cariofileno, α-copaeno, γ-elemeno, α-muuroleno.</p> <p>} <u>Fenilpropanóide</u>: car-3-eno.</p> | CRAVEIRO <i>et al.</i> , Óleos essenciais..., 1981; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|---------------------------------|---|--|
| <i>L. graveolens</i> H. B. & K. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: 1,8-cineol, 1-octen-3-ol, 2-etilfurano, 2-metilbutanal, 2-metilpropanal, etil 2-metilbutirato, etil 2-metilpropionato, butanal, acetato de bornila, α-felandreno, β-felandreno, α-p-dimetilestireno, α-pineno, β-pineno, α-terpineno, γ-terpineno, terpineno, α-terpineol, 4-terpineol, α-terpinoleno, α-tujeno, borneol, canfeno, cânfora, carvacrol, metil-carvacrol, δ-3-careno, δ-terpineol, eucarvona, eugenol, hidrato de cis-sabineno, hidrato de trans-sabineno, limoneno, linalol, metil timol, mirceno, p-cimeno, p-cimen-8-ol, piperitona, cis-p-ment-2-em-1-ol, trans-p-ment-2-em-1-ol, sabineno, terpinen-4-ol, acetato de terpinen-4-il, timol, trans-carveol, terpinoleno, tujona.</p> <p>} Sesquiterpenos: α-copaeno, α-gurgujeno, α-humuleno, óxido de humuleno, humuleno, β-bisaboleno, β-cariofileno, δ-cadineno, (Z)-α-bisaboleno, γ-cadineno, γ-muuroleno, aromadendreno, calameneno, óxido de cariofileno, eremofileno, umbelulona.</p> <p>} Fenilpropanóides: eugenol.</p> <p>§ Naftoquinona: lapachenol.</p> <p>§ Flavonóides: narigenina, pinocembrina.</p> <p>§ Iridóides: ácido 6'-O-cafeoil carioptosídico, ácido 6'-O-\bullet-coumaroil carioptosídico, ácido carioptosídico, ácido 8-epi-logânico, ácido logânico, carioptosídeo, dimetilsecologanosídeo, loganina, secologanina, secoxiloganina.</p> <p>§ Outros: glicosídeos saponínicos, taninos, triterpenos.</p> | HEGNAUER, 1990; COMPADRE <i>et al.</i> , 1987; DOMINGUEZ <i>et al.</i> , 1989; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; GUPTA, 1995; PINO <i>et al.</i> , 1997; RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998; USDA, 2000; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. grisebachiana</i> Mold. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: acetato de linalil, dihidrocarvona, linalol, mirceno, piperitenona, pulegona, α-terpineol.</p> <p>} Sesquiterpeno: β-cariofileno.</p> | VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. hastulata</i> Hieron. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: 1,8-cineol, α-pineno, β-pineno, α-terpineol, α-tujona, β-tujona, cis-carveol, (E)-β-ocimeno, neoiso-dihidrocarveol, p-cimeno, hidrato de trans-sabineno, borneol, acetato de bornila, canfeno, cânfora, limoneno, linalol, carvona, metil isoeugenol, mirceno, sabineno, terpinen-4-ol, terpinoleno, álcool tujílico.</p> | HEGNAUER, 1973; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|--------------------------------------|--|---|
| | <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: 3β-OH-muuroлено, 4,5-seco-african-4,5-diona, 15-nor-african-9-ona, α-cadinol, α-copaeno, α-himachaleno, α-humuleno, óxido de humuleno, β-cariofileno, β-bourboreno, β-gurjuneno, óxido de β-selineno, δ-elemeno, Δ^8-africaneno, Δ^9 (15)-africaneno, T-cadinol, africanenol, africanona, aromadendreno, biciclogermacreno, biciclohumulendiona, óxido de cariofileno, germacreno-D, integrifolona, lippifoli-1(6)-ene-5-ona, nerolidol, espatulenol, zingibireno.</p> | |
| <i>L. helleri</i> Bitton | <p>8 Óleo essencial } <u>Monoterpenos</u>: carvacrol, timol.</p> | HEGNAUER, 1973; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993 |
| <i>L. integrifolia</i> (Gris.) Hier. | <p>8 Óleo essencial } <u>Monoterpenos</u>: acetato de bornil, borneol, p-cimeno, canfeno, cânfora, carvona, cis-carveol, 1,8-cineol, limoneno, linalol, mirceno, neoiso-dihidrocarveol, (E)-β-ocimeno, α-pineno, β-pineno, sabineno, trans-sabineno hidratado, α-terpineol, terpinoleno, terpinen-4-ol, α-tujona, β-tujona. } <u>Sesquiterpenos</u>: aromadendreno, biciclogermacreno, biciclohumulendiono, β-bourboneno, α-cadinol, T-cadinol, β-cariofileno, α-copaeno, δ-elemeno, espatulenol, germacreno-D, α-humuleno, integrifolian-1,5-diona, 1,6-cis-lippifolian-1α-ol-5-ona, 1,6-trans-lippifolian-1α-ol-5-ona, lippifoli-1(6)-en-4β-ol-5-ona, lippifoli-1(6)-en-5-ona, 3β-OH-muuroлено, (S)-(+)-trans-nerolidol, nerolidol, óxido de cariofileno, óxido de α-humuleno, óxido de β-selineno, zingibireno. } <u>Cetonas</u>: africanona, integrifolona, 1α,7β,9α-1-hidroxi-3,6,6,9-tetrametilbiciclo[5.4.0]undec-3-en-8-ona, 2β,4β,9α-2,6,6,9-tetrametiltriciclo [6.3.0.0^{2,4}]undec-1(8)-ene-7,11-diona, 4,5-seco-african-4,5-diona, lipifoli-1(6)-ene-5-ona, 15-nor-african-9-ona, integrifolian-3,5-diona; } <u>Álcool</u>: 1β,2α,8β-2,6,10,10-tetrametilbiciclo [6.3.0]undec-5-en-2-ol. } <u>Fenilpropanóide</u>: metil-isoeugenol. } <u>Outros</u>: Δ^9(15)-africaneno, Δ^8-africaneno, β-gurjuneno, α-himachaleno.</p> | CATALAN, IGLESIAS e RETAMAR, 1983; DARTAVET, CATALAN e RETAMAR, 1984; CATALAN, FENIK e DARTAVET, 1991; CATALAN <i>et al.</i> , 1992; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; CATALAN, LAMPASONA e FENIK, 1994; CATALAN e LAMPASONA, 1995 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|--|--|---|
| <i>L. javanica</i> (Burm. F.) Spreng. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: β-pineno, cis-tagetona, trans-tagetona, 2-metil-6-metileno-7-octen-4-ol, (Z)-tagetenona, (E)-tagetenona, dihidrotagetona, linalol, mirceno, mircenona, ocimeno, cis-ocimenona, trans-ocimenona.</p> <p>} Sesquiterpenos: β-carofileno.</p> <p>} Cetonas: (E)- e (Z)-tagetona.</p> <p>§ Iridóides: thevesídeo-Na, theviridosídeo.</p> | RIMPLER e SAUERBIER, 1986; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; MWANGI <i>et al.</i> , 1994; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. junelliana</i> (Mold.) Tron. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: acetato de bornil, borneol, canfeno, cânfora, cis-carveol, isodihidrocarveol, neoiso-dihidrocarveol, trans-carveol, carvona, cis-dihidrocarvona, trans-dihidrocarvona, eucarvona, p-cimeno, p-menta-1(7),3,8-trieno, crisantenona, α-felandreno, 1,8-cineol, geraniol, cis-isopiperitona, limoneno, mirceno, mircenona, (E)-β-ocimeno, óxido de limoneno, óxido de β-pineno, óxido de piperitona, óxido de piperitona, α-pineno, β-pineno, piperitenona, sabineno, hidrato de trans-sabineno hidratado, α-terpineol, α-tujeno, terpinoleno, α-tujona, β-tujona, thu-3-en-10-al, (Z)-tagetona, (E)-tagetenona, (Z)-tagetenona, dihidrotagetona, furfural, isoeugenol, metil isoeugenol, nerolidol,</p> <p>} Sesquiterpenos: biciclogermacreno, (Z)-α-bisaboleno, β-cariofileno, α-copaeno, δ-elemeno, γ-elemeno, espatulenol, germacreno-D, α-humuleno, isoespatulenol, óxido de cariofileno, óxido de humuleno, zingibereno.</p> <p>} Fenilpropanóides: isoeugenol, metil-isoeugenol.</p> <p>} Cetonas: dihidrotagetona, (Z)-tagetenona, (E)-tagetenona, cis-tagetona.</p> <p>} Outros: crisantenona, p-menta-1(7),3,8-trieno.</p> | HEGNAUER, 1973; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; DUSCHATZKY <i>et al.</i> , 1999 |
| <i>L. ligustrina</i> (Lag.) Britton | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: 1,8-cineol, α-pineno, vanilina.</p> | VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. lycioides</i> Cham. Steud. | <p>§ Óleo essencial:</p> <p>} Monoterpenos: acetato de geranila, cânfora, carvona, p-cimeno, cineol, 1,8-cineol, citral, α-elemeno, geraniol, limoneno, mentona, isomentona, α-pineno, β-pineno, pulegona, sabineno, cis-sabineno hidratado, α-terpineno, terpinoleno, verbenona.</p> <p>} Sesquiterpenos: β-bisaboleno, β-cadineno, β-cariofileno, iso-cariofileno, epóxido de cariofileno, α-cedreno, copaenona, copaenol, α-curcumeno, espatulenol.</p> | SIQUEIRA, SILVA e ALICE, 1986; SOLER, DELLACASSA e MOYNA, 1986a, 1986b; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|--|---|---|
| | } <u>Outros</u> : calameneno, acetato de cedrila, hidrocarbonetos, ledol, pinocanfeno, iso-pinocanfeno. | |
| <i>L. micromera</i> Schau. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: acetato de carvacril, acetato de timil, canfeno, carvacrol, p-cimeno, 1,8-cineol, α-felandreno, geranial, limoneno, linalol, mirceno, neral, β-pineno, sabineno, trans-sabineno hidratado, terpineno, terpinen-4-ol, α-terpineno, γ-terpineno, α-terpineol, terpinoleno, timol, metil timol, α-tujeno.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: β-cariofileno, trans-α-bergamoteno, α-germacreno D, biciclogermacreno, humuleno.</p> <p>} <u>Fenilpropanóide</u>: δ-3-careno.</p> <p>} <u>Hidrocarbonetos</u>: undecano, pentadecano, tridecano.</p> <p>} <u>Outros</u>: (Z)-3-hexenol, ipsidienol.</p> | VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TUCKER e MACIARELLO, 1993; PINO <i>et al.</i> , 1997; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. micromera</i> var. <i>helleri</i> (Britton) Moldenke | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: carvacrol.</p> | TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. microphylla</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: 1,8-cineol, terpineol.</p> | MATOS <i>et al.</i> , 1989b; MATOS, 1998 |
| <i>L. multiflora</i> Moldenke | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: α-felandreno, α-pineno, α-terpineol, α-tujeno, borneol, cânfora, acetato de carvacril, carvacrol, carvona, 1,8-cineol, γ-terpineno, acetato de linalil, linalol, limoneno, mirceno, nerol, p-cimeno, terpineol-4, acetato de timil, timol, sabineno.</p> <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: α-copaeno, α-humuleno, α-muuroleno, β-bourboneno, β-cariofileno, β-cubebeno, epoxicariofileno, δ-cadineno, germacreno D, (Z)b-farneseno, (Z)-nerolidol.</p> <p>} <u>Cetonas</u>: E-tagetona, Z-tagetona, ipsenona (2-metil-6-metileno-7-octen-4-ona).</p> <p>§ Verbascosídeo: acteosídeo, β-3',4'-dihidroxifeniletil-O-α-L-ramnopiranosil-(1\rightarrow3)-β-D-(4-O-cafeoil)-glicopiranosídeo (verbascosídeo), deramnosilverbascosídeo, isoverbascosídeo.</p> | HEGNAUER, 1973; CHANH, KOFFI e CHANH, 1988; HEGNAUER, 1990; LAMATY, MENUT e BESSIERE, 1990; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; VALENTIN <i>et al.</i> , 1995; TAOUBI <i>et al.</i> , 1997 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|---|--|---|
| <i>L. nodiflora</i> | § Óleo essencial | BARUA, |
| | } Monoterpenos: β -pineno, 2,6-dimetiloctano, 1-metil-4-isopropilciclohexano, 1-octen-3-ol, 1-octen-3-ona, álcool 2-fenil, 3-octanol, 6-metil-3,5-heptadien-2-ona, π -cimeno, benzaldeído, álcool benzílico, dihidrobenzofurano, eugenol, linalol, metil salicilato, fenilacetaldeído, β -ocimeno, terpinoleno, γ -terpineno, linalol, π -cimen-8-ol, α -terpineol, carvona, timol, isotimol (carvacrol). | CHAKRABARTI e SANYAC, 1969; HEGNAUER, 1973; NAIR <i>et al.</i> , 1973; ELAKOVICH e STEVENS, 1985; RIMPLER e SAUERBIER, 1986; TOMÁS-BARBERÁN, HARBONE e SELF, 1987; BARRON <i>et al.</i> , 1988; HEGNAUER, 1990; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| | } Sesquiterpenos: α -copaeno, β -cariofileno, α -bergamoteno, β -bisaboleno, δ -cadineno, 4,10-dimetil-7-isopropilbicyclo-[4.4.0]1,4-decadieno, calameneno. | |
| | } Fenilpropanóide: eugenol. | |
| | } Álcoois: 1-octen-3-ol, 3-octanol, álcool benzílico, 2-fenil álcool. | |
| | } Cetonas: 1-octen-3-ona, 6-metil-3,5-heptadien-2-ona. | |
| | } Aldeídos: benzaldeído, fenilacetaldeído. | |
| | } Esteróides: sitosterina, estigmasteriaglicosídeo. | |
| | } Outros: metil salicilato, dihidrobenzofurano, nodiflorina A, nodiflorina B, nodifloridina A, nodifloridina B. | |
| | § Iridóides: cornosídeo. | |
| § Flavonóides: nepetina (6-metoxiluteolina), nepetina 3',4'-disulfato, nepetina 7-sulfato, jaceosidina (6-metoxiluteolina 3'-metil éter), jaceosidina 7-sulfato, jaceosidina 7,4'-disulfato, hispidulina (6-metoxiapigenina), hispidulina 7-sulfato, hispidulina 4'-sulfato, hispidulina 7,4'-disulfato, 6-hidroxi-luteolina, 6-hidroxiluteolina 6-sulfato, 6-hidroxiluteolina 7-sulfato, 6-hidroxiluteolina 6,7-disulfato, 6-hidroxiluteolina 7-arabinosídeo (lippiflorina A), 6-hidroxiluteolina 7-arabinosídeo-4'-ramnosídeo (lippiflorina B), luteolina-7-glicosídeo, 6-hidroxi-luteolina-7-apiosídeo, nodifloretina (6-hidroxiluteolina 3'-metil éter), nodifloretina 7-sulfato, nodifloretina 6,7-disulfato. | | |
| <i>L. origanoides</i> H. B. & K. | § Óleo essencial | HEGNAUER, 1973; |
| | } Monoterpenos: 1,8-cineol, 3-octanol, α -pineno, α -terpineno, α -terpineol, canfeno, carvacrol, eugenol, limoneno, linalol, terpinoleno, metil timol, timol, acetato de timil, p-cimeno, γ -terpineno. | BRIESKORN e POHLMANN, 1976; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| | } Sesquiterpenos: β -cariofileno, umbelulona. | |
| | } Outros: (3R,4S)-4-hidroxi-3-(2'-isopentenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ona. | |
| | § Quinona: catalponol, tectoldimetileter. | |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|-----------------------------|--|---|
| <i>L. polystachya</i> Gris. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: α-tujeno, α-tujona, β-tujona, sabineno, limoneno, carvona, α-pineno, canfeno, β-pineno, metil isoeugenol, mirceno, mirtenol, (E)-β-ocimeno, γ-terpineno, trans-pinanona, trans-sabineno hidratado, óxido de limoneno, sabinol, cânfora, óxido de β-pineno, thu-3-en-10-al, borneol, terpinen-4-ol, α-terpineol, trans-dihidrocarvona, timol, cis-isopiperitona, piperitenona, neoiso-dihidrocarveol.</p> <p>} Sesquiterpenos: β-elemeno, β-cariofileno, β-himachaleno, óxido de β-selineno, α-cedreno, α-humuleno, germacreno-D, Δ^8-africaneno, lipifoli-1(6)-ene-5-ona, $\Delta^{9(15)}$-africaneno, integrifolian-3,5-diona. (Z,E)-α-farneseno, biciclogermacreno, γ-elemeno, zingibereno, óxido de cariofileno, óxido de α-humuleno, nerolidol; ar-curcumeno.</p> <p>§ Fenilpropanóides: metil-isoeugenol.</p> | HEGNAUER, 1973; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. ramboi</i> | <p>§ Iridóides: tevesídeo, teviridosídeo.</p> | VON POSER <i>et al.</i> , 1997 |
| <i>L. schimperi</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: carvona, linalol.</p> | VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993 |
| <i>L. sellowii</i> Briq. | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Sesquiterpenos: 1,6-germacradien-5-ol</p> | VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; TERBLANCHÉ e KORNELIUS, 1996 |
| <i>L. seriphioides</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: Carvacrol, timol, citral, geranial, carvacrol, p-cimeno, piperitona.</p> | HEGNAUER, 1973; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993 |
| <i>L. sidoides</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} Monoterpenos: α-felandreno, carvacrol, p-cimeno, 1,8-cineol, γ-terpineno, linalol, metil-timol, mirceno, p-mirceno, terpinen-4-ol, timol.</p> <p>} Sesquiterpenos: α-copaeno, α-humuleno, aromadendreno, β-cariofileno, cariofileno (E), δ-cadineno, cis-cariofileno, γ-muuroleno, óxido de cariofileno.</p> <p>} Esteróides: β-sitosterol.</p> <p>§ Naftoquinóide: (3, 4, 4a, 5)-tetrahydro-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-oxo-2H-nafto (1,2-b)pirano.</p> <p>§ Flavonóide: cirsimaritina (6, 7-dimetoxi-4', 5-dihidroxi-flavona), 5-4-dihidroxi-6,7-dimetoxi-flavona, 6-metoxiapigenina-7-metileter.</p> <p>§ Lipídios: ésteres metílicos dos ácidos graxos palmítico, esteárico, araquídico, behênico, n-tricosanóico, n-tetracosanóico, lignocerico.</p> | MATOS, 1989a; HEGNAUER, 1973; MACAMBIRA <i>et al.</i> , 1986; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; MACAMBIRA <i>et al.</i> , 1988; LOPES <i>et al.</i> , 1998; MATOS e OLIVEIRA, 1998 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|--------------------------|---|---|
| | 8 Outros: ácido vanílico, ésteres de ácidos graxos, isocatalponol, um dímero dos últimos dois citados, lapachenol, 2-metil-5-isopropilfenol, tectol, taninos. | |
| <i>L. somalensis</i> | 8 Óleo essencial } Monoterpenos: mirceno, p-cimeno, limoneno, 1,8-cineol. } Sesquiterpeno: β-cubebeno. } Fenilpropanóide: δ-3-careno. | VELASCO- NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; MWANGI <i>et al.</i> , 1994 |
| <i>L. stoechadifolia</i> | 8 Óleo essencial } Monoterpeno: óxido de pulegona. | VELASCO- NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993 |
| <i>L. thymoides</i> | 8 Óleo essencial } Monoterpeno: metil timol. 8 Iridóides: teviridosídeo. | VELASCO- NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; VON POSER <i>et al.</i> , 1997 |
| <i>L. trifida</i> | 8 Óleo essencial: } Monoterpeno: carvacrol, citronelal, timol, α-terpineol. | HEGNAUER, 1973; VELASCO- NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993 |
| <i>L. trifolia</i> | 8 Flavonóides: 6-metoxitricetin-7,3',4',5' - tetrametileter (umuhengerina). | HEGNAUER, 1973 |
| <i>L. triphylla</i> | 8 Óleo essencial: } Monoterpenos: neral, geranial, mirceno, citronelol, limoneno, nerol, 1,8-cineol, linalol, fotocitral isômeros, verbenona. } Sesquiterpeno: cariofilano-2,6-β-óxido. 8 Flavonóides: acteosídeo (verbascosídeo), 7-glucoronil-glicosídeo de luteolina, 7-glucoronil-glicosídeo de apigenina e 7-glucoronil-glicosídeo de diosmetina. | HEGNAUER, 1973; TOMÁS-BARBERÁN, HARBONE e SELF, 1987; VELASCO- NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; NAKAMURA <i>et al.</i> , 1997 |
| <i>L. turbinata</i> | 8 Óleo essencial } Monoterpenos: (+)-Limoneno, cineol, óxido de piperitenona, óxido de piperitona, 1,8-cineol, isomentona, lipiona, lipiafenol, dihidrolipiona, carvona, hidroxip-mentadien-2-ona. α-tujeno, α-tujona, β-tujona, canfeno, sabineno, mirceno, α-felandreno, p-cimeno, (E)-β-ocimeno, γ-terpineno, trans-sabineno hidratado, terpinoleno, linalol, óxido de limoneno, cânfora, α-pineno, β-pineno, óxido de β-pineno, tuj-3-en-10-al, borneol, terpinen-4-ol, α-terpineol, trans-dihidrocarvona, mirtenol, trans-pinanona, carvona, neoiso-dihidrocarveol, cis-isopiperitona, acetato de bornil, piperitetona. | HEGNAUER, 1973; GUPTA, 1995; RIMPLER e SAUERBIER, 1986; VELASCO- NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993 |

| ESPÉCIE | SUBSTÂNCIAS | REFERÊNCIA |
|----------------------|---|--|
| | <p>} <u>Sesquiterpenos</u>: δ-elemeno, α-copaeno, γ-elemeno, β-bourboneno, β-elemeno, α-humuleno, β-cariofileno, aromadendreno, γ-muuroleno, alloaromadendreno, germacreno-D, biciclogermacreno, zingibereno, δ-cadineno, α-bisaboleno, nerolidol, óxido de cariofileno, óxido de α-humuleno, T-muurolol, 3β-OH-muuroleno, cedrol, T-cadinol, α-cadiol, espatulenol, $\Delta^{9(15)}$-africaneno, Δ^8-africaneno, α-cedreno, β-gurjuneno, calameneno isômero, lipifoli-1(6)-ene-5-ona, crisantenona, 15-nor-african-9-ona, integrifolian-3,5-diona.</p> <p>} <u>Fenilpropanóides</u>: isoeugenol, metil-isoeugenol.</p> <p>§ <u>Iridóides</u>: thevesídeo-Na, theviridosídeo.</p> | |
| <i>L. ukambensis</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: α-pineno, canfeno, β-pineno, limoneno, cineol, 4-tujanol, cânfora, α-terpineol, β-cubeno, terpinen-4-ol, 1,8-cineol, trans-tujan-4-ol, borneol, trans-sabineno hidratado, canfeno glicol.</p> <p>} <u>Sesquiterpeno</u>: β-cubebeno.</p> <p>} <u>Fenilpropanóide</u>: δ-3-careno.</p> <p>} <u>Esteróide</u>: estigmasterol.</p> <p>§ Outros: ácidos graxos e seus etil ésteres, fitol, ácido ursólico.</p> | <p>CHOGO e CRANK, 1982; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i>, 1993; MWANGI <i>et al.</i>, 1994</p> |
| <i>L. wilmsii</i> | <p>§ Óleo essencial</p> <p>} <u>Monoterpenos</u>: limoneno, p-cimeno, linalol, piperitona.</p> | <p>VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i>, 1993; MWANGI <i>et al.</i>, 1994</p> |

Constata-se a predominância de trabalhos sobre os constituintes voláteis das plantas. Compostos flavonoídicos também aparecem com relativa frequência em espécies do gênero, e ainda iridóides, verbascosídeos, fenilpropanóides, quinonas e outros menos frequentes.

Considerando-se a grande quantidade de trabalhos voltados para a determinação do óleo volátil das espécies deste gênero, pôde-se verificar a necessidade de trabalhos que enfoquem outras classes de substâncias, visando estabelecer aspectos quimiotaxonômicos mais consistentes para o gênero.

Sobre a espécie *L. alba*, alguns autores a classificam em diferentes quimiotipos, segundo a composição do óleo volátil. Esta classificação é baseada na presença predominante no óleo de algumas substâncias que são utilizadas como marcador do quimiotipo. O local e as condições em que a planta é cultivada estão entre as principais influências que promovem alterações no conteúdo do óleo (ZOGHBI *et al.*, 1998; MATOS, 2000; SANTOS-MENDEZ, MING e MARQUES, 2000). Entretanto, com os dados até então acumulados, ainda não foi possível estabelecer uma classificação segura e amplamente aceita dos tipos encontrados. Há a necessidade de definir-se critérios padronizados de classificação quanto à característica considerada, além de discutir-se as limitações associadas a ela: a relativa sensibilidade do conteúdo de óleo frente a causas de variação como condições de cultivo, clima, estágio de desenvolvimento vegetativo, processamento do material, etc.

Nesta revisão, além dos dados fitoquímicos apresentados, encontrou-se também dados de estudos biológicos para muitas espécies com enfoque sobre as atividades sobre o SNC, antiviral, analgésica, entre outras. Estudos sobre aspectos botânicos e etnofarmacológicos também foram encontrados na revisão. No entanto, estudos tecnológicos sobre espécies destes gêneros ainda são raros, o que compromete o desenvolvimento de um fitoterápico a partir das espécies com potencial terapêutico.

CAPÍTULO II

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE SOLUÇÕES EXTRATIVAS DE *LIPPIA ALBA*

Neste capítulo estão descritos os resultados obtidos no desenvolvimento de soluções extrativas de folhas de *L. alba*. Os dados de caracterização da matéria-prima vegetal e de avaliação da influência do método sobre a extração das folhas são apresentados. Através de metodologia de superfície de resposta, procurou-se determinar a relação existente entre os fatores teor alcoólico e velocidade do fluxo na percolação e as respostas de teor de resíduo seco e teor de flavonóides totais.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento tecnológico de um produto fitoterápico envolve estudos prévios em diversas áreas do conhecimento, com a definição de procedimentos e etapas de processamento como resultado. Isto reflete a necessidade de que o produto final apresente padrões aceitáveis de qualidade, eficácia e segurança (SONAGLIO *et al.*, 2000).

Padronização é a metodologia empregada para a determinação da qualidade de um produto. A padronização de fitoterápicos consiste na avaliação química e biológica dos mesmos (PETROVICK, 1988), e em conjunto com medidas de ajuste, vem agregar qualidade aos produtos fitofarmacêuticos. Por medidas de ajuste compreende-se a correção feita na dosagem de uma forma farmacêutica qualquer, objetivando a manutenção da dose dentro de limites farmacopéicos. O ajuste pressupõe a existência de uma padronização prévia, que é primariamente usada para verificar a identidade da amostra investigada - por ex. droga vegetal ou preparações extrativas (LIST e SCHMIDT, 1989), e segue garantindo a qualidade das demais etapas de processamento até o produto final. A qualidade de um medicamento fitoterápico resulta do somatório da padronização de cada fase da tecnologia de produção. A garantia da qualidade do produto no mercado impõe a necessidade de que esta qualidade reproduza um modelo estabelecido, considerando um certo grau de tolerância, adequada aos objetivos específicos de seu emprego (MENSSEN, 1979; HALBACK, 1983; SONAGLIO, 1987; SONAGLIO *et al.*, 2000).

Comparados aos medicamentos convencionais, os produtos vegetais apresentam um grande número de problemas quando aspectos de qualidade são considerados (NEWALL, ANDERSON e PHILLIPSON, 1996). A droga vegetal ao chegar na linha de produção farmacêutica terá passado por vários estágios que podem influenciar a natureza e a quantidade dos constituintes ativos presentes (TREASE e EVANS, 1983).

No que diz respeito à associação de espécies vegetais, a legislação brasileira (Portaria nº 6 de 31 de Janeiro de 1995) permitia a associação de plantas, segundo alguns critérios técnicos. Com a publicação da Resolução – RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000, nenhuma menção foi feita em relação às associações. Os produtos fitoterápicos associados aumentam as dificuldades de padronização inerentes às soluções extrativas vegetais, pois as concentrações de princípios ativos e/ou substâncias referência (utilizados como marcadores químicos no processo de padronização e depois no controle de qualidade) tornam-se ainda mais difíceis de quantificar (HALBACK, 1983; BRASIL, MS, 1995; NEWALL, ANDERSON e PHILLIPSON, 1996; PETROVICK, 1996; CALIXTO, 2000). Além disso, a ação farmacológica fica difícil de ser prevista (BACCHI, 1996).

Os problemas na padronização de soluções extrativas se devem à grande quantidade de vegetais que não possuem marcadores quimicamente definidos, o que normalmente dificulta atingir o nível de controle rotineiramente alcançado para fármacos sintéticos em medicamentos convencionais (SONAGLIO, 1987; LIST e SCHMIDT, 1989; NEWALL, ANDERSON e PHILLIPSON, 1996). O processo de transformação, decorrente da produção de uma forma farmacêutica derivada de matérias-primas vegetais, exerce influência significativa sobre os produtos intermediários e o produto final formados, no que tange aos níveis e à natureza das substâncias marcadoras presentes, entre outros aspectos de relevância para a qualidade do produto (SONAGLIO *et al.*, 2000). Essa influência, além de ser considerada durante o desenvolvimento do produto e das técnicas de fabricação, deve ser monitorada no processo de controle de qualidade do produto final. Sendo assim, a garantia da qualidade de um produto vegetal está relacionada à qualidade das matérias-primas e ao controle global do processo

de produção (MENSSEN, 1979; SONAGLIO, 1987; BACCHI, 1996; NEWALL, ANDERSON e PHILLIPSON, 1996).

Na avaliação da eficácia, torna-se imprescindível a realização de ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos para a comprovação dos efeitos atribuídos ao preparado fitoterápico (FARIAS, 2000). A farmacologia também é necessária, tanto no estabelecimento da uniformidade de fitoterápicos, cuja matéria-prima não possui um marcador identificado e/ou quantificável (LAPA *et al.*, 2000), quanto na definição de estratégias de desenvolvimento tecnológico, onde a conservação da composição química, e sobretudo a manutenção dos níveis da atividade farmacológica são imperativos para a validação do processo tecnológico (SONAGLIO *et al.*, 2000). Outro aspecto fundamental na determinação da qualidade é a segurança, avaliada por testes que devem garantir a isenção de efeitos tóxicos e assegurar a ausência de materiais contaminantes (TREASE e EVANS, 1983; FARIAS, 2000). As considerações feitas acima explicitam a importância da padronização apropriada e do controle de qualidade sobre os insumos, requeridos no processo de produção, e sobre as preparações fitoterápicas daí resultantes, em todos os aspectos pertinentes, permanentemente, de modo a promover a manutenção da estabilidade do produto a ser disponibilizado à população (CALIXTO, 2000).

A importância da matéria-prima vegetal utilizada na produção de um fitoterápico é concernente à sua natureza, definível como uma complexa mistura de constituintes químicos, cujos níveis podem apresentar variações consideráveis, dependendo de fatores ambientais e/ou genéticos (NEWALL, ANDERSON e PHILLIPSON, 1996). Os obstáculos iniciam-se com a fixação das especificações destes insumos, que pressupõe do profissional farmacêutico sólidos conhecimentos nas áreas de botânica e fitoquímica (MENSSEN, 1979). A grande oscilação na composição de algumas plantas empregadas como matérias-primas na produção de medicamentos dificulta sua padronização. Esta oscilação está associada a fatores como: características genéticas, condições ambientais relacionadas à origem geográfica (clima, solo, radiação solar), condições de cultivo, colheita, secagem, armazenamento, agentes empregados na conservação do material ou potencialmente contaminantes e ao estágio de desenvolvimento da

planta no período de coleta (SONAGLIO, 1989). Tais características devem ser plenamente conhecidas, para que se exerça o máximo controle sobre elas, no intento de se obter um padrão de qualidade reproduzível (FARIAS, 2000). Quando as amostras utilizadas como matéria-prima são obtidas através de cultivo, estas variáveis, apesar de ainda presentes, tendem a ser minimizadas (MENSSEN, 1979).

Um controle rigoroso deve ser exercido sobre a procedência da matéria-prima, estabelecendo-se parâmetros técnicos apropriados. Métodos analíticos de identificação farmacognóstica, ensaios de identidade, quantificação, pureza, propriedades químicas, físicas e biológicas são os instrumentos de padronização da primeira etapa do desenvolvimento tecnológico de um produto fitoterápico correspondente à matéria-prima vegetal (TREASE e EVANS, 1983; SONAGLIO, 1987; FARIAS, 2000; SONAGLIO *et al.*, 2000).

A padronização é realizada sobre drogas vegetais cujos componentes ativos possam ser determinados química ou biologicamente, e ainda sobre produtos comerciais (LIST e SCHMIDT, 1989). Nos casos em que a droga vegetal possui uma substância referência e/ou substância ativa, ou o conjunto delas definidas ou definíveis, o estabelecimento de parâmetros quantitativos de análise são menos complicados. O marcador (substância isolada ou um grupo de substâncias) deve prioritariamente ter relação com o uso dado à planta em questão. Quando não é possível, o marcador é selecionado por sua abundância, detecção e doseamento simples, entre outras características. No entanto, há que se salientar que o conteúdo de substâncias marcadoras não necessariamente refletirá os níveis de substâncias ativas ou de atividade biológica da planta medicinal. A freqüente necessidade da utilização de metodologia analítica não farmacopéica deveria ser acompanhada da exigência da validação das técnicas empregadas (LIST e SCHMIDT, 1989; SONAGLIO *et al.*, 2000; FARIAS, 2000) como preconizava a Portaria nº 6 de 31 de Janeiro de 1995 (BRASIL, MS, 1995). Com a revogação dessa portaria pela Resolução-RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000 atualmente em vigor, não há referência quanto à exigência legal da validação das técnicas empregadas.

Primariamente, na garantia da qualidade dos medicamentos, é necessária a utilização de metodologias analíticas validadas, que assegurem requisitos de qualidade pré-estabelecidos. Esta necessidade constitui um desafio para o controle de qualidade de medicamentos fitoterápicos. Com o aumento da complexidade dos métodos e dos níveis de exigência legal, no Brasil e no mundo, o controle desses produtos tem recebido especial atenção. Porém, ainda são escassos os trabalhos a respeito da validação de metodologias do controle deste tipo de material. Para que métodos analíticos de doseamento de componentes majoritários ou substâncias ativas em elevado teor sejam validados, a realização de testes de exatidão, precisão, especificidade, linearidade, faixa de trabalho e robustez do método é recomendada (PETRY, 1999).

Deve-se investigar a especificidade na validação de testes de identificação e determinação de impurezas. A relação linear deve ser avaliada para a faixa de valores de um procedimento analítico. A faixa de trabalho deriva, em geral, dos estudos de linearidade e depende do objetivo da aplicação do procedimento. A exatidão também é definida para a faixa de trabalho especificada para determinado procedimento analítico. A precisão envolve parâmetros como repetibilidade, precisão intermediária, reprodutibilidade entre outros aspectos. A avaliação da robustez deve ser considerada durante a fase de desenvolvimento e demonstra a confiabilidade de uma análise em relação a modificações deliberadas em parâmetros do método (ICH, 1996).

A aplicação dessas diretrizes aos fitoterápicos deve levar em conta suas peculiaridades enquanto matrizes biológicas complexas, para o estabelecimento de parâmetros de aceitação do método. Na atualidade, a cromatografia líquida de alta eficiência tem se mostrado o método analítico mais adequado para o controle de qualidade de drogas vegetais e seus produtos de transformação (PETRY, 1999).

Um outro aspecto relevante na conjuntura da padronização, as ações de transformação presentes nos processos de produção intermediários, que permeiam o ciclo produtivo, influenciam tanto os produtos intermediários quanto o produto acabado e são responsáveis, eventualmente, por modificações na qualidade preconizada para o produto final. Conseqüentemente, no contexto de

qualidade total abordado, deve-se assumir que o planejamento dessas ações, bem como sua otimização, são passos eletivos para se completar a manufatura do medicamento fitoterápico. Nesse ponto, a elaboração de um Procedimento Operacional Padrão faz-se necessária (SONAGLIO *et al.*, 2000).

A secagem bem conduzida da matéria-prima vegetal, levando em consideração a termoestabilidade dos constituintes, é fundamental tanto para o armazenamento quanto para a extração. Já a moagem tem íntima relação com o processo extrativo, pois a granulometria vai determinar o rendimento da extração, que é dependente do tipo de droga e da área de contato droga/solvente. A escolha do líquido extrator é de vital importância não só no aspecto de garantir a obtenção de produtos com maior concentração das substâncias ativas de interesse, mas também tê-los de forma estável, sem alterá-los. O método de extração, por sua vez, influencia o rendimento e a qualidade do extrato. A determinação dos parâmetros ótimos como tempo de contato, granulometria, temperatura, entre outros, é decisória para a padronização. Especial atenção deve ser dispensada à observação da presença de contaminantes microbiológicos, químicos, bem como na retirada de materiais estranhos, evitando a contaminação das fases seguintes (BERNHARD, 1980; STELLMACH, 1980; SONAGLIO, 1987; PETROVICK, 1996; CALIXTO, 2000).

O passo subsequente pede que aspectos físicos e físico-químicos sejam considerados para que se anteveja a influência sobre as propriedades biofarmacêuticas do fitoterápico. Os adjuvantes e os procedimentos técnicos adotados na elaboração da forma farmacêutica devem também, dessa forma, passar pelo crivo da padronização e evidentemente, pelo controle de qualidade (SONAGLIO *et al.*, 2000).

Paralela ao processo de desenvolvimento tecnológico, a investigação da atividade farmacológica e toxicológica de substâncias isoladas, de frações obtidas ou extratos totais da droga vegetal, deve ser realizada para verificar e constatar a atividade biológica de uma planta e dos produtos derivados de seu processamento (SONAGLIO *et al.*, 2000). A abordagem farmacológica pode estar presente em diferentes momentos da pesquisa de medicamentos fitoterápicos. A etnofarmacologia, que alia o conhecimento popular a estudos

químico/farmacológicos, faz parte da estratégia de investigação de plantas medicinais (ELISABETSKY, 1999). Com ensaios farmacológicos têm-se os meios necessários para se estabelecer a relação entre o benefício advindo da atividade biológica apresentada pela planta e o risco do seu uso. A avaliação dessa segurança é a finalidade dos estudos farmacodinâmicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos de medicamentos (LAPA *et al.*, 2000).

Com os ensaios farmacodinâmicos pré-clínicos espera-se comprovar o efeito que motivou seu estudo, relacionando-o à dose e a um possível mecanismo de ação. No contexto dos produtos fitoterápicos é necessário considerar algumas limitações que dizem respeito às características do material em teste (ex. solubilidade, veículo, via de administração, etc). A toxicologia pré-clínica deve indicar a segurança da administração do produto à espécie humana, estabelecer uma relação dose-efeito satisfatória e permitir a correlação causa-efeito. Os estudos farmacocinéticos pré-clínicos fornecem dados como a intensidade da absorção, a distribuição, a afinidade pelos sítios de ligação, metabolização, entre outros. Finalmente, a etapa clínica tem a finalidade de comprovar os benefícios terapêuticos do medicamento na espécie humana (LAPA *et al.*, 2000). Esta etapa, apesar de viável e de extrema importância, é ainda pouco realizada (CALIXTO, 2000). Assim, o conhecimento dos aspectos da atividade biológica do vegetal é passo fundamental no processo de transformação da planta medicinal em produto fitoterápico (SONAGLIO *et al.*, 2000).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente capítulo teve como objetivo o desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de *L. alba*.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a matéria-prima;
- otimizar preliminarmente o processo extrativo de percolação;
- evidenciar a influência das condições de extração sobre as respostas resíduo seco e teor de flavonóides totais;
- contribuir para a otimização tecnológica de soluções extrativas de *L. alba* obtidas por maceração e percolação.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os trabalhos anteriores de desenvolvimento tecnológico envolvendo a espécie *L. alba* referem-se fundamentalmente ao estudo da influência de alguns fatores no processo de extração.

Inicialmente foram estudados simultaneamente os fatores teor alcoólico, granulometria e tempo de maceração (processo de extração empregado) a partir de soluções extrativas cuja proporção droga vegetal:líquido extrator foi de 1:20 (p/V), sendo avaliada a influência sobre as respostas resíduo seco e teor de flavonóides totais (BETTEGA *et al.*, 1998; SOARES *et al.*, 1998).

Os resultados obtidos demonstraram que o teor alcoólico é, dos fatores testados, o que exerce maior influência sobre as respostas avaliadas. Dentre os três níveis de teor alcoólico analisados (40, 60 e 80%), o maior teor de flavonóides totais foi obtido com a extração a partir de uma solução hidroetanólica 80%. Essa solução extrativa apresentou o menor valor de resíduo seco. Com a solução extrativa a 40 % foi obtido o menor teor de flavonóides totais e o maior teor de resíduo seco. Ambas as soluções extrativas foram avaliadas quanto à ação farmacológica sobre o SNC e à atividade antiviral (SOARES *et al.*, 1998). A solução extrativa 80 % apresentou melhor ação sobre o SNC. Os resultados da atividade antiviral não se apresentaram promissores (BETTEGA, 2000).

Subseqüentemente, Zétola (2000), também trabalhando com o desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de *L. alba*, entretanto preparadas por percolação com misturas hidroalcoólicas 40, 60 e 80%, em uma proporção droga:líquido extrator de 1:10, também obteve um teor de resíduo seco superior para a solução extrativa 40% e teor de flavonóides totais maior para a solução extrativa 80%, mantendo-se a tendência observada por Bettega *et al.* (1998). Segundo a autora, os níveis de resíduo seco encontrados indicam que a percolação é um método de extração eficiente para a espécie *L. alba*. A avaliação da ação sobre o SNC mostrou que somente a solução extrativa 80% apresentava atividade sedativa.

Com base nos resultados farmacológicos, a solução extrativa 80% foi selecionada para a preparação de extrato seco. Foram obtidos para esses extratos, teores de flavonóides totais superiores à solução extrativa hidroalcoólica 40%, e perfil de atividade farmacológica semelhante.

4 MATERIAIS

4.1 Matéria-prima

- Folhas de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (folhas e flores pequenas – ver descrição botânica no Capítulo I)

4.2 Reagentes, solventes e soluções

- Acetato de etila P.A. (Nuclear)
- acetona P.A. (Nuclear)
- ácido acético glacial P.A. (Sinth)
- ácido clorídrico P.A. (Biotec)
- ácido fórmico P.A. (Reagen)
- ácido sulfúrico concentrado P.A. (Cinética Química®)
- água destilada
- álcool etílico 92,8 ° INPM (Coperalcool®)
- álcool etílico P.A. (Nuclear)
- álcool metílico P.A. (Nuclear)
- álcool n-butílico P.A. (Nuclear)
- carbonato de amônio P.A.
- cloreto de alumínio puríssimo hexahidratado (Vetec)
- hexametenotetramina puríssimo (Vetec)
- hidróxido de amônio P.A. (Merck®)
- tolueno P.A. (Reagen)

4.3 Material para cromatografia

- Cuba cromatográfica de vidro(8,5 cm de largura; 23 cm de comprimento e 23 cm de altura).
- placas cromatográficas de gel de sílica 60 F₂₅₄ sobre folha de alumínio, 20 x 20 cm (Merck)
- lâmpada UV 366/254 nm (Camag)
- pistola de aquecimento (Hotstrip™)

4.4 Equipamentos

- Balança analítica (Sartorius)
- balança de prato (Record)
- banho de água (Quimis®)
- banho de ultra-som (Metasom-14)
- espectrofotômetro UV/VIS Lambda 10 (Perkin-Elmer®)
- estufa de circulação de ar (Soc. Fabbe Ltda®)
- estufa termostaticada (De Leo)
- evaporador rotatório (Quimis®)
- dessecador de vidro 160 mm (Vidrolabor)
- dessecador de acrílico (Kartell®)
- conjunto de tamises com abertura nominal de malhas de 5,00, 2,00, 0,84, 0,59 e 0,42 mm (Bertel)
- tamisador vibratório
- aparelho liquidificador (Britânia)
- pesa-filtros – d.i. = 5,5 cm
- percolador – 10 cm altura x 4,5 cm de d.i.
- cadinho de porcelana (Chiarotti)
- forno mufla

- chapa aquecedora (Quimis[®])

4.5 Software

Utilizou-se o Microsoft[®] Excel 2000 (Microsoft Corporation) para a análise estatística dos resultados.

5 MÉTODOS

5.1 Preparação de soluções

5.1.1 Líquidos extratores

- Solução hidroetanólica 70% (V/V) (SH_{70%}): preparou-se 1000 mL de SH_{70%} diluindo-se álcool etílico comercial 92,8° INPM em água destilada, para obter a proporção de 70:30 (etanol:água);
- Solução hidroetanólica 80% (V/V) (SH_{80%}): preparou-se 2000 mL de SH_{80%} diluindo-se álcool etílico comercial 92,8° INPM em água destilada, para obter a proporção de 80:20 (etanol:água);
- Solução hidroetanólica 90% (V/V) (SH_{90%}): preparou-se 1000 mL de SH_{90%} diluindo-se álcool etílico comercial 92,8° INPM em água destilada, para obter a proporção de 90:10 (etanol:água);

5.1.2 Soluções reagentes

- Solução de ácido sulfúrico 10% SR (F. Bras. IV);
- Solução de carbonato de amônio 2 M SR (F. Bras. IV);
- Solução de hexametilenotetramina 0,5% (metenamina) (p/V): pesou-se 0,5 g de hexametilenotetramina, transferiu-se para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com água;

- Solução metanólica de ácido acético 5% (V/V): transferiu-se 50 mL de ácido acético para um balão volumétrico de 1000 mL e completou-se o volume com metanol;
- Solução alcoólica de cloreto de alumínio a 0,5% (p/V): pesou-se 0,5 g de cloreto de alumínio, transferiu-se para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com metanol.

As soluções foram acondicionadas em frascos âmbar, a temperatura ambiente.

5.2 Processamento e caracterização do insumo vegetal

5.2.1 Coleta e identificação botânica

O material vegetal foi coletado na Costa da Lagoa em Florianópolis, SC, no período matutino, em maio de 2000. Coletaram-se ramos com folhas e flores, e algumas amostras para as exsiccatas, as quais foram depositadas no herbário da Universidade Federal de Santa Catarina sob o código alfanumérico FLOR 31 267.

5.2.2 Beneficiamento e armazenagem

A secagem do material vegetal foi realizada em estufa de ar circulante, a uma temperatura inferior a 50 °C, ao abrigo da luz. O tempo de secagem foi determinado pelo resultado do ensaio de perda por dessecação (ver item 5.2.3.).

Depois de concluído o processo de secagem, os ramos, as folhas e as flores foram separados. Fez-se uma seleção entre as folhas e retiraram-se as danificadas.

As folhas secas selecionadas foram moídas em aparelho liquidificador e pesadas. O material vegetal pulverizado obtido foi homogeneizado em um malaxador cúbico por 15 min. A matéria-prima vegetal beneficiada foi armazenada em ambiente com temperatura e umidade controladas, ao abrigo da luz.

5.2.3 Determinação da perda por dessecação (HARTKE e MUTSCHELER, 1987)

Em pesa-filtros previamente tarados, pesou-se exatamente cerca de 1,0 g da droga, colocou-se em estufa a 100-105°C por 2 horas, deixou-se esfriar em dessecador, e pesou-se a seguir. Os pesa-filtros foram recolocados em estufa por mais 30 min, e este procedimento foi repetido até obter-se peso constante.

O experimento foi realizado em triplicata. O resultado foi expresso em percentagem ponderal sobre a quantidade da droga pesada.

5.2.4 Análise granulométrica

Pesaram-se exatamente cerca 30 g da droga moída homogeneizada e submeteu-se a amostra à passagem por um conjunto de tamises. O sistema foi fechado e a operação realizada em tamisador vibratório, a 3,5 vibrações por minuto. Após 10 min pesou-se a quantidade de droga moída retida nos tamises bem como a do coletor.

Considerou-se para a análise granulométrica os parâmetros: classe granulométrica (CG, mm); intervalo de abertura de malha (Δm , mm); diâmetro

granulométrico médio (\overline{DG} , mm); fração retida (FR, %); fração retida acumulada (FRA, %); e fração de passagem (FP, %).

5.2.5 Determinação do teor de óleos voláteis (FARMACOPÉIA, 1988)

As especificações do aparelho utilizado neste ensaio (mostrado na figura II-1) estão segundo a F. Bras. IV, onde podem ser encontradas em detalhes.

Introduziu-se em um balão de 1000 mL, 500 mL de água destilada e pedaços de pedra porosa para regularizar a ebulição. Adaptou-se o condensador ao balão. Retirou-se a rolha esmerilhada (K') e, pela abertura (K), introduziu-se água até que a mesma começasse a escorrer em (B). Com o auxílio de pipeta volumétrica introduziu-se cerca de 0,5 mL de xilol, apoiando-se a ponta da pipeta no fundo da saída lateral (K). Aqueceu-se o líquido no interior do balão até o início da ebulição e destilou-se na vazão de 2 a 3 mL/min.

Para determinar a velocidade da destilação, deixou-se escoar a água com auxílio da torneira de três vias, até que o menisco estivesse no nível do traço de referência inferior. Fechou-se a torneira e cronometrou-se o tempo necessário para encher o volume compreendido entre os traços de referência inferior e superior (5 ml). Abriu-se a torneira e continuou-se a destilação por 30 minutos. O aquecimento foi desligado, deixou-se o sistema esfriar por 10 min e fez-se a leitura do volume de xilol no tubo graduado.

Introduziu-se no balão cerca de 50,0 g de droga, procedeu-se com a destilação por arraste a vapor, como descrito acima, por aproximadamente 3 horas, na velocidade indicada acima. Terminada a operação, deixou-se esfriar por 10 minutos e leu-se o volume do óleo volátil recolhido no tubo graduado. A quantidade de óleo volátil contida na amostra é calculada pela diferença entre o volume lido e o volume inicial de xilol. O ensaio foi realizado em triplicata. O resultado é dado em mililitros de óleo essencial por 100 g da droga.

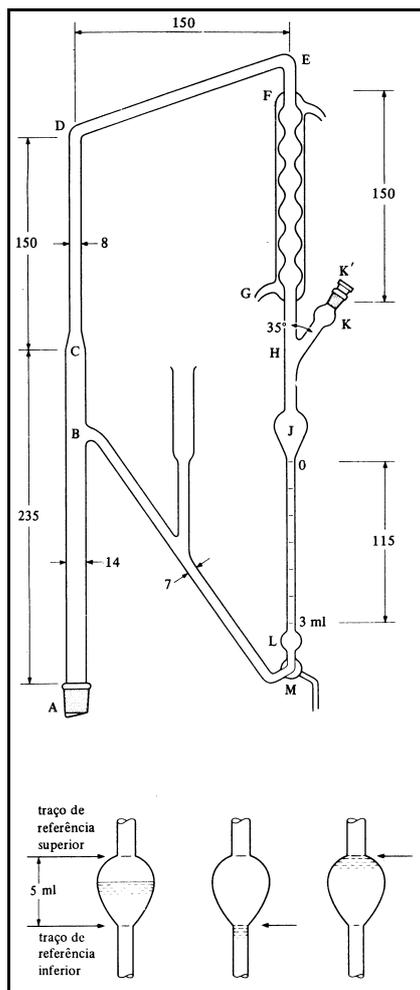


Figura II-1 - Aparelho para determinação de óleos essenciais em drogas vegetais (dimensões em mm) (F. Bras. IV)

5.2.6 Determinação do teor de cinzas sulfatadas (DAB 10)

Em cadinhos de porcelana previamente tarados, pesou-se exatamente cerca de 1 g da droga moída e adicionou-se ácido sulfúrico 10%. Aqueceu-se brandamente em chapa aquecedora, aumentando-se a temperatura gradativamente, até a carbonização. Incineraram-se os cadinhos a 600 °C até o desaparecimento de todas as partículas negras. Resfriou-se em dessecador e adicionaram-se algumas gotas de ácido sulfúrico 10%, repetindo-se a operação.

Resfriou-se em dessecador, adicionaram-se algumas gotas de carbonato de amônio SR, para neutralizar o ácido residual. Aqueceu-se brandamente em chapa aquecedora e incinerou-se novamente. A incineração foi repetida por períodos de 15 min até peso constante.

O experimento foi realizado em triplicata. O resultado foi expresso, em percentagem de cinzas sulfatadas em relação a amostra inicial.

5.2.7 Determinação do teor de extrativos (BUNDESVEREINIGUNG, 1986a)

Cerca de 1,0 g da droga moída, exatamente pesado, foi aquecido até ebulição com 100,0 g de água destilada durante 10 min. Ao resfriar, reconstituiu-se a massa de 100,0 g adicionando-se água destilada e filtrou-se em papel de filtro, desprezando-se os primeiros 20 mL. Uma alíquota de 20,0 g do filtrado restante foi exatamente pesada em pesa-filtro, previamente tarado, evaporando-se até secura em banho de água a aproximadamente 100 °C, sob agitação intermitente. Após a completa evaporação do solvente, o pesa-filtro foi colocado em estufa à 100-105°C durante 2 horas, resfriado em dessecador e então pesado.

O ensaio foi realizado em triplicata. O teor de extrativos foi calculado em percentual ponderal utilizando-se a média dos valores de teor de resíduo seco (ver item 5.3.3.3) conforme a equação (1):

$$\text{TE} = \frac{\overline{m_{RS}} \times fd}{m} \times 100 \quad (1)$$

onde:

TE = teor de extrativos (% p/p)

m_{RS} = massa do resíduo seco (g)

m = massa da droga (g)

fd = fator de diluição (5)

5.2.8 Determinação do teor de flavonóides totais (BUNDESVEREINIGUNG, 1986b)

Pesaram-se exatamente cerca de 0,8 g da droga moída e transferiu-se para um balão de fundo redondo. Adicionou-se 1 mL de solução de hexametilenotetramina 0,5% (p/p), 20 mL de acetona R e 2 mL de ácido clorídrico R. A mistura foi mantida sob refluxo por 30 min, sendo em seguida resfriada e filtrada através de algodão.

O filtrado foi então transferido para um balão volumétrico de 100 mL (A). O resíduo da droga moída e o algodão foram lavados com 2 alíquotas de 20 mL de acetona e colocados novamente sob refluxo, agora por 10 min. A mistura resfriada foi, então, filtrada para o balão A, e o volume foi completado com acetona.

Em uma pêra de separação foram adicionados 20 mL da solução de “A” e 20 mL de água destilada. Realizou-se a extração por partição com 15 mL de acetato de etila R; repetiu-se a extração 3 vezes com 10 mL de acetato de etila.

As frações acetato de etila foram reunidas e lavadas com 50 mL de água destilada por 2 vezes. Após a remoção da água, transferiu-se o conteúdo para um balão volumétrico de 50 mL (B) e completou-se o volume com acetato de etila. A solução resultante no balão “B” foi denominada “solução mãe” (SM).

Adicionou-se a um balão de 25 mL (C), 10 mL de SM, 1 mL da solução alcoólica de cloreto de alumínio a 0,5% (p/V), e completou-se o volume com solução metanólica de ácido acético glacial a 5% (p/V). À solução contida no balão C deu-se o nome de “solução de análise” (SA). Preparou-se uma “solução controle” (SC), adicionando-se 10 mL de SM a um balão volumétrico de 25 mL (D), e completando-se o volume com solução metanólica de ácido acético. Após 30 min a extinção de SA foi medida a 425 nm, contra a SC.

Os resultados foram expressos em percentual ponderal da média de três determinações, de acordo com a equação (SONAGLIO, 1987):

$$FT = \frac{A \times fd}{E_{1cm}^{1\%} \times m \times (100 - PD)} \quad (2)$$

onde:

FT = concentração de flavonóides totais (% , p/p)

A = absorvância medida na amostra

m = massa da amostra (g)

PD = perda por dessecação (% , p/p)

fd = fator de diluição (62500)

$E_{1cm}^{1\%}$ = coeficiente de absorção específica do complexo de quercetina com cloreto de alumínio (500)

5.3 Preparação e análise tecnológica das soluções extrativas

5.3.1 Plano de experimentação

Para o planejamento dos experimentos e avaliação dos resultados, foram empregados modelos matemáticos denominados planos fatoriais (MORGAN, 1995; BARROS NETO, SCARMINIO e BRUNS, 1996). A escolha do campo de experimentação do delineamento fatorial baseou-se em trabalhos anteriores (SONAGLIO *et al.*, 1998; ZÉTOLA, 2000).

Na preparação de soluções extrativas por percolação empregou-se o plano de experimentação denominado “superfície de resposta” composta por um plano fatorial 2^2 e pela repetição da combinação do nível central dos fatores estudados. Os fatores escolhidos para avaliação foram o teor alcoólico da solução extrativa (A) nos níveis de 70, 80 e 90%, e a velocidade de fluxo do percolador (B), variando de 0,75, 1,50 e 2,50 mL/min, como mostrado na tabela II-1.

TABELA II-1 – Plano de experiência para a preparação e pré-otimização de soluções extrativas obtidas por percolação

| Nível | Fator A (teor alcoólico - %) | Fator B (velocidade de fluxo – mL/min) |
|-------|---------------------------------|---|
| -1 | 70 | 0,75 |
| 0 | 80 | 1,50 |
| 1 | 90 | 2,50 |

A combinação dos diferentes experimentos foi realizada através de uma matriz, denominada *matriz experimental*. Cada linha identifica um experimento (números 1, 2, 3, ...) e cada experimento fornece um resultado denominado *resposta* (R). A tabela II-2 mostra a matriz experimental resultante do plano de experiência descrito acima.

Os experimentos foram realizados em triplicata.

TABELA II-2 – Matriz experimental 1

| Experimento n° | Fator A | Fator B | Respostas |
|----------------|---------|---------|----------------|
| 1 | -1 | -1 | R ₁ |
| 2 | 1 | -1 | R ₂ |
| 3 | -1 | 1 | R ₃ |
| 4 | 1 | 1 | R ₄ |
| 5 | 0 | 0 | R ₅ |
| 6 | 0 | 0 | R ₆ |
| 7 | 0 | 0 | R ₇ |

O gráfico da figura II-2 representa o planejamento experimental com dois fatores em dois níveis e um ponto central.

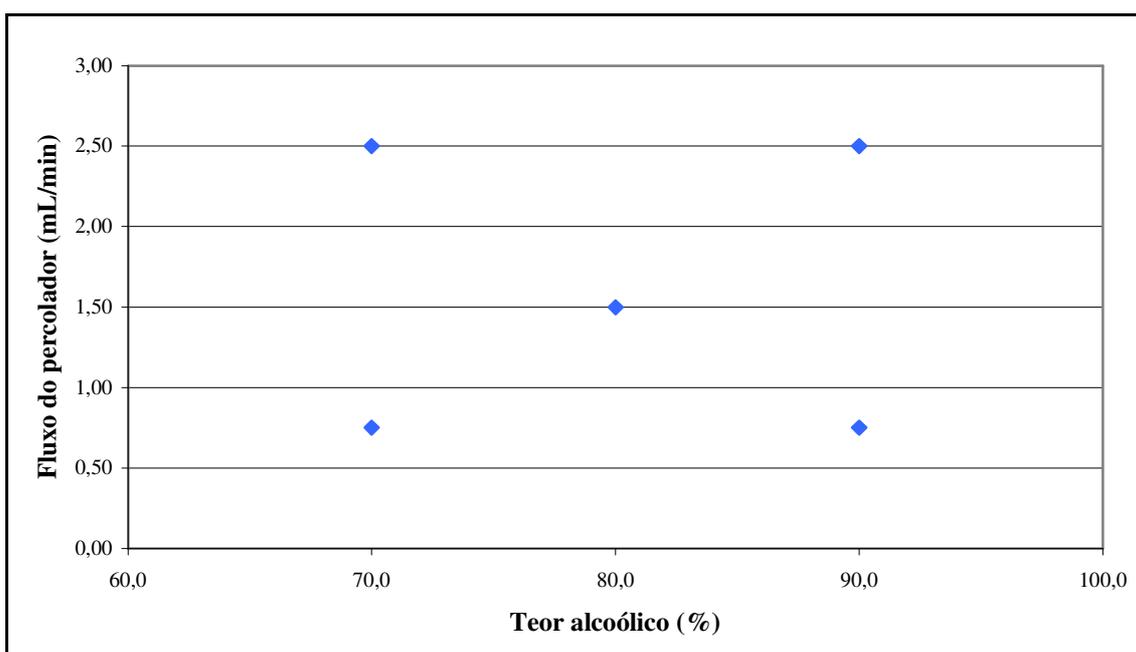


Figura II-2 – Gráfico do plano fatorial 2^2 com um ponto central

A partir dos resultados obtidos neste planejamento, um novo delineamento experimental foi elaborado para comparar os métodos de extração maceração (C) e percolação (D), nos níveis de 70, 80 e 90% de teor alcoólico, como mostra a tabela II-3.

TABELA II-3 – Plano de experiência para a preparação e comparação de soluções extrativas obtidas por maceração e percolação

| Nível | Fator C (teor alcoólico - %) | Fator D (método de extração) |
|-------|---------------------------------|---------------------------------|
| -1 | 70 | maceração |
| 0 | 80 | percolação |
| 1 | 90 | |

A combinação das variáveis na matriz experimental 2 (tabela II-4), com o emprego dos fatores C e D em seus respectivos níveis, resultou num delineamento 2×3 , com 6 experimentos diferentes entre si. Os 3 experimentos correspondentes ao nível 0 do fator D foram selecionados a partir dos resultados da matriz experimental 1 (tabela II-2), levando-se em conta os experimentos em que o fator B foi mais favorável tecnologicamente.

Os experimentos foram realizados em triplicata.

TABELA II-4 – Matriz experimental 2

| Experimento n° | Fator C | Fator D | Respostas |
|----------------|---------|---------|----------------|
| 1 | -1 | -1 | R ₁ |
| 2 | 0 | -1 | R ₂ |
| 3 | 1 | -1 | R ₃ |
| 4 | -1 | 0 | R ₄ |
| 5 | 0 | 0 | R ₅ |
| 6 | 1 | 0 | R ₆ |

5.3.2 Preparação das soluções extrativas

5.3.2.1 Soluções extrativas obtidas por percolação

Pesaram-se exatamente cerca de 10,0 g de droga moída que foi misturada com 5 mL do líquido extrator. A mistura foi deixada em repouso, em um sistema fechado, ao abrigo da luz, durante 4 horas.

Após este período, empacotou-se a mistura no percolador, tendo-se o cuidado para que a coluna de droga tivesse uma altura uniforme. Um disco de papel filtro foi colocado na porção inferior do percolador (sob a droga) e outro na parte superior (sobre a coluna formada pela droga). Então, verteu-se cuidadosamente 100 mL do líquido extrator sobre a coluna de droga. Uma camada de aproximadamente 1 cm do líquido extrator cobriu a coluna. Deixou-se a mistura em maceração por 24 horas.

Procedeu-se a percolação no fluxo apropriado (conforme plano experimental no item 5.3.1), recolhendo-se a solução extrativa. Continuamente adicionaram-se mais 100 mL do líquido extrator, deixando-se escoar completamente.

A solução extrativa recolhida foi filtrada. O marco foi prensado e lavado com o líquido extrator correspondente. A solução resultante foi filtrada e usada para completar o volume da solução extrativa a 200 mL para obter uma proporção droga:solvente 1:20 (p/V). A solução extrativa foi acondicionada em frasco âmbar e armazenada em geladeira.

5.3.2.2 Soluções extrativas obtidas por maceração

Pesaram-se exatamente cerca de 10,0 g da droga moída, adicionaram-se 200 mL de líquido extrator e agitou-se a mistura. Deixou-se em maceração por 4 dias, ao abrigo da luz, sob agitação periódica. A mistura foi filtrada, o marco prensado e lavado com o líquido extrator. A solução resultante foi filtrada e utilizada para completar o volume da solução extrativa a 200 mL para obter uma proporção droga:solvente 1:20 (p/V). A solução extrativa foi armazenada nas mesmas condições dos percolados.

5.3.3 Caracterização das soluções extrativas

5.3.3.1 Determinação do teor de resíduo seco (HARTKE e MUTSCHELER, 1987)

Pesaram-se, em um pesa-filtro previamente tarado, exatamente cerca de 20,0 g da solução extrativa e evaporou-se em banho de água, sob agitação periódica. Após evaporação, colocou-se em estufa a 100-105°C por 2 horas, deixou-se resfriar em dessecador, e pesou-se.

O resultado foi calculado em relação a 100 g de solução extrativa (% p/p) pela média de 3 determinações.

5.3.3.2 Determinação do teor de flavonóides totais

O teor de flavonóides totais nas soluções extrativas foi determinada empregando-se a metodologia descrita para a droga moída, utilizando-se diferente fator de diluição.

Pesou-se exatamente uma determinada massa da solução extrativa e transferiu-se para um balão de fundo redondo. O álcool foi eliminado em

evaporador rotatório. Ao resíduo aquoso, adicionou-se 1 mL de solução de hexametilenotetramina a 0,5% (p/p), 20 mL de acetona R e 2 mL de ácido clorídrico R. Submeteu-se a mistura a refluxo em banho de água por 30 min, seguido por seu resfriamento e filtração.

O filtrado foi então vertido para um balão volumétrico de 50 mL, cujo volume foi completado com acetona (A). Na seqüência, 20 mL da solução A, adicionados de 20 mL de água destilada, foram extraídos com 15 mL de acetato de etila em um funil de separação. A extração foi realizada 3 vezes com alíquotas de 10 mL de acetato de etila.

As frações resultantes foram reunidas e lavadas com 2 porções de 50 mL água destilada. A fração acetato de etila lavada foi transferida para um balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com acetato de etila (solução mãe – SM).

Transferiu-se uma alíquota de 10 mL da SM para um balão volumétrico de 25 mL, adicionou-se 1 mL de solução alcoólica de cloreto de alumínio 0,5%. O volume foi completado com solução metanólica de ácido acético (solução análise – SA). Em um balão de 25 mL, 10 mL de SM foram completados com solução metanólica de ácido acético (solução controle – SC). Decorridos 30 min, a extinção de SA foi medida, a 425 nm, contra SC.

Os resultados foram expressos em percentual ponderal da média de 3 determinações, de acordo com a equação:

$$\text{FT} = \frac{A \times fd}{m \times E_{1\text{cm}}^{1\%}} \quad (3)$$

onde:

FT = concentração de flavonóides totais (% , p/p);

A = absorvância medida na amostra;

m = massa de amostra (g);

fd = fator de diluição (312,5);

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = coeficiente de absorção específica do complexo de quercetina com cloreto de alumínio (500).

5.4 Monitoramento farmacológico

O acompanhamento farmacológico para as diferentes soluções extrativas foi realizado através da avaliação da atividade sobre o SNC, cujos ensaios encontram-se descritos no capítulo IV.

5.5 Análise estatística

Calcularam-se, para os ensaios semiquantitativos e quantitativos, realizados em triplicata, as médias, desvios padrões e coeficientes de variação percentual.

Na metodologia de superfície de resposta, utilizou-se análise de regressão como descrito por Barros Neto, Scarminio e Bruns (1996).

Para a comparação de mais de 2 tratamentos empregou-se análise de variância (ANOVA), com os teste de Tukey para comparação de médias quando necessário.

Os gráficos foram gerados na planilha eletrônica Microsoft Excel 2000®.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desses ensaios fornecem subsídios para que, por comparação direta, seja possível avaliar soluções extrativas preparadas em condições semelhantes. A reprodução dos resultados para um novo extrato permite inferir que o processo de transformação exercido sobre a planta não está alterando suas características. O desvio dos resultados esperados poderia ser causado pela influência de fatores tais como época da coleta, aspecto geral do farmacógeno na época de coleta, horário, condição do tempo (SONAGLIO *et al.*, 1998), dificultando estudos comparativos e de otimização tecnológica. Assim, essas variáveis foram eliminadas do plano experimental pela utilização de uma única amostra para todos os experimentos.

6.1 Caracterização e controle da matéria-prima vegetal

6.1.1 Coleta e identificação botânica

A investigação científica de plantas medicinais inicia com a correta identificação da espécie e coleta da planta, que servirá como matéria-prima objeto do estudo. As plantas estudadas provêm principalmente de prospecção vegetal. Esta prática apresenta algumas limitações: 1) a quantidade do material disponível pode ser insuficiente em relação à demanda exigida pelas análises científicas, principalmente na pesquisa de produtos naturais, que caracteristicamente possui abordagens bastante diversificadas, exigindo quantidade considerável de matéria-prima; 2) a qualidade da matéria-prima analisada, no que tange a autenticidade e pureza do material, ou em relação às variações botânicas e químicas inerentes que podem dificultar a reprodutibilidade dos resultados e a padronização das etapas de obtenção de um fitoterápico; 3) o

comprometimento ecológico que esta prática pode ocasionar, principalmente se não houver estudos para a autosustentabilidade do manejo dos recursos naturais.

As folhas de *L. alba* utilizadas como matéria-prima neste trabalho são fornecidas a partir de uma área cultivada pelo médico Cezar Cemionato, na Costa da Lagoa, próximo ao Posto de Saúde local; as folhas também são utilizadas pela comunidade local na preparação de chás. A coleta foi realizada na manhã do dia 27 de maio de 2000. As condições climáticas consistiam em dia aberto, com temperatura amena.

Esta mesma área forneceu matéria-prima para trabalhos anteriores (desde 1995) sobre aspectos botânicos, fitoquímicos, tecnológicos e farmacológicos de *L. alba*, realizados pelo mesmo grupo (SILVA e FARIAS, 1997; BETTEGA *et al.*, 1998; SOARES *et al.*, 1998; SONAGLIO *et al.*, 1998; BETTEGA *et al.*, 2000). O cultivo do material vegetal propiciou maior segurança no fornecimento da matéria-prima, além de ter colaborado com a conservação da diversidade biológica.

Uma exsicata de *L. alba*, coletada na Costa da Lagoa, é apresentada na figura II-3.

Figura II-3 – Exsicata da espécie *L. alba* coletada na Costa da Lagoa em Florianópolis

6.1.2 Beneficiamento e armazenagem

A secagem da matéria-prima em temperaturas relativamente baixas considerou a estabilidade térmica dos constituintes químicos presentes. Devido a presença de grande quantidade de flores nos ramos, as folhas foram cuidadosamente selecionadas entre o material coletado. Obtiveram-se 1317,7 g de folhas secas.

6.1.3 Determinação da perda por dessecação (HARTKE e MUTSCHELER, 1987)

A maioria das enzimas presentes nas células vegetais precisam de água para agir. O excesso de água favorece ainda a proliferação microbiana, acelerando o processo de deterioração da matéria-prima (ZHI-CEN, 1980; FARIAS, 2000). A secagem do material vegetal coletado diminui drasticamente o conteúdo de água, aumenta a estabilidade da droga e permite sua armazenagem por longos períodos (LIST e SCHMIDT, 1989).

A determinação do conteúdo de água constitui um quesito farmacopéico para o controle de qualidade de drogas vegetais. A Farmacopéia Brasileira preconiza, entre outros, a realização da perda por dessecação, método gravimétrico de fácil exequibilidade, que determina o percentual de perda de material volátil após dessecação (FARIAS, 2000).

As folhas frescas de *L. alba* apresentaram perda por dessecação em torno de 70 %. Após o procedimento de secagem a perda média ficou dentro da faixa limite preconizada pela Farmacopéia Brasileira que vai de 8 a 14% (FARMACOPÉIA, 1988). Na tabela II-5 estão descritos os resultados de perda por dessecação para as folhas de *L. alba* em função do tempo decorrido após a coleta no material, durante o procedimento de secagem. A definição de especificações referentes a este parâmetro apresenta relevância no

estabelecimento de critérios para o controle de qualidade de *L. alba*, perspectivamente, ao ser empregada como matéria-prima na produção de fitomedicamentos.

TABELA II-5 - Perda por dessecação das folhas de *L. alba* em função do tempo pós-coleta e do beneficiamento

| Material | Tempo pós-coleta (dias) | Perda por dessecação (% p/p) |
|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Folhas frescas | 0 | 72,10 ± 0,51 (0,71) |
| Folhas secas rasuradas | 3 | 14,64 ± 0,21 (1,45) |
| Folhas secas moídas | 5 | 11,02 ± 0,31 (2,78) |

Média ± s (CV %; n=3);

A figura II-4 apresenta o gráfico da perda por dessecação do material vegetal coletado em uma perspectiva cronológica do processo de secagem, beneficiamento e armazenamento. Pode-se observar que o processo de secagem promove a perda de 61,08% da massa do material vegetal, principalmente entre seu conteúdo de água e óleo volátil. Os dados de controle do teor de umidade residual corroboram as informações relatadas por Zétola (2000); o material vegetal empregado nos dois trabalhos possuem a mesma origem. A fixação desta variável, reduzindo a influência dos aspectos agronômicos sobre o material vegetal analisado, permite inferir comparações dos resultados obtidos.

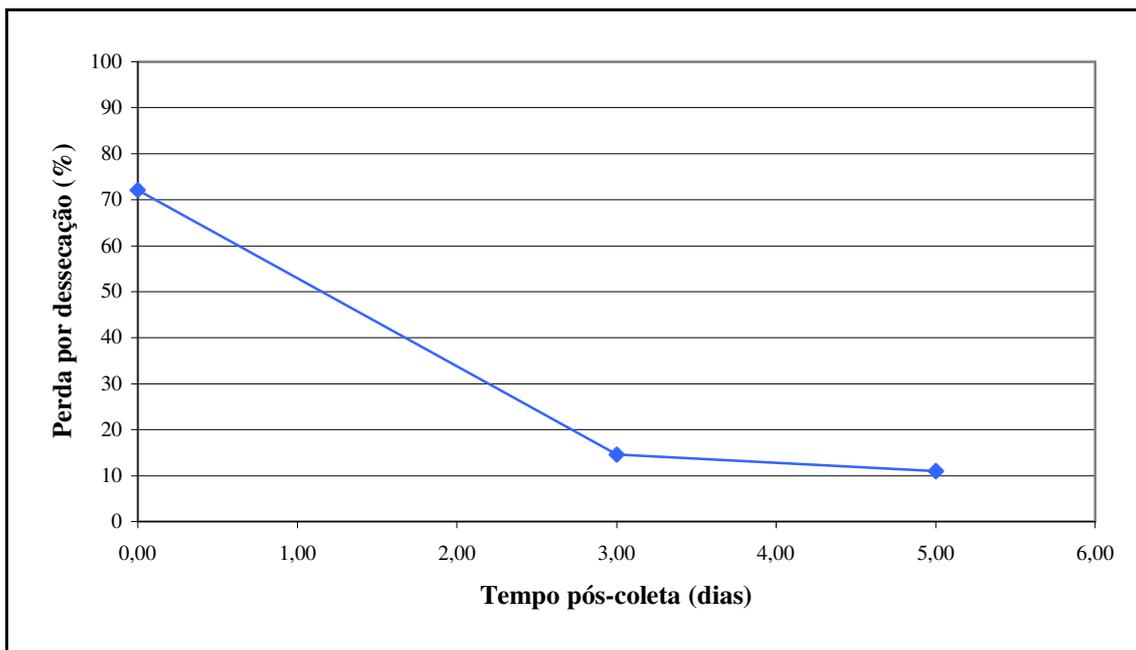


Figura II-4 – Perda por dessecação em função do tempo pós-coleta (processo de secagem) – (folhas frescas - 0 dias; folhas secas - 3 dias; folhas secas - 5 dias)

6.1.4 Determinação do perfil granulométrico

Após a secagem, a droga vegetal é submetida à cominuição, processo de transformação de importância tecnológica fundamental. O aumento da superfície de contato obtido na planta rasurada ou moída disponibiliza uma área muito maior para a interação entre o líquido extrator e as células vegetais danificadas, onde os constituintes extraíveis são expostos e difundem-se para o líquido extrator.

A tamisação analítica é usada para determinar a composição granular de um agregado (LIST e SCHIMIDT, 1989). A classificação de pós é dada por critérios farmacopéicos (SONAGLIO *et al.*, 2000). A Farmacopéia Brasileira estabelece critérios para a determinação da granulometria de pós, como recomendações das características dos tamises, procedimentos e categorias classificatórias (FARMACOPÉIA, 1988).

A cominuição e classificação de drogas têm grande importância na eficiência dos processos extrativos. Problemas como o entupimento de um

percolador ou períodos excessivamente longos de extração podem ocorrer devido a execução inadequada dessas etapas de processamento (LIST e SCHIMIDT, 1989).

A tabela II-6 apresenta a distribuição granulométrica das folhas de *L. alba*, secas em estufa de ar circulante e cominuidas em aparelho liquidificador. Não foram encontradas informações na literatura sobre a determinação destes parâmetros para esta espécie.

TABELA II-6 – Análise granulométrica por tamisação das folhas cominuidas de *L. alba*

| CG (mm) | Δm (mm) | \overline{DG} (mm) | FR (%) | FRA (%) | FP (%) |
|-------------|-----------------|----------------------|--------|---------|--------|
| > 5,00 | – | – | 2,88 | 2,88 | 97,12 |
| 5,00 • 2,00 | 3,00 | 3,50 | 10,56 | 13,45 | 86,55 |
| 2,00 • 0,84 | 1,16 | 1,42 | 54,91 | 68,42 | 31,58 |
| 0,84 • 0,59 | 0,25 | 0,72 | 14,63 | 83,07 | 16,93 |
| 0,59 • 0,42 | 0,17 | 0,50 | 7,32 | 90,40 | 9,60 |
| coletor | < 0,42 | 0,21 | 9,59 | 100,00 | 0 |

A figura II-5 apresenta a distribuição granulométrica (fração retida (FR) *versus* diâmetro das malhas dos tamises (CG)). O perfil gráfico pode ser classificado como assimétrico à direita ($Dt > 0$) e leptocúrtico, que indicam a presença de valores extremos (“outliers”) influenciando a média (a pequena frequência relativa encontrada para a malha com CG > 5,00 mm) e uma maior concentração de valores em torno da média e nas caudas. A assimetria pode ser devida ao intervalo de diâmetro da malha dos tamises relativamente grande entre os tamises com maior CG.

As características estatísticas encontradas possuem significado tecnológico limitado. A distribuição granulométrica da droga cominuida apresenta homogeneidade satisfatória para o processamento tecnológico subsequente, denotado pelos resultados da caracterização das soluções extrativas preparadas com a matéria-prima aqui analisada. Embora a avaliação prévia de que a granulometria não está entre os fatores que influenciam no processo extrativo por maceração (SOARES *et al.*, 1998), o tamanho das partículas pode influenciar consideravelmente outros processos extrativos, tais como a percolação.

Assim, a preocupação com a determinação dos parâmetros de distribuição granulométrica fica centrada nos aspectos técnicos dos procedimentos de extração. Por exemplo, pós excessivamente finos podem diminuir a eficiência de extração por percolação pela compactação da droga no percolador (LIST e SCHIMIDT, 1989; SONAGLIO, 2000).

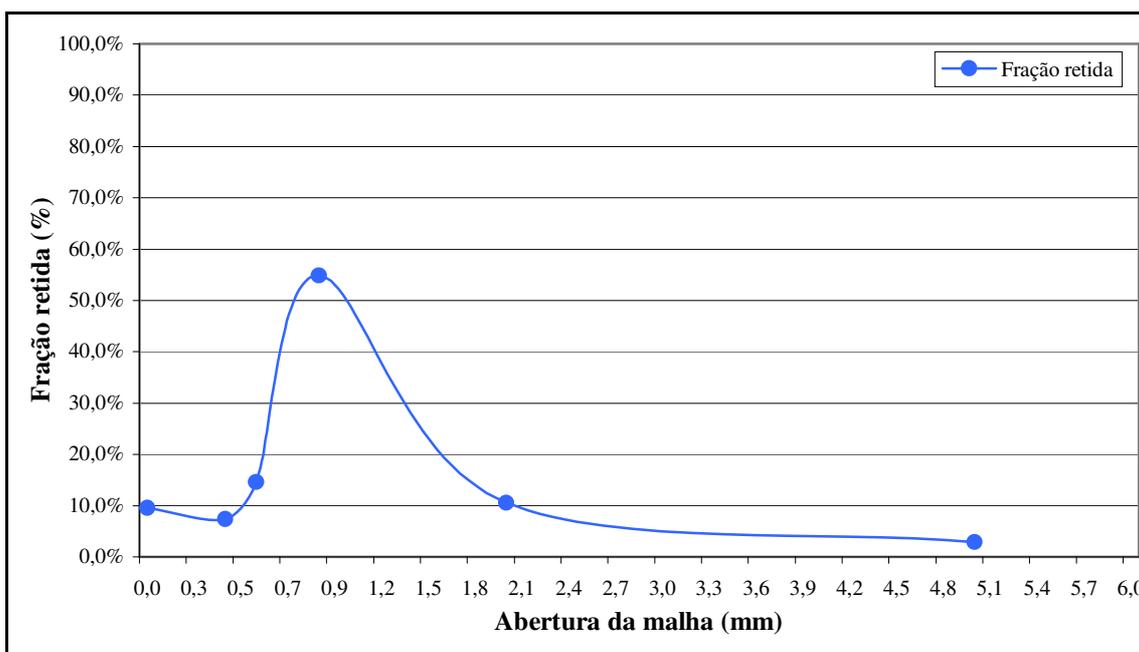


Figura II-5 - Curva da fração retida da distribuição granulométrica das folhas cominuídas de *L. alba*

A figura II-6 mostra as curvas de retenção e passagem acumulada da droga tamisada. Determinou-se, pela projeção sobre o eixo x do ponto de intersecção das curvas, que o valor do diâmetro médio das partículas é de 1,35 mm.

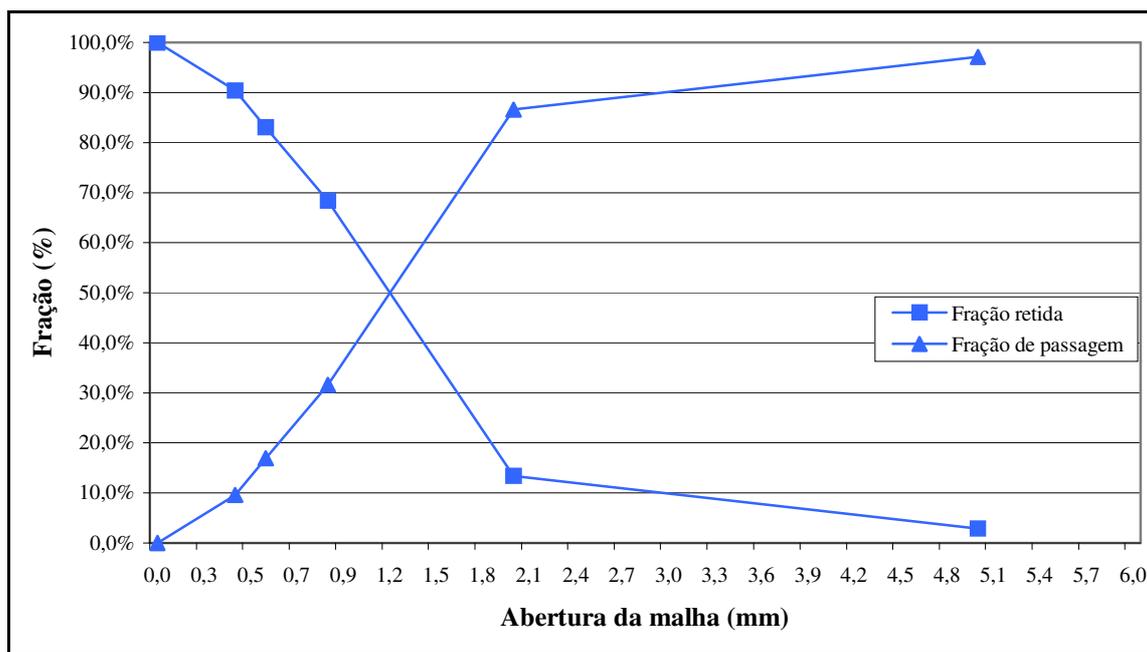


Figura II-6 – Curvas de retenção e passagem acumulada após tamisação das folhas de *L. alba*

6.1.5 Determinação do teor de óleo volátil (FARMACOPÉIA, 1988)

A quantificação do teor mínimo de óleos voláteis para drogas vegetais constitui um critério farmacopéico (SIMÕES e SPITZER, 2000).

A grande maioria da literatura científica escrita sobre *L. alba*, principalmente aquelas sobre a composição química e atividade biológica, tem como objeto de estudo o óleo volátil.

A determinação do conteúdo de óleo volátil das folhas frescas de *L. alba* foi realizado pelo processo de destilação por arraste de vapor d'água (aparelho de Clevenger modificado), fundamentado na tensão de vapor mais elevada do óleo em relação a água. Este método é preconizado principalmente na extração de óleo de plantas frescas (FARMACOPÉIA, 1988; SIMÕES e SPITZER, 2000). O rendimento obtido foi de $0,33\% \pm 0,05$ (V/p) (CV=13,90%; n=3). Este rendimento encontra-se dentro da faixa dos valores já relatados na literatura para a espécie *L. alba*, os quais variam de 0,24 a 1,58% (ver capítulo III).

6.1.6 Determinação do teor de cinzas sulfatadas (DAB 10)

Com este ensaio pode-se determinar o teor de constituintes ou impurezas inorgânicas contidos em substâncias orgânicas, em misturas e substâncias orgânicas termolábeis (FARMACOPÉIA, 1988). O tratamento da amostra com ácido sulfúrico aumenta a reprodutibilidade da metodologia de determinação de cinzas, e em geral é mais indicada sua utilização para drogas vegetais (FARIAS, 2000)

O teor de cinzas sulfatadas obtido para as folhas secas de *L. alba* foi de 11,40% ± 0,24 (CV=2,1%; p/p).

6.1.7 Determinação do teor de extrativos (BUNDESVEREINIGUNG, 1986a)

O teor de extrativos obtido para as folhas secas de *L. alba* foi de 19,85% ± 1,85 (9,32%; p/p).

O resultado obtido foi inferior aos encontrados anteriormente por Bettega *et al.* (1998), o qual foi de 22,38 %. Zétola (2000) obteve um valor maior (25,38 %), considerando a perda por dessecação no cálculo final.

6.1.8 Determinação do teor de flavonóides totais (BUNDESVEREINIGUNG, 1986b)

O teor de flavonóides totais obtido para as folhas secas de *L. alba* foi de 0,8677% ± 0,087 (9,9%; n=3), expresso em quercetina. Este resultado foi semelhante aos encontrados por Bettega *et al.* (1998), para amostras de droga moída com granulometrias superiores a 0,59 mm.

A comparação quantitativa de flavonóides totais na matéria-prima de partida é importante, pois fornece subsídios fundamentais na garantia de

homogeneidade, e possibilita fazer inferências, tanto na análise dos processos extrativos, quanto na avaliação da atividade farmacológica.

Zétola (2000), obteve um resultado superior (1,01%), entretanto torna-se difícil realizar uma comparação neste caso porque o resultado refere-se à concentração de flavonóides totais expressa em apigenina, determinado através do método De Souza (1997) modificado.

6.2 Caracterização tecnológica das soluções extrativas

6.2.1 Determinação do resíduo seco (HARTKE e MUTSCHELER, 1987)

Os resultados para o teor de resíduo seco das soluções extrativas obtidas por percolação estão descritos na tabela II-7.

TABELA II-7 - Valores de resíduo seco para as soluções extrativas obtidas por percolação

| Velocidade de fluxo (mL/min) | Teor alcoólico (%) | | |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 70,0 | 80,0 | 90,0 |
| 0,75 | 0,9746 ± 0,005 (0,5%) | - | 0,7092 ± 0,012 (1,7%) |
| 1,50 | - | 0,9960 ± 0,014 (1,5%) | - |
| | | 0,9665 ± 0,007 (0,7%) | |
| 2,50 | 1,0193 ± 0,009 (0,8%) | 0,9065 ± 0,014 (1,6%) | - |
| | | - | |

Média (%) ± desvio padrão (CV%; n=3)

Esses resultados foram analisados empregando-se a metodologia de superfície de resposta, que é constituída pelas etapas de modelagem e deslocamento. Tais etapas são repetidas até que se atinja uma região ótima da superfície sob investigação. A modelagem pode ser realizada pelo ajuste de modelos lineares ou quadráticos a resultados de experimentos obtidos através de planejamentos fatoriais (Barros Neto, Scarminio e Bruns, 1996).

A investigação da superfície de resposta em torno dos fatores teor alcoólico e velocidade do fluxo do percolador contendo um ponto central permite varrer os três níveis dos dois fatores. Dessa forma é possível verificar se há falta de ajuste para um modelo linear.

Assim, nos cálculos a seguir, admitiu-se que a superfície de resposta na região descrita pela matriz experimental 1 (tabela II-2) é uma função linear dos fatores, sendo que pode-se obter uma estimativa da resposta pela equação 4.

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 \quad (4)$$

onde:

b_0 , b_1 e b_2 = estimativas do parâmetro do modelo;

x_1 e x_2 = variáveis codificadas (teor alcoólico e velocidade de fluxo, respectivamente);

Os resultados dos cálculos para obtenção da equação 4 para a superfície de resposta estudada estão na tabela II-8.

TABELA II-8 – Resultado do cálculo dos coeficientes da equação 4

| Parâmetros | Resultados |
|--------------------------|-----------------|
| $b_1 \pm \sqrt{\hat{v}}$ | 0,89846 ± 0,02 |
| $b_2 \pm \sqrt{\hat{v}}$ | -0,14190 ± 0,02 |
| $b_3 \pm \sqrt{\hat{v}}$ | 0,01315 ± 0,02 |

b = coeficientes da equação 4; \hat{v} = estimativa da variância;

A equação final é representada pela equação 5:

$$\hat{y} = 0,8985 - 0,1419x_1 + 0,01315x_2 \quad (5)$$

O erro relativamente pequeno encontrado indica significância para o modelo analisado. Fez-se então a ANOVA para encontrar-se o ajuste do modelo (tabela II-9).

TABELA II-9 – ANOVA para o ajuste do modelo representado pela equação 4 aos dados da tabela II-7

| | <i>gl</i> | <i>SQ</i> | <i>MQ</i> | <i>F</i> | <i>F de significação</i> |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|----------|--------------------------|
| Regressão | 2 | 0,081234 | 0,040617 | 7,356696 | 0,045689351 |
| Resíduo | 4 | 0,022084 | 0,005521 | | |
| Falta de ajuste | 2 | 0,0176 | 0,0088 | 3,911111 | |
| Erro puro | 2 | 0,0045 | 0,00225 | | |
| Total | 6 | 0,103319 | | | |

$F_{2,2, 5\%} = 19,0$

Como o valor de *F* para a falta de ajuste é estatisticamente significativo, considera-se que não há falta de ajuste no modelo e que a região da superfície de resposta estudada pode ser descrita pela equação 5.

No gráfico II-7 está representada a superfície de resposta para o teor de resíduo seco, considerando os fatores teor alcoólico e velocidade de fluxo, cujos valores foram estimados a partir da equação 5.

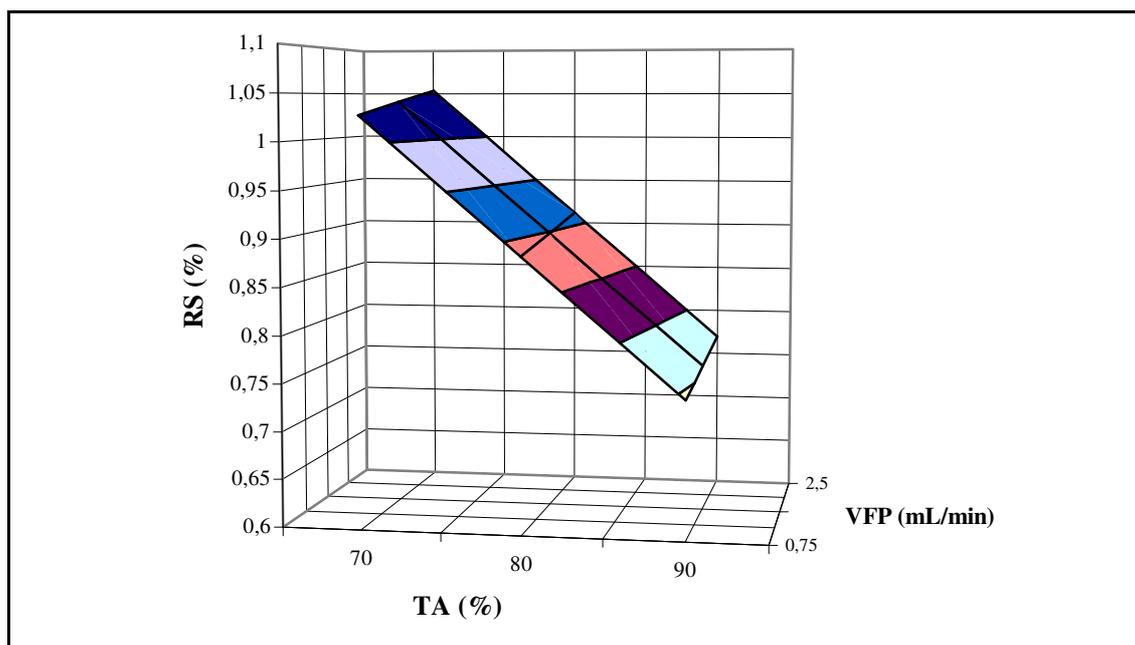


Figura II-7 - Gráfico da superfície de resposta do teor de resíduo seco, considerando os fatores teor alcoólico e velocidade de fluxo; (RS = resíduo seco; TA = teor alcoólico; VFP = velocidade de fluxo do percolador)

Com o objetivo de comparar as médias dos diferentes tratamentos para os fatores teor alcoólico e velocidade de fluxo do percolador fizeram-se a ANOVA para ambos os fatores. Os valores foram agrupados separadamente por fatores para a comparação entre as médias.

TABELA II-10 - Resíduo seco das soluções extrativas ordenadas segundo o seu teor alcoólico

| | Teor alcoólico (%) | | |
|------------------|--------------------|--------|--------|
| | 70 | 80 | 90 |
| Resíduo Seco (%) | 0,9746 | 0,996 | 0,7092 |
| | 1,0193 | 0,9665 | 0,7171 |
| | | 0,9065 | |

n= 3

Na tabela II-11 está apresentada a ANOVA para a comparação de médias citadas.

TABELA II-11 – ANOVA da comparação de médias entre os valores de resíduo seco agrupados segundo o teor alcoólico da solução extrativa correspondente

| Fonte da variação | SQ | gl | MQ | F | valor-P | F crítico |
|-------------------|----------|----|----------|----------|----------|-----------|
| Entre grupos | 0,098128 | 2 | 0,049064 | 37,81127 | 0,002524 | 6,944276 |
| Dentro dos grupos | 0,00519 | 4 | 0,001298 | | | |
| Total | 0,103319 | 6 | | | | |

$F_{2,4, 5\%}=6,94$

Com este resultado pode-se afirmar que os valores de resíduo seco encontrados para as soluções extrativas de diferentes teores alcoólicos apresentam diferenças estatisticamente significativas. Para reconhecer quais soluções extrativas apresentam diferença significativa, aplicou-se o teste de Tuckey de comparação de médias. Empregando-se um $q=5,76$, obteve-se como resultado que as soluções extrativas 70 e 80% não apresentam diferença significativa entre si, mas são estatisticamente diferentes da solução extrativa 90% quanto a resposta teor de resíduo seco.

Com a relação linear informada pelos resultados da análise da superfície de resposta e com os dados de comparação de médias para as soluções extrativas com diferentes concentrações de etanol, pôde-se verificar que a resposta resíduo

seco está inversamente relacionada ao aumento do teor alcoólico, descrevendo um comportamento geométrico plano, neste campo de experimentação.

A ANOVA (tabela II-13) realizada para o agrupamento dos percolados segundo a velocidade do fluxo do percolador (tabela II-12) resultou em ausência de significância estatística para a diferença entre as médias do teor de resíduo seco das soluções extrativas. Isto demonstra que a velocidade de fluxo não influencia significativamente o processo de extração no campo experimental estudado.

TABELA II-12 - Resíduo seco das soluções extrativas ordenadas segundo a velocidade de fluxo do percolador

| | Velocidade de fluxo | | |
|------------------|---------------------|--------|--------|
| | 0,75 | 1,5 | 2,5 |
| Resíduo Seco (%) | 0,9746 | 0,996 | 1,0193 |
| | 0,7092 | 0,9665 | 0,7171 |
| | | 0,9065 | |

n= 3

TABELA II-13 – ANOVA do teor de resíduo seco dos percolados agrupados pela velocidade de fluxo do percolador

| Fonte da variação | SQ | gl | MQ | F | valor-P | F crítico |
|-------------------|----------|----|----------|----------|----------|-----------|
| Entre grupos | 0,018277 | 2 | 0,009139 | 0,429848 | 0,677488 | 6,944276 |
| Dentro dos grupos | 0,085041 | 4 | 0,02126 | | | |
| Total | 0,103319 | 6 | | | | |

$F_{2,4, 5\%} = 6,94$

6.2.2 Determinação do teor de flavonóides totais

Os resultados para o teor de flavonóides totais das soluções extrativas obtidas por percolação e maceração estão descritos na tabela II-14.

TABELA II-14 – Teor de flavonóides totais para as soluções extrativas maceradas e percoladas (velocidade de fluxo de 2,5 mL/min) nos teores alcoólicos de 70 e 90%

| Processo extrativo | Teor alcoólico (%) | |
|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| | 70,0 | 90,0 |
| Percolação | 0,0756 ± 0,002 (CV=2,9) | 0,1469 ± 0,010 (CV=7,2) |
| Maceração | 0,0920 ± 0,025 (CV=27,6) | 0,1314 ± 0,007 (CV=5,6) |

Média (%) ± desvio padrão (CV%; n=3)

Na análise dos resultados utilizou-se a ANOVA para realizar comparação estatística entre os teores de flavonóides totais obtidos para os diferentes teores alcoólicos e para os dois processos extrativos empregados. A tabela II-15 apresenta o teor de flavonóides totais das soluções extrativas maceradas e percoladas (velocidade de fluxo do percolador = 2,5 mL/min) segundo os tratamentos empregados.

TABELA II-15 – Teor de flavonóides totais das soluções extrativas agrupados segundo os tratamentos

| | Tratamentos | | | |
|--------------------------------|-------------|----------|----------|----------|
| | P70 | M70 | P90 | M90 |
| Teor de flavonóides totais (%) | 0,072945 | 0,128399 | 0,145307 | 0,143359 |
| | 0,077324 | 0,07953 | 0,164472 | 0,131358 |
| | 0,075602 | 0,092006 | 0,146876 | 0,130103 |

n=3

A tabela II-16 apresenta a ANOVA para os dados da tabela II-15.

TABELA II-16 - ANOVA da comparação entre os tratamentos das soluções extrativas conforme a tabela II-15

| Fonte da variação | SQ | gl | MQ | F | valor-P | F crítico |
|-------------------|----------|----|----------|----------|----------|-----------|
| Linhas | 0,000294 | 2 | 0,000147 | 0,657478 | 0,551847 | 5,143249 |
| Colunas | 0,010752 | 3 | 0,003584 | 16,05637 | 0,002846 | 4,757055 |
| Erro | 0,001339 | 6 | 0,000223 | | | |
| Total | 0,012384 | 11 | | | | |

F_{3,6, 5%} = 4,75

A comparação entre os teores de flavonóides totais das soluções extrativas obtidas por percolação e maceração, expressos em quercetina, mostra diferença estatisticamente significativa entre as concentrações etanólicas de 70 e 90% (t = -5,59; t crítico = 1,81; α=0,05). Essa diferença alcança valores duas vezes maiores na extração por percolação, quando a concentração etanólica passa de 70 para 90%.

Os valores obtidos em trabalhos anteriores (BETTEGA, 1998), nas mesmas condições de extração por maceração (4 dias), com líquido extrator constituído de 80% de etanol foram de 0,038 e 0,042%, inferiores portanto a qualquer valor encontrado no presente estudo. Segundo a autora, existe uma relação linear entre o teor alcoólico e o teor de flavonóides totais, sugerindo que os valores de teor de flavonóides totais das soluções extrativas a 80%, embora não determinados, seriam superiores aos valores obtidos para os macerados a 70% de etanol.

Tendo a matéria-prima de partida o mesmo teor de flavonóides totais nos dois casos, era esperado encontrar-se também valores equivalentes nas soluções extrativas obtidas em condições semelhantes. Uma explicação possível é que a diferença seja devida à modificação implementada na metodologia de determinação de flavonóides totais em relação ao empregado por Bettega *et al.*, 1998. O método de doseamento utilizado neste trabalho, emprega concentração de cloreto de alumínio (agente complexante) de 0,5% (quatro vezes menor), baseando-se no estudo desenvolvido por Zétola, 2000. As diferenças encontradas podem estar relacionadas ainda, à época de coleta e ao período vegetativo da planta, sugerindo que outros compostos interferentes podem estar presentes na extração com solvente de menor polaridade. Pode-se considerar também que, o método de teor de flavonóides totais utilizado não prevê purificação prévia (ZÉTOLA, 2000) e estes interferentes poderiam alterar os resultados, principalmente tratando-se de soluções extrativas com elevado teor alcoólico. Essa constatação poderá ser confirmada através de um novo doseamento de flavonóides totais com purificação prévia da amostra. Da mesma forma, a complementação do monitoramento farmacológico poderá auxiliar na elucidação desse problema.

Os dois processos extrativos utilizados não apresentam diferença estatisticamente significativa no campo de experimentação estudado ($t = - 0,18$; t crítico = 1,81; $\alpha = 0,05$). Assim, a escolha do processo de extração vai depender dos aspectos (vantagens e desvantagens) inerentes ao processo, quando a proporção droga vegetal:líquido extrator utilizada for de 1:20 (p/V).

Zétola (2000), utilizando percolação com 80% de etanol, obteve um teor menor (0,073%) pelo método sem purificação, mesmo sendo a concentração da droga (relação droga:líquido extrator) duas vezes superior (1:10). Neste estudo, a granulometria da droga não foi considerada. Da mesma forma que para a matéria-prima, os teores de flavonóides totais das soluções extrativas determinados por Zétola (2000) foram expressos em apigenina, podendo consistir num fator responsável por esta diferença. Entretanto, o teor de flavonóides totais na droga vegetal encontrado por Zétola (2000) foi superior ao obtido no presente estudo, sugerindo haver alterações, sejam devidas ao método de doseamento empregado, sejam durante o processo extrativo. O estudo das variáveis não consideradas (tais como o mesmo método de doseamento) para permitir a comparação está em fase de realização, podendo auxiliar na conclusão das hipóteses levantadas.

Os resultados obtidos confirmam as observações de trabalhos anteriores onde o teor de resíduo seco e de flavonóides totais apresentam uma relação inversa (figura II-8).

A avaliação da atividade anticonvulsivante foi realizada preliminarmente para as soluções extrativas (maceradas e percoladas) 90%. Os resultados obtidos, com redução do tempo de duração e aumento do tempo de latência das convulsões para as doses de 200 e 400 mg/Kg, são semelhantes para as duas soluções (capítulo IV). Ensaio adicionais (com as soluções extrativas 70 e 80%) fornecerão resultados complementares para os estudos de otimização tecnológica.

O monitoramento farmacológico tem importância fundamental no desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de *L. alba*, principalmente enquanto a determinação do teor de flavonóides totais for o único ensaio de doseamento disponível para a caracterização dessas soluções. Com a definição de um marcador químico (capítulo III), o desenvolvimento de uma metodologia de doseamento deve ser acompanhado pela avaliação da atividade farmacológica, para que uma correlação entre concentração do marcador e nível de atividade seja estabelecida.

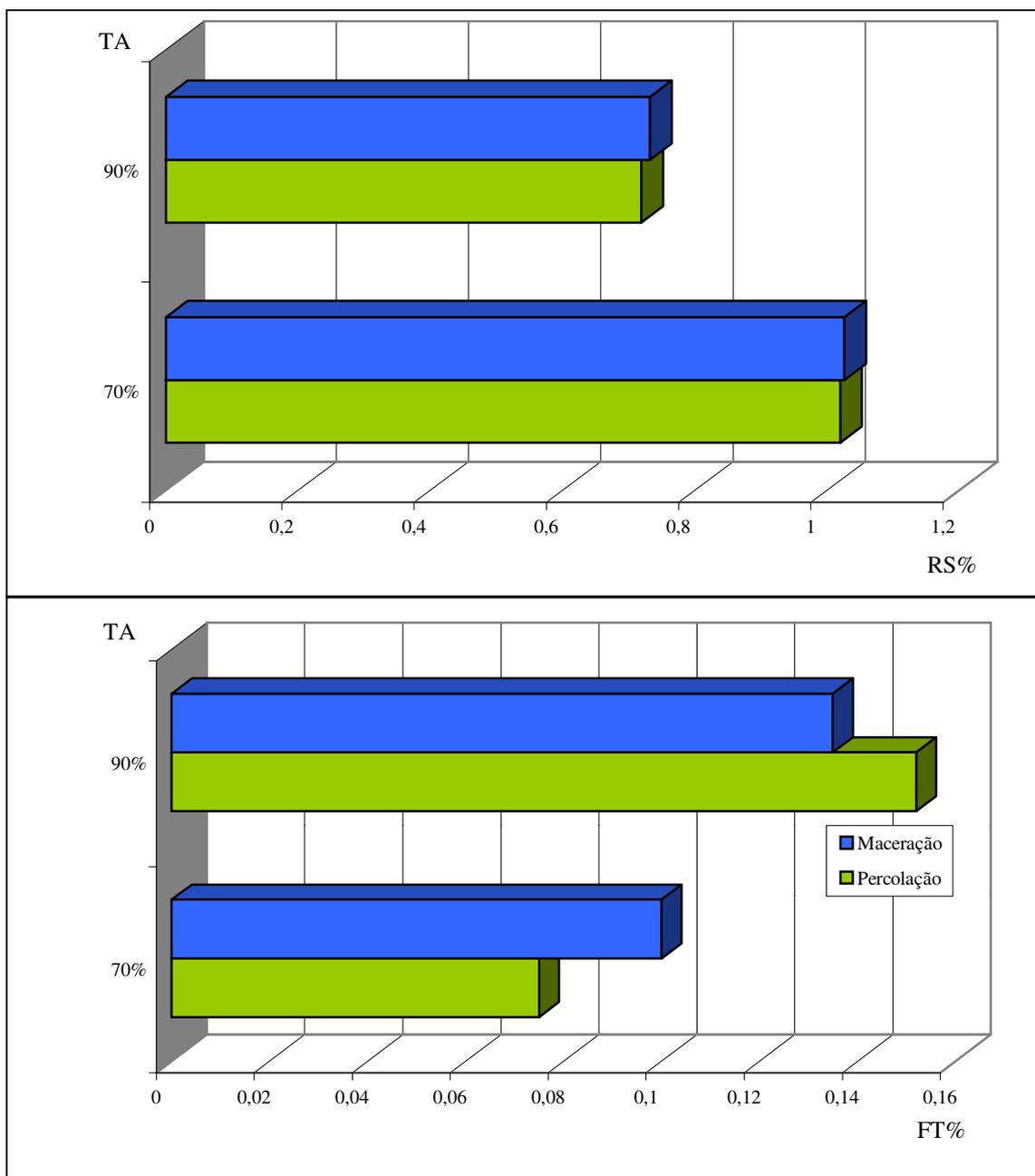


FIGURA II-8 – Comparação entre as respostas teor de resíduo seco (RS) e teor de flavonóides totais (FT) em função do teor alcoólico das soluções extrativas obtidas por percolação (velocidade de fluxo = 2,5 mL/min) e maceração (os 2 gráficos não estão em escala)

CAPÍTULO III

ANÁLISE FITOQUÍMICA DA ESPÉCIE *LIPPIA ALBA*

Neste capítulo descreve-se os dados da análise fitoquímica da solução extrativa hidroalcoólica macerada a 80% (SEM80%). De sua fração butanólica obteve-se uma subfração denominada SBN4 e outra, PPT4, para as quais a atividade anticonvulsivante foi determinada, no monitoramento farmacológico (capítulo IV). Duas frações originadas de uma coluna de Sephadex LH-20 do SBN4 (que apresentou os melhores resultados no monitoramento farmacológico) foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). A obtenção e purificação das referidas frações visaram o estabelecimento de uma substância (ou um grupo de substâncias) para servir de marcador químico em um processo de padronização de soluções extrativas de *L. alba*.

1 INTRODUÇÃO

Os estudos sobre os aspectos fitoquímicos da espécie *L. alba* referem-se, predominantemente, à composição do óleo essencial.

A composição química do óleo volátil pode apresentar variações significativas, sendo que alguns autores condicionam estas variações ao local de coleta (mesmo que a variação da distância entre os locais de coleta de uma planta seja pequena), às diferenças de latitudes e às condições do solo (CORRÊA, 1992a). Esta planta é encontrada em ecossistemas muito diferentes, nas Américas do Sul e Central, o que pode explicar a variação química dos óleos voláteis da planta, que chegam, muitas vezes a serem classificadas em diferentes quimiotipos (ZOGHBI *et al.*, 1998).

Na revisão bibliográfica não foram encontrados dados que permitam estabelecer as substâncias químicas responsáveis pela atividade sobre o SNC. Alguns estudos correlacionam esta atividade com os constituintes do óleo essencial. No presente estudo, foi realizado o fracionamento da solução extrativa que apresentou atividade farmacológica promissora, objetivando a caracterização das frações e subfrações ativas. Estes dados são imprescindíveis para a posterior identificação dos constituintes ativos, bem como para o estabelecimento de uma metodologia de doseamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste capítulo foi caracterizar quimicamente as frações e subfrações farmacologicamente ativas, a partir de uma solução extrativa hidroalcoólica macerada a 80%, visando definir uma substância ou grupo de substâncias como marcador químico para soluções extrativas de *L. alba*, através de análise fitoquímica monitorada pela avaliação da atividade anticonvulsivante.

2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver uma metodologia para análise cromatográfica das substâncias presentes na solução extrativa macerada hidroalcoólica 80% e suas frações;
- Separar e purificar frações (grupo de substâncias ou substância) partindo da solução extrativa hidroalcoólica 80%, considerando o monitoramento farmacológico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Conforme descrito anteriormente, os trabalhos fitoquímicos sobre esta espécie são predominantemente sobre a composição do óleo essencial. Outros constituintes são descritos na literatura, geralmente, em estudos de análise fitoquímica preliminar.

3.1 Óleo essencial

O teor de óleo volátil descrito na literatura varia de 0,24 a 1,58% (GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; MING *et al.*, 1992; GOMES *et al.*, 1993; MATOS, 1996; GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999). Zétola (2000) determinou para a planta seca um teor de óleo volátil inferior a 0,01% (V/p).

Estas diferenças podem ser conseqüência da variabilidade vegetal ou da metodologia empregada.

As características físico-químicas do óleo essencial descritas na literatura estão reunidas na Tabela III-1.

TABELA III-1 - Características físico-químicas do óleo essencial de *L. alba*

| DENSIDADE | ÍNDICE DE REFRAÇÃO | SOLUBILIDADE (ETANOL 80%) | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS |
|-----------|--------------------|---------------------------|--|
| 0,8931 | 1,4760 | - | MING <i>et al.</i> , 1992; GOMES <i>et al.</i> , 1993. |
| 0,9146 | 1,4889 | - | GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990. |
| - | - | 1:4 | GOMES <i>et al.</i> , 1993. |

No que se refere à composição química do óleo essencial de *L. alba*, encontra-se uma grande variabilidade. Entre os diversos autores consultados, não há correspondência, na maioria das vezes, da relação dos “componentes principais”, bem como suas quantidades. Os dados sobre os constituintes químicos do gênero *Lippia* estão descritos no capítulo I, reunidos na tabela I-2.

3.2 Outros constituintes

Em estudos de triagem fitoquímica foi detectada a presença de esteróides (AGRA e BARBOSA FILHO, 1990; CORRÊA, 1992a; MING *et al.*, 1992; GOMES *et al.*, 1993), flavonóides (AGRA e BARBOSA FILHO, 1990; GUPTA, 1995; PERU, 1995; PLAMED.exe, 1999), taninos (AGRA e BARBOSA FILHO, 1990; GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999), saponinas (GOMES, MIGUEL e MOREIRA, 1990; GOMES *et al.*, 1993; PLAMED.exe, 1999), ácidos fixos, compostos aminados, terpênicos, fenólicos e heterosídeos antociânicos (CORRÊA, 1992a; MING *et al.*, 1992; GOMES *et al.*, 1993; PLAMED.exe, 1999). Além destes, foi descrita a presença de alcalóides, iridóides (GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999) e os iridóides tevesídeo e teviridosídeo (VON POSER *et al.*, 1997).

3.3 Estudo de um marcador químico monitorado pela atividade farmacológica

O estudo fitoquímico de soluções extrativas de *L. alba* resultou no isolamento de uma substância majoritária e outras duas secundárias, caracterizadas como S1, S2 e S3, a partir da fração n-butanólica do extrato hidroalcoólico a 75% concentrado e livre de álcool. Ensaios preliminares indicaram tratar-se de substância flavonoídica, entretanto a estrutura não foi elucidada (SILVA e FARIAS, 1997).

No ensaio farmacológico, estas substâncias apresentaram atividade depressora sobre o SNC (SILVA e FARIAS, 1997).

4 MATERIAIS

4.1 Matéria-prima

- Folhas de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (folhas e flores pequenas – ver descrição botânica)

4.2 Reagentes, solventes e soluções

- Acetato de etila P.A. (Nuclear)
- acetona P.A. (Nuclear)
- acetonitrila H.P.L.C. Nuclear;
- ácido acético glacial P.A. (Sinth)
- ácido clorídrico P.A. (Biotec)
- ácido fórmico P.A. (Reagen)
- ácido sulfúrico concentrado P.A. (Cinética Química[®])
- água destilada
- álcool etílico 92,8 ° INPM (Coperalcool[®])
- álcool etílico P.A. (Nuclear)
- álcool metílico H.P.L.C. Nuclear;
- álcool metílico P.A. (Nuclear)
- álcool n-butílico P.A. (Nuclear)
- carbonato de amônio P.A.
- cloreto de alumínio puríssimo hexahidratado (Vetec)
- hexametilenotetramina puríssimo (Vetec)
- hidróxido de amônio P.A. (Merck[®])
- tolueno P.A. (Reagen)

4.3 Material para cromatografia

- Coluna CLC-ODS (M) (15 cm) (Shimadzu®)
- coluna cromatográfica de vidro 1 (84,0 cm de altura; 2,5 cm de d.i.)
- coluna prep-ODS (Shimadzu)
- cuba cromatográfica de vidro (8,5 cm de largura; 23 cm de comprimento e 23 cm de altura).
- lâmpada UV 366/254 nm (Camag)
- pistola de aquecimento (Hotstrip™)
- placas cromatográficas de gel de sílica 60 F254 sobre folha de alumínio, 20 x 20 cm (Merck)
- adsorvente para coluna Sephadex™ LH-20 (Amersham Pharmacia Biotech AB)

4.4 Equipamentos

- Aparelho de CLAE Shimadzu com microcomputador Megaware acoplado
- aparelho liquidificador (Britânia)
- balança analítica (Sartorius)
- balança de prato (Record)
- banho de água (Quimis®)
- banho de ultra-som (Metasom-14)
- cadinho de porcelana (Chiarotti)
- chapa aquecedora (Quimis®)
- dessecador de acrílico (Kartell®)
- dessecador de vidro 160 mm (Vidrolabor)
- espectrofotômetro UV/VIS Lambda 10 (Perkin-Elmer®)
- estufa de circulação de ar (Soc. Fabbe Ltda®)
- estufa termostatizada (De Leo)

- evaporador rotatório (Quimis[®])
- forno mufla
- freezer 180 Gran Luxo Cònsul
- pesa-filtros – d.i. = 5,5 cm

4.5 Software

- Microsoft[®] Excel 2000 (Microsoft Corporation)
- CLASS-VP 5.02 (Shimadzu Corporation)

5 MÉTODOS

5.1 Preparação de soluções

5.1.1 Líquido extrator

Solução hidroetanólica 80% (V/V) - SH80%: preparou-se 10000 mL de SH80% diluindo-se álcool etílico comercial 92,8° INPM em água destilada, para obter a proporção de 80:20 (etanol:água).

5.1.2 Soluções reagentes

O modo de preparo das soluções reagentes empregadas nos ensaios foi o mesmo descrito no capítulo II.

As soluções foram acondicionadas em frascos âmbar.

5.1.3 Eluentes para sistemas cromatográficos

Os eluentes foram elaborados em proporção V/V, com solvente P.A.:

- } n-butanol:etanol:água (20:5:11) - (BEW)
- } metanol:água (95:5) - MW

5.2 Processamento e caracterização do insumo vegetal

5.2.1 Coleta e identificação botânica

O matéria-prima vegetal foi coletada na Costa da Lagoa em Florianópolis, SC, no período matutino, em março de 1999. Coletaram-se ramos com folhas e flores, e algumas amostras para as exsiccatas, as quais foram depositadas no herbário da Universidade Federal de Santa Catarina, sob o código alfanumérico FLOR 31 267.

5.2.2 Beneficiamento e armazenagem

O material vegetal foi seco em estufa de ar circulante, a uma temperatura inferior a 50 °C, ao abrigo da luz. O tempo de secagem foi determinado pelo resultado do ensaio de perda por dessecação (ver Item 5.2.4.).

Depois de concluído o processo de secagem, os ramos, as folhas e as flores foram separados. Fez-se uma seleção entre as folhas e retiraram-se as danificadas.

As folhas secas selecionadas foram moídas em aparelho liquidificador e pesadas. O material vegetal pulverizado obtido foi homogeneizado em um malaxador cúbico por 15 min. A matéria-prima vegetal beneficiada foi armazenada em ambiente com temperatura e umidade controladas, ao abrigo da luz.

5.2.3 Caracterização do material vegetal

O material vegetal empregado foi caracterizado através das análises de perda por dessecação, teor de extrativos, teor de cinzas sulfatadas e teor de flavonóides totais. Para estes ensaios foram empregadas as metodologias descritas no capítulo II.

5.3 Preparação e análise fitoquímica da solução extrativa

5.3.1 Preparação da solução extrativa

Cerca de 500 g de droga moída foi adicionada de 10000 mL de líquido extrator. A mistura foi deixada em maceração por 4 dias, ao abrigo da luz, sob agitação periódica e então filtrada. O marco foi prensado e novamente filtrado, obtendo-se 8415 mL de solução extrativa.

5.3.2 Caracterização da solução extrativa

A solução extrativa foi caracterizada quanto ao teor de resíduo seco e teor de flavonóides totais. As metodologias empregadas na caracterização estão descritas no capítulo II.

5.3.3 Fracionamento da solução extrativa

A solução extrativa foi concentrada em evaporador rotatório até a completa eliminação do etanol. O resíduo aquoso foi armazenado em freezer.

Procedeu-se à partição de 500 mL do resíduo aquoso com solventes de polaridade crescente: éter de petróleo, diclorometano, acetato de etila e n-butanol, conforme o esquema mostrado na figura III-1.

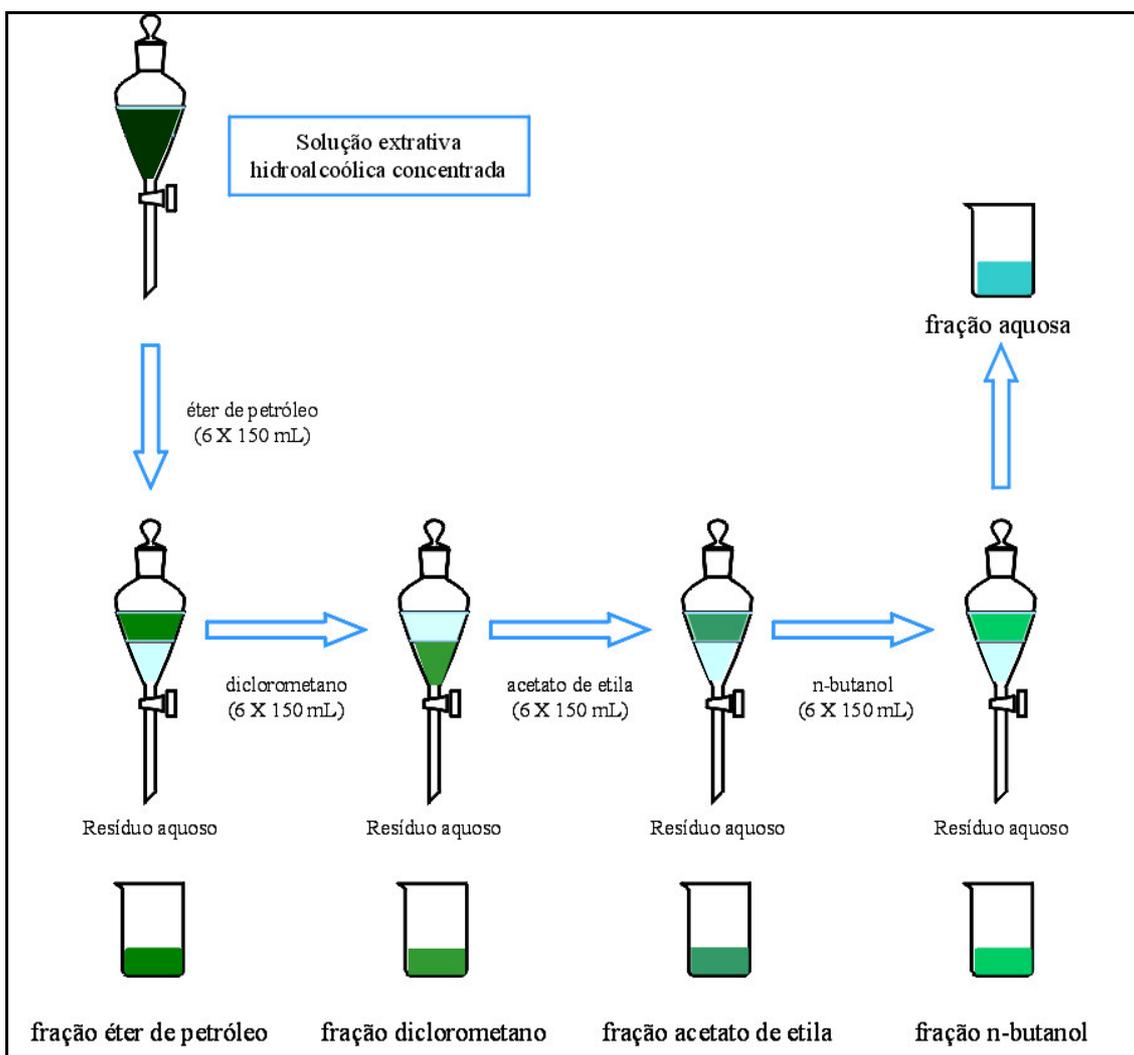


Figura III-1 - Representação esquemática da partição da solução extrativa hidroalcoólica 80% com solventes em ordem crescente de polaridade

As frações obtidas foram cromatografadas sobre gel de sílica empregando BEW, TEF e EFAW como eluentes.

A fração butanólica foi concentrada em evaporador rotatório até completa eliminação do n-butanol. Procedeu-se então à sua purificação através de precipitação fracionada e procedimentos cromatográficos.

5.3.4 Precipitação fracionada da fração n-butanol

Uma alíquota da fração butanólica foi submetida a precipitação fracionada empregando-se uma mistura de metanol e acetona, conforme o esquema representado na figura III-2.

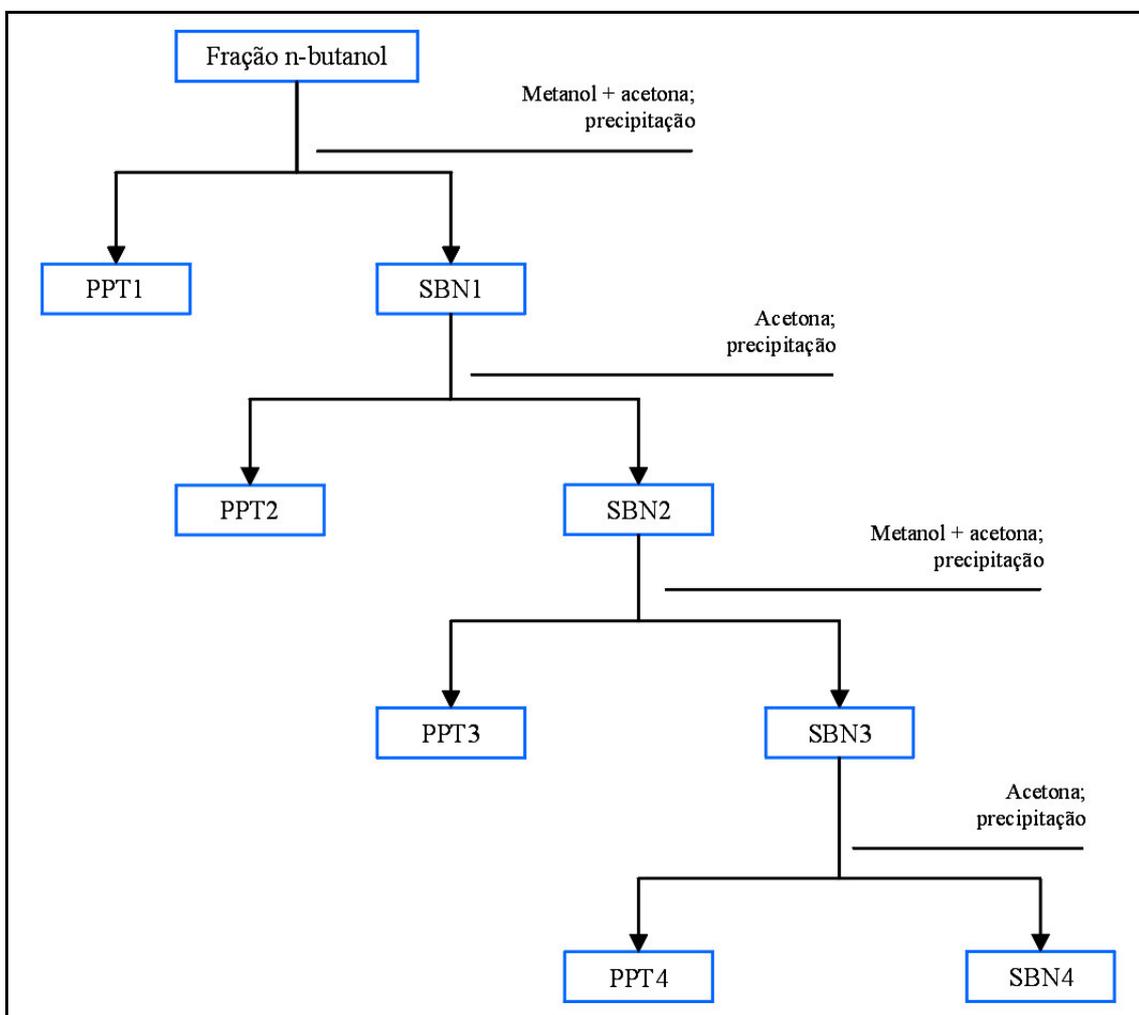


Figura III-2 - Precipitação fracionada da fração butanólica da solução extrativa hidroalcoólica de *L. alba*

As frações obtidas foram cromatografadas sobre gel de sílica utilizando BEW como eluente.

5.3.5 Fracionamento de SBN4 por cromatografia em coluna

O SBN4 foi purificado através de separação em coluna de Sephadex LH-20 utilizando-se metanol:água como eluente. O procedimento foi realizado repetidamente. As frações coletadas foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) sobre gel de sílica, empregando-se BEW como eluente. As frações cujas substâncias apresentaram equivalência de Rf e padrão de cor fluorescente semelhante foram reunidas (tabela III-2).

TABELA III-2 - Reunião das frações da coluna de Sephadex LH-20

| Coluna: | 1 | |
|------------------|--------------------------|--------|
| Fase fixa: | 35,0 g de Sephadex LH-20 | |
| Eluente: | Metanol:água 95:5 | |
| Fluxo: | 1,5 mL/min | |
| Volume coletado: | 9,0 mL | |
| SUBFRAÇÃO | CÓDIGO | VOLUME |
| 01-20 | SBN4-A | 180 mL |
| 21-28 | SBN4-B | 72 mL |
| 29-36 | SBN4-C | 72 mL |
| 37-49 | SBN4-D | 117 mL |

5.3.6 Purificação da subfração SBN4-C

A subfração reunida a partir das frações coletadas da cromatografia em coluna de Sephadex LH-20 designada SBN4-C, foi analisada em espectrofotômetro de UV, apresentando máximo de absorção em $\lambda_{\text{max}}=340$ nm (metanol). Este comprimento de onda foi usado na purificação da subfração por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) no sistema:

coluna preparativa ODS
acetonitrila:água (20:80)
fluxo de 2,0 mL/min
tempo total de eluição de 120 min
detecção UV $\lambda_{\max}=340$ nm

As substâncias separadas tiveram seus tempos de retenção registrados e foram coletadas de acordo com o tempo de retenção e nível de 70000 mV.

5.3.7 Análise da subfração SBN4-D

A subfração designada SBN4-D, foi analisada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) no sistema:

coluna analítica ODS
acetonitrila:água (24:76)
fluxo de 1,0 mL/min
tempo total de eluição de 20 min
detecção UV $\lambda_{\max}=340$ nm

5.4 Monitoramento farmacológico

A solução extrativa de partida, a fração n-butanol, subfrações precipitado e sobrenadante, e as subfrações da coluna de Sephadex[®] foram submetidas aos ensaios farmacológicos sobre o SNC, conforme descrito no capítulo IV.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Caracterização do material vegetal e da solução extrativa

Estes ensaios foram realizados com o objetivo de caracterizar a matéria-prima, bem como a solução extrativa trabalhada, visando estabelecer parâmetros de comparação com o material utilizado na preparação das soluções extrativas desenvolvidas na padronização tecnológica (capítulo II).

Os resultados de caracterização estão descritos nas tabelas III-3 e III-4.

TABELA III-3 - Caracterização físico-química da droga moída

| PARÂMETRO | | RESULTADO |
|----------------------------|-------------|--------------------------|
| Perda por dessecação | Planta seca | 11,8419 ± 0,35 (CV=3,0%) |
| | Droga moída | 9,8744 ± 0,23 (CV=2,4%) |
| Teor de extrativos | | 1,2486 ± 0,02 (CV=1,9%) |
| Cinzas sulfatadas | | 15,0918 ± 0,05 (CV=0,3%) |
| Teor de flavonóides totais | | 0,8677 ± 0,09 (CV=10,4%) |

Média (%) ± desvio padrão (CV %); n=3

Tabela III-4 - Caracterização físico-química da solução extrativa

| PARÂMETRO | RESULTADO |
|----------------------------|---------------------------|
| Resíduo seco | 1,1839 ± 0,003 (CV=0,2 %) |
| Teor de flavonóides totais | 0,0429 ± 0,003 (CV=7,00%) |

Média ± desvio padrão (CV %); n=3

6.2 Análise fitoquímica da solução extrativa

6.2.1 Fracionamento da solução extrativa

A tabela III-5 mostra a quantidade obtida no fracionamento por partição com solventes orgânicos.

Tabela III-5 - Quantidade das frações obtidas no fracionamento por partição

| FRAÇÃO | QUANTIDADE (g) |
|------------------|----------------|
| Diclorometano | 1,5959 |
| Éter de Petróleo | 0,8932 |
| Acetato de Etila | 1,5103 |
| n-Butanol | 6,6620 |

Corroborando com os dados obtidos em trabalhos anteriores (SILVA e FARIAS, 1997), a fração n-butanol apresentou atividade nos ensaios farmacológicos sobre o SNC (Capítulo IV), sendo empregada nas separações subseqüentes.

6.2.2 Precipitação fracionada da fração n-butanol

No manuseio da fração n-butanol, esta precipitou facilmente. Sendo assim, a precipitação foi forçada empregando-se misturas de metanol e acetona, conforme o esquema apresentado na figura III-2. Os rendimentos obtidos neste fracionamento são apresentados na tabela III-6.

Tabela III-6 - Quantidade das subfrações obtidas no fracionamento por precipitação

| SUBFRAÇÃO | QUANTIDADE (g) |
|-----------|----------------|
| PPT1 | 0,157 |
| SBN1 | 3,8710 |
| PPT2 | 0,111 |
| SBN2 | 3,7546 |
| PPT3 | 0,103 |
| SBN3 | 3,6504 |
| PPT4 | 0,825 |
| SBN4 | 2,7874 |

As frações PPT4 e SBN4 foram submetidas aos ensaios farmacológicos sobre o SNC (ação anticonvulsivante). A fração SBN4 foi a que apresentou os

melhores resultados, sendo submetida à purificação por cromatografia em coluna de Sephadex LH-20.

6.2.3 Fracionamento de SBN4 por cromatografia em coluna

Objetivando o isolamento dos constituintes responsáveis pela ação anticonvulsivante, a subfração SBN4 foi purificada através de coluna de Sephadex LH-20, a qual permite uma separação de acordo com o peso molecular das substâncias.

Na análise cromatográfica em camada delgada das frações, comparativamente com os resultados descritos anteriormente (SILVA e FARIAS, 1997), constatou-se que as subfrações SBN4-C e SBN4-D apresentavam manchas com características cromatográficas semelhantes aos marcadores químicos isolados por estes autores.

Ambas as subfrações foram submetidas aos ensaios farmacológicos sobre o SNC, apresentando resultados semelhantes (capítulo IV).

6.2.4 Purificação da subfração SBN4-C

A subfração SBN4-C, por apresentar maior rendimento, foi submetida à purificação por CLAE empregando coluna preparativa (figura III-3).

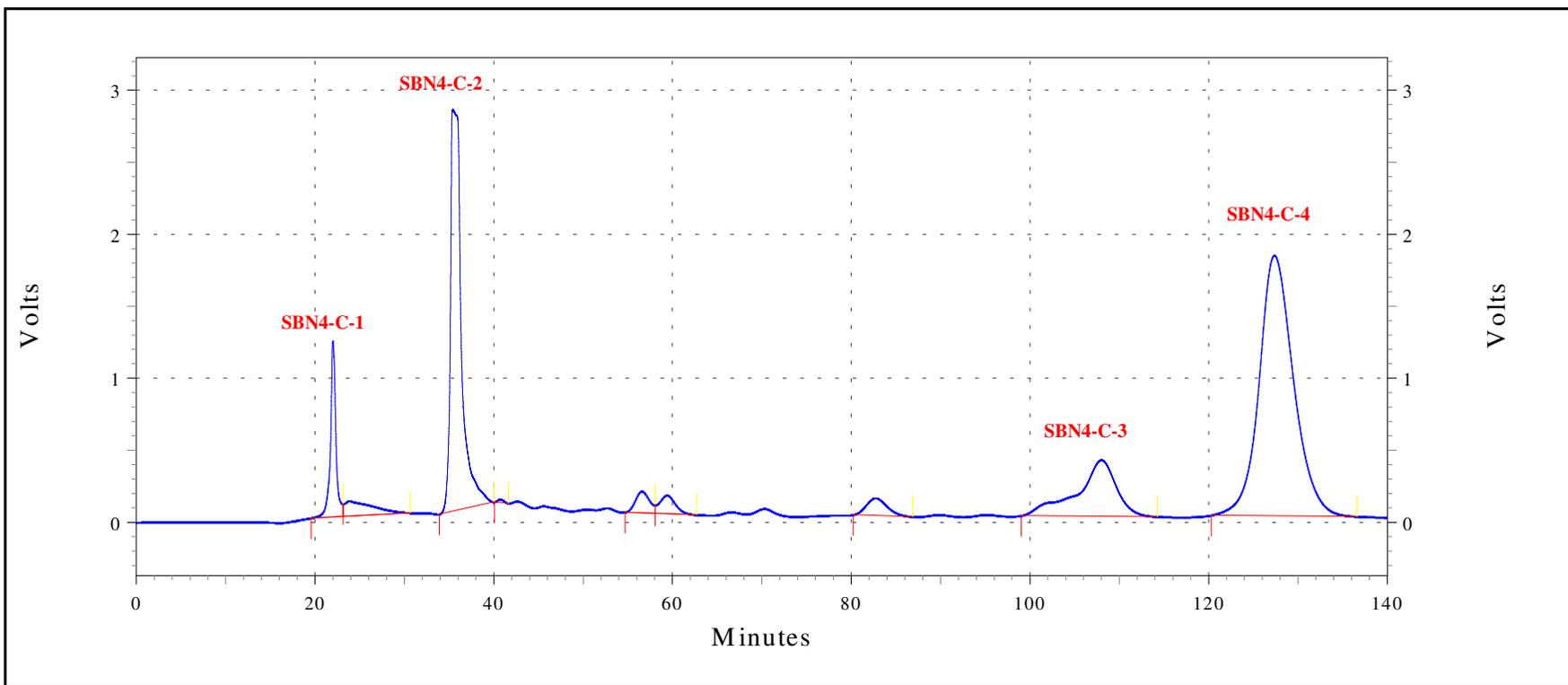


Figura III-3 – Cromatograma de CLAE de SBN4, utilizando o sistema descrito no Item 5.3.6

A tabela III-7 apresenta o tempo de retenção e o respectivo rendimento das substâncias encontradas em maior quantidade na amostra analisada.

Tabela III-7 - Tempo de retenção e rendimento da análise de SBN4-C por CLAE

| CÓDIGO | TEMPO DE RETENÇÃO (min) | % |
|----------|-------------------------|-------|
| SBN4-C-1 | 21,99 | 5,30 |
| SBN4-C-2 | 35,43 | 24,77 |
| SBN4-C-3 | 108,01 | 12,31 |
| SBN4-C-4 | 127,38 | 49,79 |

As substâncias 1, 2 e 4 foram coletadas de acordo com o tempo de retenção e nível. Empregando-se o nível de 70000 mV não foi possível obter a substância 3 em quantidade suficiente.

A análise destas substâncias por CLAE, empregando coluna analítica, bem como a análise espectroscópica para a elucidação estrutural encontra-se em andamento¹.

6.2.5 Análise da subfração SBN4-D

A subfração SBN4-D foi analisada por CLAE, empregando coluna analítica (figura III-4).

¹ O autor propõe-se, informalmente, a continuar os experimentos.

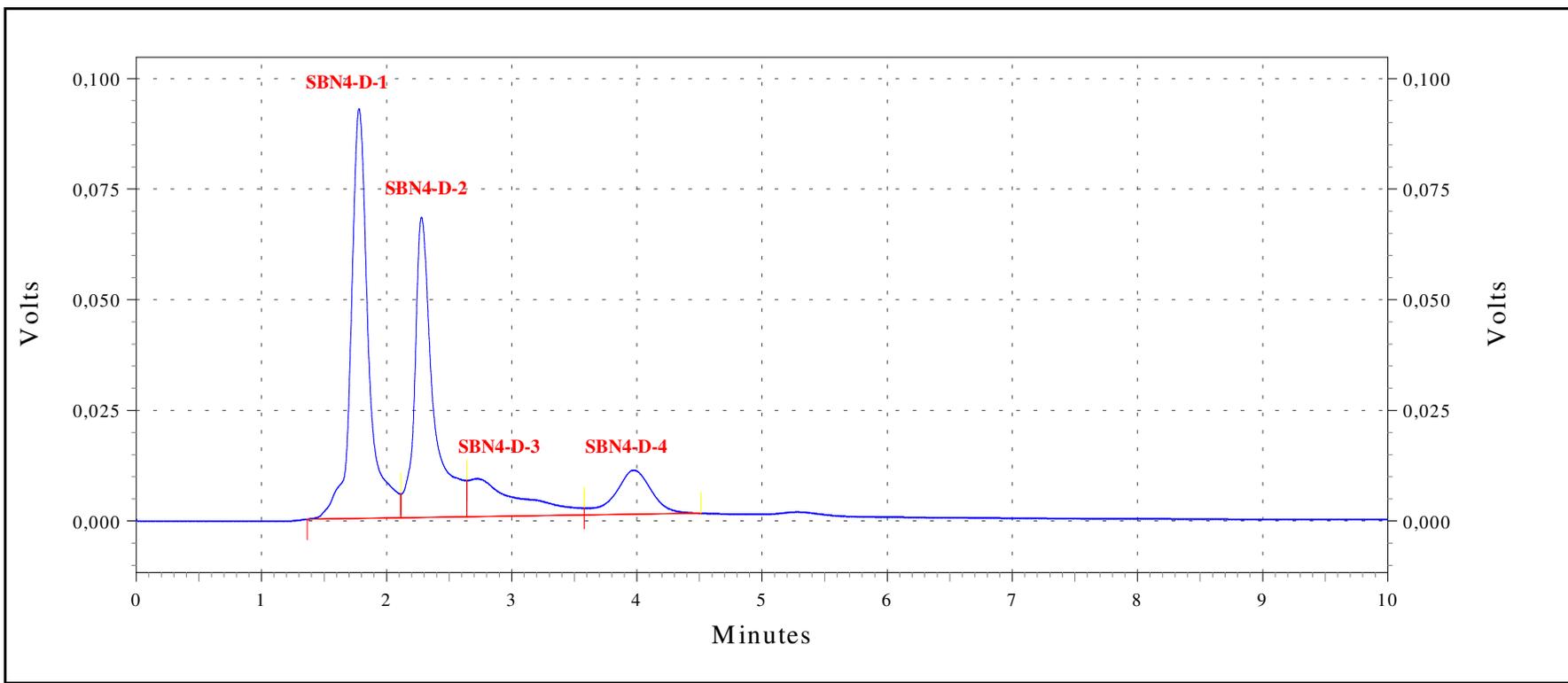


Figura III-4 – Cromatograma de CLAE da fração SBN4-D, utilizando o sistema 5.3.7

A tabela III-8 apresenta o tempo de retenção e o respectivo rendimento das substâncias encontradas em maior quantidade na amostra analisada.

Tabela III-8 - Tempo de retenção e rendimento da análise de SBN4-D por CLAE

| CÓDIGO | TEMPO DE RETENÇÃO (min) | % |
|----------|-------------------------|-------|
| SBN4-D-1 | 1,78 | 44,05 |
| SBN4-D-2 | 2,28 | 34,28 |
| SBN4-D-3 | 2,72 | 11,92 |
| SBN4-D-4 | 3,97 | 9,75 |

Estes resultados mostram tratar-se de uma fração impura, apresentando 4 constituintes principais.

Os dados obtidos até o momento corroboram os resultados anteriores, indicando que as manchas cromatográficas empregadas como marcadores químicos podem ser as substâncias ativas, contudo, a elucidação estrutural das mesmas ainda não foi possível.

CAPÍTULO IV

ATIVIDADE BIOLÓGICA DA *LIPPIA ALBA*

O presente capítulo apresenta inicialmente a revisão da literatura sobre a atividade biológica de *L. alba*. A seguir, são descritos os dados obtidos sobre a avaliação das atividades: *antimicrobiana*, de uma solução extrativa hidroalcoólica macerada (SEM) 80% e, suas frações éter de petróleo, diclorometano, acetato de etila, n-butanol, e água; *antinociceptiva*, da SEM40% e SEM80%; e *anticonvulsivante*, da SEM80%, sua fração butanólica e subfrações, e das soluções extrativas hidroalcoólicas a 90% obtidas por maceração (SEM90%) e percolação (SEP90%), para monitoramento da análise fitoquímica.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de soluções extrativas que visam a elaboração de fitoterápicos deve ser acompanhado de estudos da atividade biológica, garantindo assim, a eficácia do produto. Estes estudos podem estar baseados em dados etnofarmacológicos sobre o vegetal. No caso de *L. alba*, as folhas são freqüentemente empregadas como calmante em problemas de insônia e como auxiliar em casos de gripes e resfriados.

Os trabalhos de desenvolvimento de produtos fitoterápicos são multidisciplinares, caracterizando-se por estudos cooperativos, envolvendo grupos de pesquisa das áreas tecnológica, farmacológica e fitoquímica, entre outros. Os estudos desenvolvidos neste capítulo foram realizados com a colaboração de três grupos de pesquisa, tornando possível os trabalhos sobre a determinação da atividade biológica de preparações de *L. alba*.

A atividade antimicrobiana foi realizada por Cleidson Valgas, sob a coordenação do Prof^o. Dr. Artur Smânia (Laboratório de Produção de Antibióticos, Departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFSC). A atividade antinociceptiva foi realizada por Bianca Ramos Pezzini, sob a coordenação da Profa. Dra. Rosa Maria Ribeiro do Valle Nicolau, (Coordenadoria Especial de Farmacologia da UFSC). E a atividade anticonvulsivante foi realizada por Viviani Cardoso e Luciana Cemin, sob a coordenação da Profa. Dra. Thereza Christina M. de Lima Nogueira (Coordenadoria Especial de Farmacologia da UFSC).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Com a avaliação de alguns aspectos da atividade biológica de *L. alba*, objetivou-se prover dados de comparação relacionados ao estudo de desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas da planta, bem como monitorar a análise fitoquímica.

2.2 Objetivos específicos

- avaliação da atividade antimicrobiana de solução extrativa hidroalcoólica macerada a 80% e suas frações frente a *Staphylococcus aureus*;
- avaliação da atividade antinociceptiva de soluções extrativas hidroalcoólicas maceradas a 40 e 80%;
- avaliação da atividade anticonvulsivante da solução extrativa hidroalcoólica macerada a 80%;
- monitoramento farmacológico da análise fitoquímica, através da avaliação da atividade anticonvulsivante das frações e subfrações obtidas;
- avaliação da atividade anticonvulsivante das soluções extrativas hidroalcoólicas macerada e percolada a 90%.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Neste item são apresentados os dados encontrados na literatura referentes a atividades biológicas detectadas para a espécie *L. alba*. Frequentemente, em estudos específicos sobre atividade biológica não são apresentados os dados referentes à caracterização do extrato empregado, dificultando a comparação entre os diferentes trabalhos.

3.1 Atividade antimicrobiana e antifúngica

Existem poucos relatos na literatura quanto à atividade antimicrobiana e antifúngica de *L. alba*. Estes são atribuídos principalmente ao óleo volátil, tendo sido também encontrados alguns relatos sobre tintura e soluções extrativas hidroalcoólicas.

O óleo volátil de *L. alba* é descrito como ativo contra *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* e *Neurospora crassa*. A tintura possui atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, e o extrato hidroalcoólico das folhas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Salmonella typhi* (GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999).

Ao óleo, é atribuída também forte atividade antifúngica (ZOGHBI *et al.*, 1998). As folhas apresentam atividade contra fungos fitopatogênicos (*Dreschlera oryzae*, *Fusarium moniliforme*) e contra insetos de grãos armazenados (GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999).

3.2 Atividade farmacológica sobre o Sistema Nervoso Central (SNC)

Para a infusão aquosa das folhas são relatados estudos que não constataram atividade sedativa ou hipnótica em ratos na dose de 32 g/Kg (GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999).

No entanto, um estudo realizado em camundongos por KLÜEGER *et al.* (1997), no Departamento de Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas da UFSC, das ações farmacológicas de *L. alba* no SNC, mostrou que a infusão, o destilado e as frações aquosa e butanólica da planta, nas doses de 0,06, 0,10 e 0,30 g/Kg, pelas vias oral (v.o.) e intraperitoneal (i.p), administrados v.o. não alteraram a atividade locomotora dos camundongos, enquanto que a administração i.p. do infuso e das frações aquosa e butanólica na maior dose reduziram drasticamente a movimentação espontânea dos animais. Nenhum dos tratamentos, por ambas as vias, alterou a performance motora no teste do "rotarod". O infuso potenciou o sono induzido por pentobarbital, quando administrado por ambas as vias, sem apresentar uma ação ansiolítica específica (KLÜEGER *et al.*, 1997).

Esses resultados demonstram uma atividade depressora sobre o SNC, que poderia ser parcialmente relacionado a alterações fisiológicas como a produção de hipotermia ou uma ação hipotensora que contribuiriam para as mudanças comportamentais observadas. Em um estudo preliminar, realizado apenas com o infuso e o destilado das folhas frescas da espécie, já havia indícios consistentes destes resultados (KLÜEGER *et al.*, 1996).

O pré-tratamento de camundongos com o óleo volátil de *L. alba*, nas doses de 50, 100, 200 e 400 mg/Kg, i.p. ou 200 e 400 mg/Kg, v.o., aumentou a latência para o aparecimento de convulsões induzidas por pentilenotetrazol e o índice de sobrevivência dos animais. O composto isolado citral também foi testado, nas doses de 100 mg/Kg, i.p. ou 200 mg/Kg, v.o., e apresentou atividade anticonvulsivante. Especula-se que esse efeito esteja relacionado a uma ação sobre o sistema GABAérgico (VALE, MATOS e VIANA, 1998).

Santos *et al.* (1998) avaliaram as ações farmacológicas no SNC de dois extratos hidroalcoólicos de *L. alba* obtidos por maceração. Camundongos tratados v.o., com soluções extrativas hidroalcoólicas 80% preparadas por maceração (com maior concentração de flavonóides), na dose de 200 mg/Kg, apresentaram um efeito do tipo ansiolítico no labirinto em cruz elevado, um aumento no número de quedas no rota-rod, uma redução na temperatura retal, além da potenciação do sono barbitúrico, ações que indicam uma atividade depressora central semelhante aos compostos benzodiazepínicos. Há indícios de que os flavonóides presentes no extrato sejam os responsáveis pela atividade depressora central (SANTOS *et al.*, 1998).

Zétola (2000) observou efeitos sedativo e relaxante muscular de solução extrativa hidroetanólica a 80% obtida por percolação e seus extratos secos obtidos por nebulização. A autora sugere que o efeito observado possa estar associado à presença de flavonóides, mas não descarta a influência de outros constituintes fixos não identificados. Descreve ainda que os constituintes voláteis não podem ser responsáveis por essa atividade já que a presença desses compostos na solução extrativa é muito pequena.

3.3 Atividade antinociceptiva e outras

Soluções extrativas etanólicas das folhas frescas, administradas por v.o., em ratos, na dose de 1,0 g/Kg, demonstraram atividade analgésica, a qual é atribuída ao óleo essencial (GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999).

O extrato de *L. alba* 1 g/Kg, preparado por maceração durante 15 dias com solução hidroetanólica a 50% v.o., produziu efeito analgésico tanto no teste de contorções abdominais (empregando-se benzoato de benzila, i.p., como irritante) como no teste de imersão da cauda (água a 51,5 °C) (DI STASI *et al.*, 1992).

O óleo volátil possui uma ação irritante moderada sobre a mucosa gástrica e bucal, causando o aumento da salivação e uma sensação de calor, o que

justificaria seu uso em transtornos digestivos, como carminativa, em cólicas e mal-estar digestivo em geral (GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999).

A espécie apresenta pequeno efeito na diminuição do tônus intestinal, efeito analgésico discreto e atividade citostática do óleo volátil (DI STASI *et al.*, 1989; KLÜEGER *et al.*, 1997; PLAMED.exe, 1999).

A indicação de *L. alba* como expectorante e em desordens respiratórias é atribuída ao elevado conteúdo de cânfora (PLAMED.exe, 1999). Alguns autores consideram que as atividades adstringente e anti-séptica justificariam o uso no período pós-parto (GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999).

3.4 Atividade antiviral

A avaliação da atividade antiviral das frações diclorometano, acetato de etila, n-butanol e aquosa, obtidas de soluções extrativas hidroalcoólicas maceradas a 40 e 80% e posteriormente liofilizadas, foi realizada por BETTEGA *et al.* (2000). As frações foram testadas *in vitro* para avaliar a citotoxicidade em células VERO e a atividade antiviral contra a replicação do vírus herpético humano do tipo 1 (HSV-1 - cepas KOS, VR733 e 29R/resistente ao aciclovir), e o vírus da poliomielite do tipo II (polio - 2).

O melhor resultado da inibição da replicação do HSV1, detectada apenas para a cepa resistente ao aciclovir, foi para a fração n-butanol da solução extrativa 80% (IS=8,0). A replicação do polio-2 foi inibida pela fração acetato de etila (IS=4,0) e diclorometano (IS=4,0) da solução extrativa 80% e pela fração e acetato de etila (IS=8,0) da solução extrativa 40%.

3.5 Dados toxicológicos

Gupta (1995) afirma que não existem muitos estudos toxicológicos para *L. alba*. Contudo, esse autor, observou a atividade citotóxica de extratos etanólicos a 50% via intravenosa em cão (GUPTA, 1995). Em uma triagem fitoquímica, a *L. alba* apresentou como resultado do teste hemolítico, hemólise imediata (AGRA e BARBOSA FILHO, 1990).

A infusão de folhas e flores não causa mortalidade no rato em doses maiores que 67 g/Kg (GUPTA, 1995; PLAMED.exe, 1999). Os efeitos tóxicos causados pela administração do óleo essencial, tais como diarreia, náuseas e vômitos, só foram verificados em doses muito altas (PLAMED.exe, 1999).

O isômero S do monoterpene linalol proveniente de *L. alba* aumentou significativamente a mortalidade no ensaio da atividade anticonvulsivante. Entretanto, não foi esclarecido se as mortes são devidas ao isômero ou a resíduos de outros terpenos (ANDRADE *et al.*, 1998).

4 MATERIAIS

4.1 Atividade antimicrobiana

4.1.1 Soluções extrativas e frações

- Solução extrativa macerada hidroalcoólica de *L. alba* 80% (SEM80%);
 - Frações da SEM80%:
 - Fração éter de petróleo (FEP)
 - Fração diclorometano (FDc)
 - Fração acetato de etila (FAE)
 - Fração n-butanol (FBu)
 - Fração aquosa (FAq);

4.1.2 Material biológico

- Cepa de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

4.1.3 Reagentes, solventes e soluções

- Dimetilsulfóxido
- Solução fisiológica 0,85%
- Caldo de crescimento Mueller-Hinton (Dfico)
- Ágar Mueller-Hinton (Dfico)

4.1.4 Equipamentos e outros materiais

- Cilindro de aço estéril com 7 mm de diâmetro externo
- Disco de papel filtro comercial de cloranfenicol 30 µg
- Estufa bacteriológica (Fanen)
- Pistola de aquecimento
- Placas de Petri 100 mm de diâmetro de vidro
- Papel de filtro Whatman n° 3

4.1.5 Software para análise estatística

Na análise estatística dos resultados foi empregado o software Microsoft Excel[®].

4.2 Atividade antinociceptiva

4.2.1 Soluções extrativas e frações

- Solução extrativa macerada hidroalcoólica de *L. alba* 40% (SEM40%)
- Solução extrativa macerada hidroalcoólica de *L. alba* 80% (SEM80%)

4.2.2 Material biológico

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos, pesando entre 25 – 40 g, criados no biotério setorial do Departamento de Farmacologia, CCB, UFSC. Os

animais foram mantidos à temperatura de 22 ± 3 °C, em ciclo claro/escuro de 12 horas, com acesso a água e ração *ad libitum*, e permaneceram no laboratório por um período de adaptação de pelo menos 1 hora antes da execução dos experimentos, que foram realizados entre as 8 e 17 horas.

4.2.3 Reagentes, solventes e soluções

- Ácido acetil salicílico (AAS)
- Água destilada
- Solução formalina 2,5%
- Solução de ácido acético 0,6%
- Solução salina 0,9%
- Tween 80%

4.2.4 Equipamentos e outros materiais

- Funis de vidro
- Cronômetro digital
- Espelho
- Balança analítica

4.2.5 Software para análise estatística

Na análise estatística dos resultados foi empregado o software Graphpad.

4.3 Atividade anticonvulsivante

4.3.1 Soluções extrativas e frações

- Solução extrativa macerada hidroalcoólica de *L. alba* 80% (SEM80%);
 - Fração n-butanol (FBu)
 - Precipitado (PPT4)
 - Sobrenadante (SBN4)
 - Fração da coluna de Sephadex (SBN4-C)
 - Fração da coluna de Sephadex (SBN4-D)
- Solução extrativa macerada hidroalcoólica de *L. alba* 90% (SEM90%);
- Solução extrativa percolada hidroalcoólica de *L. alba* 90% (SEP90%)

4.3.2 Material biológico

Foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas, pesando entre 25 – 30g, criados no biotério setorial da Coordenação Especial de Farmacologia, CCB, UFSC. Os animais foram mantidos à temperatura de 21 °C, em ciclo claro/escuro de 12 horas, com acesso a água e ração *ad libitum*. Os animais permaneceram no laboratório por um período de adaptação de pelo menos 1 hora, antes da execução dos experimentos, os quais foram realizados geralmente entre as 8 e 17 horas.

4.3.3 Reagentes, solventes e soluções

- Pentilenotetrazol (80 mg/Kg)

4.3.4 Equipamentos e outros materiais

- Gaiolas de vidro
- Cronômetro digital
- Aparelho para geração de eletrochoque transcorneal

4.3.5 Software para análise estatística

Os dados foram analisados pelo software Graphpad INSTAT[®] versão 2.05.

5 MÉTODOS

5.1 Atividade antimicrobiana

5.1.1 Preparação das amostras

Na determinação da atividade antimicrobiana foram analisadas a solução extrativa macerada hidroalcoólica a 80% (SEM80%) e suas frações éter de petróleo (FEP), diclorometano (FDc), acetato de etila (FAE), n-butanol (FBu) e aquosa (FAq).

As amostras foram dissolvidas em etanol e etanol:diclorometano para se obter soluções 0,25 mg/ μ L no ensaio de difusão a partir do disco de papel filtro. No ensaio de difusão a partir do poço, as amostras foram dissolvidas em DMSO para se obter soluções 0,1 mg/ μ L.

5.1.2 Suspensão de *Staphylococcus aureus*

Foi preparada uma suspensão de *S. aureus* (cepa ATCC 25923) a partir de uma diluição 1:100, em solução fisiológica, de uma cultura desses microrganismos em caldo Mueller Hinton, com crescimento por 24 horas a 36 °C \pm 1 °C.

5.1.3 Preparação dos discos de papel

Discos de papel filtro Whatman, nº3 com diâmetro de 7 mm foram cortados e impregnados com 20 µL das soluções extrativas e de suas frações. Os discos foram secos com pistola de aquecimento a uma temperatura branda e conservados sob refrigeração até o momento do uso.

5.1.4 Preparação das placas

O meio de cultura ágar Mueller-Hinton foi distribuído uniformemente nas placas. Após a solidificação, a suspensão de *S. aureus* foi semeada na superfície do ágar, deixando-se as placas por 15 minutos em temperatura ambiente.

5.1.5 Difusão a partir do disco de papel filtro

Os discos impregnados com as amostras, um disco comercial de cloranfenicol (controle positivo, 30 µg) e um disco impregnado com o solvente utilizado para a dissolução da amostra (controle negativo) foram distribuídos sobre a placa semeada, com uma distância mínima de 20 mm entre eles. A placa foi incubada por 24 h a 36 °C ±1°C em estufa bacteriológica em condições aeróbicas.

Após a incubação as placas foram observadas quanto a homogeneidade do crescimento bacteriano e, nos casos em que foi verificado inibição do crescimento, o diâmetro do halo foi medido (mm).

Os experimentos foram realizados em duplicata.

5.1.6 Difusão a partir dos poços escavados em ágar

Poços circulares (diâmetro de 7 mm) foram cortados assepticamente no ágar, tendo sido utilizando um cilindro de aço estéril e então 50 µL de cada amostra foram adicionados aos poços. Foram utilizados discos comerciais de cloranfenicol (controle positivo, 30 µg) e dimetilsulfóxido (controle negativo, 50 µL).

O restante do experimento foi realizado como descrito no item anterior.

5.2 Atividade antinociceptiva

5.2.1 Teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

Os animais foram pré-tratados via oral (v.o.), com as soluções extrativas SEM40% (nas doses de 30, 100 e 300 mg/ Kg) ou SEM80% (nas doses de 150 e 300 mg/ Kg), ou AAS (controle positivo, nas doses de 100 ou 300 mg/kg), ou solução salina (controle negativo, 10 mL/kg), que também foi utilizada para diluir as soluções extrativas e AAS. Uma hora depois, injetou-se nos animais, via intraperitoneal (i.p.), solução de ácido acético 0,6%.

Logo após a administração do ácido acético, os camundongos foram dispostos individualmente em funis de vidro, e observados em trios, sendo as contorções abdominais quantificadas por um período de 20 minutos.

A atividade analgésica foi determinada considerando-se a inibição das contorções abdominais nos animais pré-tratados com as soluções extrativas, quando comparada com o número de contorções abdominais nos animais do controle negativo.

Foram utilizados 6 camundongos para cada um dos controles e amostras.

5.2.2 Teste da formalina

Os animais foram pré-tratados, v.o., com as soluções extrativas SEM40% (na dose de 300 mg/ Kg) ou AAS (controle positivo, na dose 300 mg/kg), ou solução salina (controle negativo, 10 mL/kg). Uma hora depois, os animais receberam 20 µL de solução formalina 2,5% ou solução salina na região intraplantar das patas posteriores direita e esquerda, respectivamente.

Logo depois, os animais foram dispostos individualmente em funis de vidro, com um espelho ao fundo para facilitar a observação. Então, um período de 20 minutos foi cronometrado e o tempo em que o animal permaneceu lambendo ou mordendo a pata que recebeu formalina. Terminado o tempo de observação, os animais foram mortos e suas patas posteriores foram cortadas na junção tíbio-tarsal e pesadas em balança analítica para verificação do edema induzido pela formalina.

O tempo em que o animal permaneceu lambendo ou mordendo a pata que recebeu formalina foi considerado indicativo de dor. A diferença de peso (mg), entre a pata que recebeu formalina e a que recebeu salina, foi considerada como índice de edema.

5.2.3 Análise estatística dos resultados

Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média. A análise estatística dos dados foi realizada por meio de análise de variância seguida pelo teste de múltipla comparação, utilizando-se o método de Dunnett quando apropriado. Valores de $\alpha < 0,05$ foram considerados como indicativos de significância.

5.3 Atividade anticonvulsivante

5.3.1 Convulsão induzida quimicamente por pentilenotetrazol

Uma hora após o tratamento oral com as diferentes preparações, os camundongos foram injetados com pentilenotetrazol (PTZ 80mg/kg s.c.), e colocados em gaiolas de vidro para as observações. O tempo para a manifestação da primeira convulsão (latência), assim como a duração, a incidência das convulsões e a letalidade foram observadas e registradas até 30 min após a injeção de pentilenotetrazol (SWINYARD *et al.*, 1952).

5.3.2 Indução de convulsões por eletrochoque máximo

Uma hora após o tratamento oral com as preparações, os camundongos foram submetidos ao eletrochoque transcorneal máximo (60 Hz, 50 mA, 0,2 s). O tempo de flexão e o de extensão das convulsões induzidas foram registrados (SWINYARD *et al.*, 1952).

5.3.3 Análise estatística

Os dados obtidos nos testes farmacológicos foram analisados empregando-se ANOVA (uma ou duas vias) seguida pelo teste *t* de Student não pareado, ou teste de Fisher para tabelas de contingência.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Atividade antimicrobiana

Neste estudo foi realizada a avaliação da atividade antimicrobiana de uma solução extrativa e suas subfrações, cujo método de obtenção foi descrito no capítulo III.

Foram utilizados dois ensaios *in vitro* para triar as amostras com potencial atividade e avaliar a influência da difusão dos constituintes químicos presentes nas amostras na atividade antimicrobiana (VALGAS, comunicação pessoal, 2001)¹.

6.1.1 Difusão a partir do disco de papel filtro

Nesta metodologia espera-se que haja a formação de halos claros no ágar, em volta das amostras que apresentem atividade de inibição do crescimento contra o *S. aureus*. Os constituintes das amostras difundem-se a partir do disco para o ágar, semeado com a cepa de *S. aureus*, e então ocorre a difusão radial dessas substâncias através do ágar. As substâncias difundidas que apresentam atividade inibem o crescimento bacteriano.

No entanto, devido às características de polaridade dos constituintes presentes nas amostras analisadas, a difusão pode ser uma etapa limitante do processo.

A tabela IV-1 apresenta os halos de inibição, agrupados em ordem decrescente dos valores, para o macerado hidroetanólico 80% (SEM80%) e suas frações.

¹ VALGAS,C. Comunicação pessoal. PPGFAR/UFSC, 2001.

TABELA IV-1 – Halos de inibição de crescimento da bactéria *S. aureus* ATCC 25923, determinados para uma solução extrativa de *L. alba* e suas frações na técnica de difusão a partir de discos

| AMOSTRA | HALO (mm) |
|-------------------------|------------|
| SEM80% | 20,0 ± 1,4 |
| fração acetato de etila | 14,5 ± 0,7 |
| fração n-butanólica | 13,5 ± 0,7 |
| fração éter de petróleo | 12,5 ± 0,7 |
| fração diclorometano | 9,5 ± 0,7 |
| fração aquosa | 4,5 ± 6,4 |

Média ± desvio padrão (n=2)

Halos maiores que 9,0 mm são considerados indicativos de atividade antimicrobiana.

Os dados obtidos parecem demonstrar que os constituintes mais polares, presentes nas frações n-butanol, acetato de etila e na solução extrativa, inibem o crescimento bacteriano mais efetivamente, com resultados superiores às frações mais apolares e à fração aquosa.

6.1.2 Difusão a partir dos poços escavados em ágar

O princípio desta técnica é essencialmente o mesmo da anterior, entretanto as substâncias presentes nas amostras devem difundir-se radialmente através do ágar, partindo do poço.

A tabela IV-2 apresenta os halos de inibição, agrupados em ordem decrescente dos valores, para o SEM80 e suas frações.

TABELA IV-2 – Halos de inibição de crescimento da bactéria *S. aureus* ATCC 25923, determinados para uma solução extrativa de *L. alba* e suas frações na técnica de difusão a partir de poços

| AMOSTRA | HALO (mm) |
|-------------------------|-------------|
| SEM80% | 18,5 ± 2,12 |
| fração acetato de etila | 18,5 ± 0,71 |
| fração n-butanólica | 18 ± 0 |
| fração éter de petróleo | 12 ± 1,41 |
| fração diclorometano | 11,5 ± 0,71 |
| fração aquosa | 4,5 ± 6,36 |

Média ± desvio padrão (n=2)

Estes dados mantêm a mesma ordem quanto à intensidade de inibição. No entanto, pode-se perceber que a técnica de difusão (poço) foi mais sensível que a de difusão (disco), uma vez que as amostras usadas neste método encontram-se 2,5 vezes mais diluídas (Item 5.1.1). A comparação do perfil inibitório entre os resultados encontrados para os dois métodos são apresentados na figura IV-1.

Os problemas de difusão, observados para a técnica do disco (6.1.1), parecem estar presentes também nesta metodologia. Os halos de inibição encontrados para a solução extrativa, nos dois métodos, são maiores ou equivalentes aos encontrados para as frações. Estes resultados sugerem, que a atividade inibitória está relacionada a mais de uma substância e, que estas substâncias encontram-se distribuídas em mais de uma fração.

No entanto, outras avaliações são necessárias para a confirmação desses resultados e para permitir outras considerações. Com o objetivo de verificar a influência da difusão nos resultados, a concentração inibitória mínima (CIM) será determinada para as mesmas amostras. Com a correlação entre os dados obtidos e os valores de CIM pode-se fazer inferências sobre o potencial antimicrobiano das amostras analisadas.

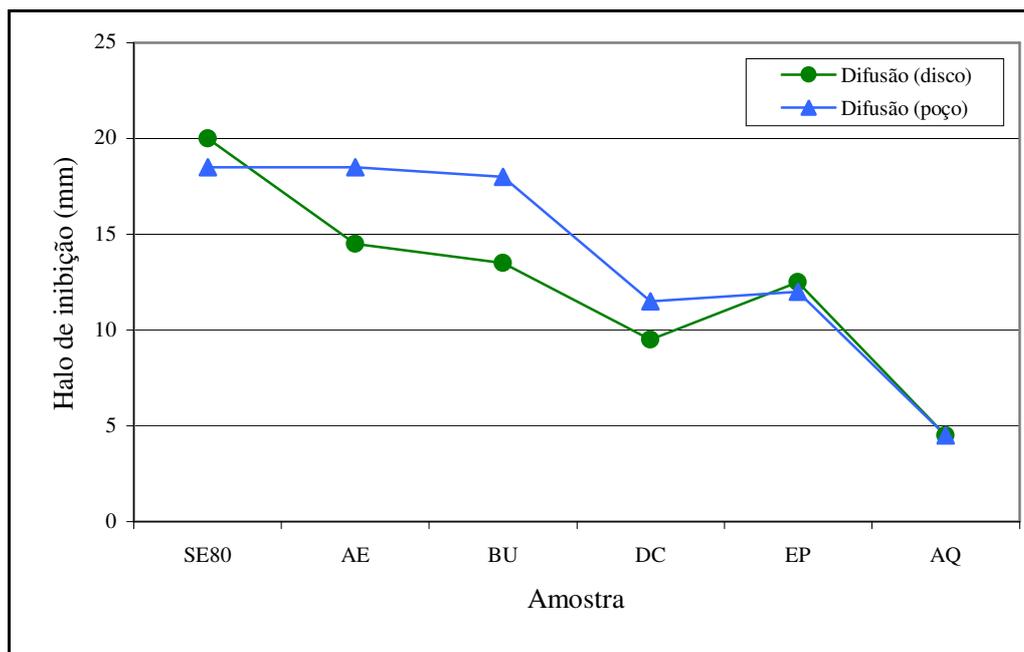


Figura IV-1 – Comparação entres os dois métodos de difusão.

6.2 Atividade antinociceptiva

6.2.1 Atividade analgésica

6.2.1.1 Teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

Pode-se observar, através da análise da figura IV-2, que a solução extrativa hidroetanólica obtida por maceração (SEM40%) inibiu significativamente o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, quando administrado pela via oral, na dose de 30 mg/ Kg. O mesmo efeito não foi constatado, no entanto, quando se aumentou a dose para 100 mg/mL. Porém houve novamente a visualização da diminuição significativa das contorções abdominais, quando a SEM40% foi administrada na dose de 300 mg/kg, pela mesma via. A inibição máxima foi de $99 \pm 0,66\%$.

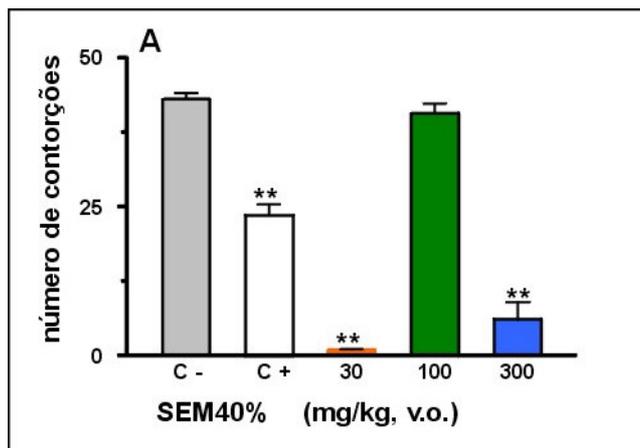


Figura IV-2 – Efeito da SEM40%, administrada, v.o., sobre as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos. Cada grupo representa a média de 6 - 8 animais e as linhas verticais indicam os E.P.M. (erro padrão da média). Difere significativamente do grupo controle (C, barra cheia), P < 0,01.**

A solução extrativa SEM80%, quando administrada v.o., na dose de 300 mg/Kg, provocou a morte dos animais. Quando administrada na dose de 150 mg/Kg, não inibiu significativamente as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético nos camundongos.

6.2.1.2 Teste da formalina

Nesta etapa avaliaram-se as soluções extrativas SEM40% e SEM80%. A SEM40% apresentou os resultados mais significativos. No entanto, ela não inibiu as dores neurogênica e inflamatória, causadas pela formalina. Também não houve redução do edema de pata relacionado a segunda fase desse teste. O AAS, na dose de 300 mg/Kg, inibiu significativamente apenas a dor inflamatória.

Na tabela IV-3 apresenta-se um resumo qualitativo dos resultados obtidos na avaliação da atividade analgésica através dos testes de contorções abdominais induzidas por ácido acético e da formalina.

Tabela IV-3 – Resultado da avaliação da atividade analgésica em dois modelos experimentais

| Amostra | DOSE (mg/kg; v.o.) | Contorções abdominais induzidas por ácido acético (i.p.) | | Teste da formalina | |
|---------|-----------------------|---|---------------|---------------------------|--------------------------------|
| | | Número de contorções | % de inibição | Tempo coçando as patas | Diferença no peso das patas |
| SEM40% | 30 | ↓* | ↑* | ... | ... |
| | 100 | – | – | ... | ... |
| | 300 | ↓* | ↑* | ↓ | ↓ |
| SEM80% | 150 | – | – | ... | ... |
| | 300 | – | – | ... | ... |

* = estatisticamente significativo;

– = não apresentou alteração; ... = não determinado

6.3 Atividade anticonvulsivante

Sendo um dos objetivos do presente trabalho, a avaliação da atividade farmacológica no SNC, empregada para o monitoramento dos ensaios tecnológicos e fitoquímicos, foi realizada com dois modelos experimentais de convulsão, *convulsão induzida por pentilenotetrazol* e *convulsão induzida por eletrochoque máximo*, utilizados anteriormente com sucesso, em soluções extrativas hidroalcoólicas obtidas por maceração e percolação. Os resultados da avaliação de macerados (BETEGA *et al.*, 1998, PEZZINI, 1999) e percolados (ZËTOLA, 2000), mostraram uma redução na duração das convulsões induzidas por pentilenotetrazol e um aumento na razão tempo de extensão/tempo de flexão (TE/TF) das convulsões induzidas por eletrochoque máximo, indicando uma ação anticonvulsivante.

Dessa forma, partindo de resultados previamente estabelecidos, uma solução extrativa macerada hidroalcoólica a 80% (SEM80%), bem como sua fração butanólica e subfrações desta (precipitado e sobrenadante), foram avaliadas nesses modelos de convulsões experimentais, justificados como pertinentes para garantir um monitoramento adequado, tanto no isolamento quanto na identificação da(s) substância(s) responsável (veis) pela atividade anticonvulsivante. Como descrito no capítulo III, a subfração SBN4 (sobrenadante) foi submetida à purificação em coluna de Sephadex, tendo-se

obtido as frações purificadas denominadas de SBN4-C e SBN4-D, que também foram avaliadas nas convulsões experimentais.

Paralelamente, as soluções extrativas desenvolvidas no capítulo II também foram ensaiadas, nos 2 modelos de convulsão escolhidos, no sentido de auxiliar na busca de uma solução extrativa otimizada. Considerando dados anteriores, optou-se por avaliar farmacologicamente as soluções extrativas cujos teores de flavonóides eram maior. Assim, foram testadas as soluções extrativas hidroetanólicas a 90% obtidas por maceração (SEM90%) e por percolação (SEP90%).

O tratamento e a caracterização da matéria-prima (folhas de *L. alba*) utilizada na preparação da SEM80%, bem como a caracterização físico-química desta, foram realizados conforme descrito no capítulo III. A caracterização físico-química das SEM90% e SEP90% foram as descritas no capítulo II.

Na tabela IV-4, pode-se observar um resumo qualitativo dos resultados apresentados pelas diferentes amostras analisadas nos testes da convulsão induzida por pentilenotetrazol e por eletrochoque máximo.

Tabela IV-4 – Resultados da avaliação da atividade anticonvulsivante em dois modelos experimentais

| Amostra | DOSE (mg/kg), v.o. | Convulsão induzida por PTZ (80 mg/Kg, s.c.) | | | Convulsão induzida por ECM (50Ma, 60Hz, 0,2 seg) |
|---------|-----------------------|--|----------------------|-------------------|---|
| | | Tempo duração | Número convulsões | Tempo latência | Razão tempo extensão/ flexão |
| SEM80% | 400 | ↓ | ↓ | ↑* | ↓ |
| FBu | 50 | ↓* | ↓* | ↑ | - |
| | 100 | ↓* | ↓* | - | - |
| PPT4 | 10 | ↓* | - | ↑ | - |
| SBN4 | 10 | - | - | ↑* | - |
| | 20 | ↓ | ↓* | ↑* | ↓* |
| SBN4-C | 0,1 | - | - | ↑ | - |
| | 0,05 | ↓* | ↓* | ↑* | - |
| | 0,025 | - | ↓* | ↑ ^a | - |
| SBN4-D | 0,1 | - | - | ↑ | - |
| | 0,05 | - | ↓* | ↑* | - |
| | 0,025 | - | ↓* | ↑ ^a | - |
| SEM90% | 100 | - | - | ↑* | - |
| | 200 | ↓* | - | ↑* | - |
| | 400 | ↓* | - | ↑* | - |
| SEP90% | 100 | - | ↓* | - | ↓ ^a |
| | 200 | ↓* | - | ↑* | ↓* |
| | 400 | ↓* | - | ↑* | ↓* |

* = estatisticamente significativo;

^a = houve alteração pronunciada, mas não foi estatisticamente significativa;

- = não apresentou alteração;

Os resultados mostram que o tratamento oral agudo com a solução extrativa hidroalcoólica bruta de *L. alba*, obtida pelo método da maceração com etanol a 80% (SEM80%), mostra uma atividade anticonvulsivante no teste do pentilenotetrazol.

A ação anticonvulsivante é também observada, após a purificação do macerado, com a fração butanólica e nas subfrações precipitado e sobrenadante (20 mg/Kg).

Em duas sub-frações, SBN4-C e SBN4-D, apenas as 2 doses menores mostraram atividade anticonvulsivante significativa, mostrando uma relação dose-efeito inversa.

Na convulsão induzida por ECM a ação das soluções extrativas não tem se mostrado tão evidente para o monitoramento da atividade anticonvulsivante, embora o SBN4 tenha diminuído significativamente a razão TE/TF.

As soluções extrativas obtidas por maceração e percolação com etanol a 90% (SEM90% e SEP90%) mostraram atividade anticonvulsivante a partir da

dose de 200 mg/Kg no modelo da convulsão induzida por PTZ. Nesse modelo a SEP90% apresentou atividade anticonvulsivante marcante.

Comparando-se os resultados obtidos para SEM80%, que gerou as diversas frações e subfrações, com aqueles obtidos para SEM90%, constata-se um aumento da atividade anticonvulsivante paralelo ao aumento no teor alcoólico do líquido extrator. Esse aumento da atividade é acompanhado do aumento do teor de flavonóides totais, o qual foi três vezes superior para SEM90% (0,135% para SEM90% e 0,042% para SEM80%).

O modelo da convulsão induzida por PTZ é associado clinicamente às crises de ausência, sendo que a atividade apresentada pelas diferentes preparações possui relação direta com o teor de flavonóides totais das soluções extrativas. Alguns compostos flavonoídicos descritos na literatura exercem seus efeitos depressores centrais, inclusive o anticonvulsivante, por se ligarem a receptores benzodiazepínicos, facilitando a ação do ácido gama – aminobutírico (GABA) (WOLFMAN *et al.*, 1994; VIOLA *et al.*, 1995). Entretanto, a natureza do(s) composto(s) responsável (veis) pela atividade anticonvulsivante da espécie *L. alba* permanece a ser elucidada (ver capítulo III). Outros estudos devem ser procedidos para melhor caracterizar as ações centrais de *L. alba*, com o intuito de encontrar a(s) substância(s) de referência capazes de auxiliar na padronização tecnológica das soluções extrativas e formas farmacêuticas derivadas.

Nome do arquivo: 08CapítuloIV
Pasta: C:\WINDOWS\Desktop\Desktop\Dissertação\DissertaçãoRevista-
PDF
Modelo: C:\WINDOWS\Application Data\Microsoft\Modelos\Normal.dot
Título: Capítulo IV
Assunto: Avaliação Farmacológica de Lippia alba
Autor: Luciano Soares
Palavras-chave: Lippia alba; atividades antimicrobiana, analgésica e
anticonvulsivante.
Comentários:
Data de criação: 4/9/2002 21:18
Número de alterações: 81
Última gravação: 26/9/2002 20:35
Gravado por: Luciano Soares
Tempo total de edição: 276 Minutos
Última impressão: 26/9/2002 20:36
Como a última impressão
Número de páginas: 27
Número de palavras: 4.627 (aprox.)
Número de caracteres:26.379 (aprox.)

CONCLUSÕES

- Na revisão da literatura sobre o gênero *Lippia*, verificou-se a predominância de trabalhos sobre os constituintes voláteis, além de compostos flavonoídicos que também aparecem com relativa frequência no gênero, e ainda iridóides, verbascosídeos, fenilpropanóides, quinonas e outros menos frequentes. Observou-se a necessidade de trabalhos que enfoquem outras classes de substâncias além dos óleos voláteis, visando estabelecer aspectos quimiotaxonômicos mais consistentes para o gênero. Constatou-se confusão quanto à denominação científica das espécies de *Lippia* devido à falta de uniformidade no uso de binômios válidos, gerando a atribuição de um grande número de sinonímias, que pode dificultar estudos posteriores.
- A comparação dos teores de resíduo seco e de flavonóides totais (FT) (expresso em quercetina) das soluções extrativas obtidas por percolação e maceração, mostra diferença estatisticamente significativa entre as concentrações etanólicas de 70 e 90%, sendo que o maior nível de FT foi de $0,1469 \pm 0,010$ para o percolado 90%.
- estudo tecnológico de soluções extrativas hidroalcoólicas a 70, 80 e 90% obtidas por maceração (SEM) e percolação (SEP) confirmam as observações de trabalhos anteriores, onde o teor de resíduo seco (RS) e de flavonóides totais (FT) apresentam uma relação inversa, sendo o teor de FT maior nas SEs a 90%.
- Não foram encontradas diferenças para os teores de resíduo seco e de flavonóides totais entre os métodos de extração maceração e percolação, na faixa de teor alcoólico de 70 a 90%.
- O grupo de substâncias que pode servir de marcador químico (SBN4-C), foi purificado, sendo composto de uma mistura de 4 substâncias separadas por CLAE, necessitando ainda serem caracterizadas e identificadas.

- Através da atividade anticonvulsivante constatou-se a viabilidade do biomonitoramento da análise fitoquímica, contribuindo para a obtenção das frações purificadas e do grupo de substâncias que podem servir como marcador químico.
- A SEM80% e suas frações acetato de etila e n-butanol apresentaram resultados promissores para atividade antimicrobiana.
- A SEM40% demonstrou melhor atividade antinociceptiva nos testes das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, confirmado pelo teste da formalina.
- A SEM80%, a sua fração n-butanólica, subfrações originadas desta (precipitado e sobrenadante), e subfrações separadas do sobrenadante (SBN4-C e SBN4-D) apresentaram atividade anticonvulsivante, sendo que a SBN4-C foi a fração que apresentou os melhores resultados na dose de 0,05 mg/Kg, testadas no modelo da convulsão induzida por PTZ.
- As SEM90% e SEP90% mostraram os melhores resultados a partir da dose de 200 mg/Kg, para a maioria dos parâmetros avaliados, no modelo da convulsão induzida por PTZ.
- O modelo do PTZ foi considerado mais confiável para a avaliação da atividade anticonvulsivante de preparações extrativas a partir de folhas de *L. alba* e suas frações.
- A obtenção do marcador fitoquímico constitui a etapa seguinte no processo de otimização das soluções extrativas de *L. alba*, sendo determinante para o desenvolvimento tecnológico de um insumo fitoterápico a partir dessa espécie vegetal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD, M. J.; BERMEJO, P.; VILLAR, A. Antiviral activity of medicinal plant extracts. **Phytotherapy Res.**, London, v. 11, n. 3, p. 198–202, may 1997.

ABEGAZ, B.; ASFAW, N.; LWANDE, W. Constituents of the essential oils from wild and cultivated *Lippia adoensis* Hochst. Ex Walp. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 5, n. 5, p. 487–491, sept./oct. 1993.

ABRAHAM, A. M. L.; HERNANDEZ, N. M. R.; MISAS, C. A.J. Extractos de plantas con propiedades citostáticas que crecen en Cuba. **Rev. Cub. Med. Trop.**, Habana, v. 31, n. 2, p. 105–111, mayo/ago. 1979.

ADEBAYO, T. A.; GBOLADE, A. A. Protection of stored cowpea from *Callosbruchus maculatus* using plant products. **Insect Sci. Applic.**, Nairobi, v. 15, n. 2, p. 185–189, april 1994.

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

AGRA, M. F.; ROCHA, E. A.; FORMIGA, S. C. *et al.* Plantas medicinais dos Cariris Velhos, Paraíba. Parte I: subclasse Asteridae. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 3, p. 61–64, jul./set. 1994.

ALBUQUERQUE, U. P. Etnobotânica: uma aproximação teórica e epistemológica. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 3, p. 60–64, jul./set. 1997.

ALMEIDA, M. B. S. *et al.* Critérios para o controle de qualidade do cultivo de plantas medicinais a serem usadas como produtos fitoterápicos. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia. **Resumos...** Águas de Lindóia: Comissão organizadora do XV SPMB, 1998. 227 p. p. 191.

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

ALONSO, J. R. **Tratado de fitomedicina–Bases clínicas y farmacológicas**. Buenos Aires: Isis Ediciones, 1998.

AMORIM, J. A. **Fitoterapia popular e saúde da comunidade: diagnóstico para proposta de integração nos serviços de saúde em Campina Grande**, Paraíba, Brasil. São Paulo, s.n, 1999. 316p. (Tese de Doutorado - Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Prática de Saúde Pública)–BIREME. 239115. Resumo.

AMOROZO, M. C. M. A abordagem etnobotânica na pesquisa de plantas medicinais. In: DI STASI, L. C. (org). **Plantas medicinais: arte e ciência–um guia de estudo interdisciplinar**. São Paulo: Ed. da Universidade Estadual Paulista, 1996. p. 47–68.

ANDRADE, L. *et al.* Atividade anticonvulsivante e toxicidade de diferentes formas óticas de Linalol. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia. **Resumos...** Águas de Lindóia: Comissão organizadora do XV SPMB, 1998. 227 p. p. 85.

ANDRADE, P. B. *et al.* Simultaneous determination of flavonoids, phenolic acids, and

coumarins in seven medicinal species by HPLC/diode-array detector. **J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.**, Florida, v. 21, n. 18, p. 2813–2820, nov. 1998.

ARCHER, J. Test for emotionality in rats and mice: a review. **Anim. Behav.**, London, v. 21, n. 2, p. 205–235, may 1973.

BACCHI, E. M. Controle de qualidade de fitoterápicos. In: DI STASI, L. C. (org). **Plantas medicinais: arte e ciência—um guia de estudo interdisciplinar**. São Paulo: Ed. da Universidade Estadual Paulista, 1996. p. 169–186.

BARNABAS, C. *et al.* _____ **Indian J. Chem.**, Rajasthan, v. 19b, p. 822, 1980.

BARRON, D. *et al.* Sulphated flavonoids—an update. **Phytochemistry**, Oxford, v. 27, n. 8, p. 2375–2395, aug. 1988.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Planejamento e otimização de experimentos**, 2. ed. Campinas: Editora da Unicamp, 1996.

BARUA, A. K.; CHAKRABARTI, P.; SANYAL, P. K. Nodifloretin—A—New flavone from *Lippia nodiflora*. **J. Indian Chem. Soc.**, Calcutta, v. 46, n. 3, p. 271–272, 1969.

BASSOLS, G. B.; GURNI, A. A. Posibles adulterantes del Poleo (*Lippia turbinata* Griseb., Verbenaceae). **Acta Farm. Bonaerense**, Buenos Aires, v. 17, n. 3, p. 191–196, jul./set. 1998.

BELLAKHDAR, J. *et al.* Composition of Lemon Verbena (*Aloysia triphylla* (L'Herit.) Britton) oil of Moroccan origin. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 6, n. 5, p. 523–523, sept./oct. 1994.

BENOIT, F. VALENTIN, A., PELISSIER, Y. *In vitro* antimalarial activity of vegetal extracts used in west African traditional medicine. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Ribeirão Preto, v. 54, n. 1, p. 67–71, jan. 1996.

BERNHARD, H. Neuere Aspekte der Arzneipflanzenextraktion. **Schweizerische Apotheker**, Amsterdam, v. 118, n. 22, p. 555–557, 1980.

BETTEGA, J. M. R. *et al.* Avaliação da atividade antiviral de extratos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. ex Britt; Wills. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XVI, 2000, Recife. **Resumos...** Recife: Comissão organizadora do XVI SPMB, 2000. 307 p. p. 265.

BETTEGA, J. R. *et al.* Padronização tecnológica preliminar de extratos hidroalcoólicos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. ex Britt.; Wills. SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia. **Resumos...** Águas de Lindóia: Comissão organizadora do XV SPMB, 1998. 227 p. p. 189.

BIASI, L. A.; DE BONA, C. M. Estaquia de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. In: JORNADA CATARINENSE DE PLANTAS MEDICINAIS, I, 1998, Tubarão. **Resumos...** Tubarão: UNISUL, 1998, Tubarão. Anais da I Jornada Catarinense de Plantas Medicinais. Florianópolis: UFSC, 1998. v.1. p. 127.

BLUMENTHAL—BARBY, K.; BALCK, K. Die Stellung der Arzneipflanzen in

Gesundheitsverhalten der Bevoelkerung der DDR. **Pharmazie**, Eschborn, v. 41, n. 8, p. 594–595, aug. 1986.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Resolução–RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. **Diário Oficial da União**, Brasília, ano CXXXVIII, n. 40–E, 2000.

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

BRIESKORN, C. H.; PÖHLMANN, R. The occurrence of isomeric catalponol and tectol dimethyl ether in the root of *Lippia organoides* H.B.K. **Arch. Pharm.**, Weinheim, v. 309, n. 10, p. 829–836, oct. 1976.

BRITO, A. R. M. S. How to study the pharmacology of medicinal plants in underdeveloped countries. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 54, n. 2-3, p. 131–138, nov. 1996.

BRITO, N. R. S. Contribuição à farmacognosia de Verbenaceae I–o gênero Vitex L. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 1, p. 19–23, jan./mar. 1992.

BRITO, N. R. S. *et al.* Exame quimiosistemático de iridóides em Verbenaceae. In: CONGRESSO NACIONAL DE BOTÂNICA, XXXIX, 1988, Belém. **Resumos...** Belém: Comissão organizadora, 1988. 174 p. p. 117.

BRUNETON, J. **Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants**. Andover: Intercept, 1995.

BUNDESVEREINIGUNG Deutscher Apothekerverbaende (Hrgs.) **Deuts. Arzneim.–Codex**. 1986. Frankfurt: Govi, Stuttgart: Deutscher Apotheker. 1986b. v. 2: Holunderblueten, p. 1–3.

BUNDESVEREINIGUNG Deutscher Apothekerverbaende (Hrgs.) **Deuts. Arzneim.–Codex**. 1986. Frankfurt: Govi, Stuttgart: Deutscher Apotheker. 1986a. v. 1: Codex–Probe 4, p. 9.

CÁCERES, A. *et al.* Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. 1. Screening of 68 plants against gram–positive bacteria. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 31, n. 2, p. 193–208, 1991.

CÁCERES, A. *et al.* Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. 2: Evaluation of activity of 16 plants against Gram–positive bacteria. **J. Ethnopharmacology**, Co clare, v. 39, n. 1, p. 77–82, may 1993.

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

CAPASSO, R. *et al.* Phytotherapy and quality of herbal medicines. **Fitoterapia**, Idena SpA, v. 71, sup. 1, p. S58–S65, aug. 2000.

CASTRO, F.; ZUANAZZI, K. S.; DALSSASSO, T. **Monografia de plantas medicinais em duas comunidades da ilha de Santa Catarina**. Florianópolis, 1996. Monografia de Conclusão de Estágio Curricular (Graduação em Farmácia)–Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina.

CATALAN, C. A. N.; FENIK, I. J. S.; DARTAVET, G. H. Integrifolian–1,5–dione and a revised structure for ‘africanone’, biogenetically related sesquiterpene ketones from *Lippia integrifolia*. **Phytochemistry**, Oxford, v. 30, n. 4, p. 1323–1326, mar. 1991.

CATALAN, C. A. N. *et al.* 4,5–seco–african–4,5–dione from *Lippia integrifolia*. **Phytochemistry**, Oxford, v. 31, n. 11, p. 4025–4026, nov. 1992.

CATALAN, C. A. N.; LAMPASONA, M. E. P. Trace constituents of *Lippia integrifolia*. **J. Nat. Prod.**, Lloydia, v.58, n.11, p. 1713–1717, nov. 1995.

CATALAN, C. A. N.; LAMPASONA, M. E. P.; FENIK, I. J. S. Minor constituents of *Lippia integrifolia*. **J. Nat. Prod.** Washington, v. 57, n. 2, p. 206–210, feb. 1994.

CATALÁN, C. A. N.; LAMPASONA, M. E. P.; FENIK, I. J. S. Structure and conformation of a humulenedione from *Lippia integrifolia*. **J. Nat. Prod.**, Washington, v. 56, n. 3, p. 381–385, mar. 1993.

CATALAN, C. A. *et al.* A sesquiterpene diketone from *Lippia integrifolia*. **Phytochemistry**, Oxford, v. 22, n. 6, p. 1507–1508, jun. 1983.

CAVALCANTI, F. S.; NUNES, E. P. Antiinflamatórios na medicina popular no Ceará: informações populares versus informações científicas. CONGRESSO NACIONAL DE BOTÂNICA, XLII, 1991, Goiânia. **Resumos...** Goiânia, Sociedade Botânica do Brasil, 1991. p. 217.

CHANH, P. H.; KOFFI, Y.; CHANH, A. P. H. Comparative hypotensive effects of compounds extracted from *Lippia multiflora* leaves. **Planta Medica**, New York, v. 54, n. 4, p. 294–296, Aug. 1988.

CHOGO, J.; CRANK, G. Essential oil and leaf constituents of *Lippia ukambensis* from Tanzania. **J. Nat. Prod.**, Lloydia, v. 45, n. 2, p. 186–188, mar./apr. 1982.

COLEMAN, J. R. Chromosome numbers of Angiosperms collected in the state of São Paulo. **Brazil. J. Genetics**, São José do Rio Preto, v. 5, n. 3, p. 553–549, 1982.

COMPADRE, C. M. *et al.* Volatile constituents of *Montana tomentosa* and *Lippia graveolens*. **Planta Medica**, New York, v. 53, n. 5, p. 495–496, Oct. 1987.

COMPADRE, C. M. *et al.* Hernandulcin: An intensely sweet compound discovered by review of ancient literature. **Science**, New York, v. 227, n. 4685, p. 417–419, jan. 1985.

COMPADRE, C. M.; ROBBINS, E. F.; KINGHORN, A. D. The intensely sweet herb, *Lippia dulcis* Trev.: historical uses, field inquiries, and constituents. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 15, n. 1, p. 89–106, jan. 1986.

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

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

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

COSTA, M.; DI STASI, L. C.; KIRIZAWA, M. Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the state of São Paulo. Part II. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 27, n. 1-2, p. 25–33, nov. 1989.

COSTA, O. A.; LUCAS, V. Alecrim do campo, *Lippia thymoides*–Mart. et Schauer, Verbenaceae. Contribuição ao estudo das plantas aromáticas brasileiras. **Rev. Flora Medicinal**, Rio de Janeiro, n. 1, p. 3–35, jan. 1945.

CRAVEIRO, A. A.; ALENCAR, J. W.; MACHADO, M. I. L. Sucedâneos nacionais de bisabolol, citral, timol e carvacrol. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 40, n. 7, supl., p. 604, 1988.

CRAVEIRO, A. A. *et al.* Essential oils from Brazilian Verbenaceae. Gênero *Lippia*. **J. Nat. Prod.**, Lloydia, v. 44, n. 5, p. 598–601, jul./aug. 1981.

CRAVEIRO, A. A. *et al.* Óleos essenciais de plantas medicinais aromáticas do Nordeste. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, VII, 1982, Belo Horizonte. **Resumos...** Belo Horizonte: Comissão organizadora do SPMB, 1982. 562p. p. 105.

CRAVEIRO, A. A. *et al.* **Óleos essenciais de plantas medicinais do nordeste**. Fortaleza: EDUFC, 1981.

DARTAYET, G. H. *et al.* Sesquiterpenoids from *Lippia integrifolia*– africanone, a tricyclic sesquiterpene ketone. **Phytochemistry**, Oxford, v. 23, n. 3, p. 688–689, mar. 1984.

DEUTSCHES Arzneibuch. 10 ed. Stuttgart: Deutscher Apotheker, Frankfurt: Govi, 1991. V.3.2.14.

DHAR, U.; RAWAL, R. S.; UPRETI, J. Setting priorities for conservation of medicinal plants–a case study in the Indian Himalaya. **Biological Conservation**, v. 95, n. 1, p. 57–65, aug. 2000.

DI STASI, L. C. *et al.* **Plantas Medicinais na Amazônia**. São Paulo: UNESP, 1989.

DI STASI, L. C. *et al.* Estudo preliminar de plantas utilizadas popularmente como analgésicos. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, IX, 1986,

- Rio de Janeiro. **Resumos ...** Rio de Janeiro, 1986. p. 43.
- DINIZ, M. F. F. M. *et al.* **Memento fitoterápico**. João Pessoa: Ed. Universitária/UFPB, 1998.
- DOMINGUEZ, X. A. *et al.* Chemical constituents of *Lippia graveolens*. **Planta Medica**, New York, v. 55, n. 2, p. 208–209, April 1989. Letters.
- DREWS, J. Drug discovery: a historical perspective. **Science**, New York, v. 287, n. 5460, p. 1960–1964, mar. 2000.
- DUSCHATZKY, C. *et al.* Essential oil of *Lippia aff. juneliana* grown in San Luis, Argentina. Effect of harvesting period on the essential oil composition. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 11, n. 1, p. 104–106, jan./feb. 1999.
- ELAKOVICH, S. D.; OGUNTMEIN, B. O. The essential oil of *Lippia adoensis* leaves and flowers. **J. Nat. Prod.**, Lloydia, v. 50, n. 3, p. 503–506, may/jun. 1987.
- ELAKOVICH, S. D.; STEVENS, K. L. Volatile constituents of *Lippia nodiflora*. **J. Nat. Prod.**, Lloydia, v. 48, n. 3, p. 504–506, may/jun. 1985.
- ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade–UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p. 87–99.
- ELISABETSKY, E.; COSTA–CAMPOS, L. Medicinal plant genetic resources and international cooperation: the brasilian perspective. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 51, n. 1–3, p. 111–120, apr. 1996.
- FARIAS, M. R. Avaliação da qualidade de matérias–primas vegetais. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade–UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p. 197–220.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. I Parte. São Paulo: Andrei, 1988.
- FONSECA, E. T. Plantas medicinales brasileñas. **Rev. Flora Medicinal**, n. 2, p. 93–110, nov. 1939.
- FONTELES, M. C.; GADELHA, M. G. T.; OLIVEIRA, J. V. Testes farmacológicos com extratos hidroalcoólicos de algumas plantas do nordeste brasileiro. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, IX, 1986, Rio de Janeiro. **Resumos...** Rio de Janeiro, 1986. p. 39.
- FONTENELE, A. F. *et al.* Avaliação da toxicidade de extratos de plantas medicinais através de bioensaio com *Artemia salina* Leach. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 40, n. 11, nov. 1988.
- FORESTIERI, A. M. *et al.* Antiinflammatory, analgesic and antipyretic activity in rodents of plant extracts used in African medicine. **Phytotherapy Res.**, London, v. 10, n. 2, p. 100–106, mar. 1996.
- FRIGHETTO, N. *et al.* *Lippia alba* Mill N. E. Br. (Verbenaceae) as a source of Linalol.

J. Essent. Oil Res., Carol Stream, v. 10, n. 5, p. 578–580, sept./oct. 1998.

FRUSCIANTE, L. *et al.* Evaluation and use of plant biodiversity for food and pharmaceuticals. **Fitoterapia**, Idena SpA, v. 71, sup. 1, p. S66–S72, aug. 2000.

GADELHA, M. G. T. *et al.* Testes farmacológicos com hidrolatos de algumas plantas do nordeste brasileiro. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, IX, 1986, Rio de Janeiro. **Resumos ...** Rio de Janeiro, 1986. p. 40.

GASQUET, M.; DELMAS, F.; TIMON–DAVID, P. Evaluation *in vitro* and *in vivo* of a traditional antimalarial, “Malarial 5”. **Fitoterapia**, Idena SpA, v. 64, n. 5, p. 423–426, 1993.

GBOLADE, A. A.; ADEBAYO, T. A. Fumigant effects of some volatile oils on fecundity and adult emergence of *Callosobruchus maculatus* F. **Insect Sci. Applic.** Nairobi, v. 14, n. 5, p. 631–636, 1993.

GERMÁN, G. F. J. Ensayo de predicción del rendimiento de orégano (*Lippia berlandieri* Schauer) en la zona norte de Jalisco. **Rev. Ciencia Forestal en México**, Ciudad del Mexico, v. 19, n. 76, p. 15–26, jul./dic. 1994.

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

GOMES, E. C. *et al.* Constituintes do óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (Verbenaceae). **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 2, p. 29–32, abril/jun. 1993.

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

GOTTLIEB, O. R.; BORIN, M. R. M. B. Quimiosistemática como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade–UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p. 75–85.

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

GUPTA, M. P. (Ed). **270 Plantas medicinales iberoamericanas**. 1. ed. CYTED. Santa Fé de Bogotá: Editorial Presencia, 1995. p. 557–567.

HALBACH, G. Grenzen der Analytik Pflanzlicher Arzneibereitung. **Deutsche Apotheker zeitung**, Stuttgart, v. 123 n. 14, p. 668–671, april 1983.

HARTKE, K; MUTSCHELER, E. **Deutsches Arzneibuch–9. Ausgabe 1986 Kommentar**. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1987. p. 305–306.

HEGNAUER, R. Dicotyledoneae: *Rafflesiaceae-zygophyllaceae*. In: _____. **Chemotaxonomie der Pflanzen**. Band 6. Basel: Birkhäuser, 1973. p. 658–676.

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

HERNÁNDEZ, N. E.; TERESCHUK, M. L.; ABDALA, L. R. Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Tafi del Valle (Tucumán, Argentina). **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 73, n. 1–2, p. 317–322, nov. 2000.

ICH – International Conference on Harmonisation. **Guidance for industry–Q2B Validation of analytical procedures: Methodology**. Rockville, nov. 1996. Disponível em <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, fev. 2000.

KAISER, R.; LAMPARSKY, D. Caryophyllane–2,6– β –oxid, a new sesquiterpenoid compound from the oil of *Lippia citriodora* Kunth. (Constituents of Verbena oil, 2nd communication). **Helvetica Chimica Acta**, Zurich, v. 59, fasc. 5, n. 185, p. 1797–1802, 1976a.

KAISER, R.; LAMPARSKY, D. Natural occurrence of photocitral and some of their derivatives (Constituents of Verbena oil, 1st communication). **Helvetica Chimica Acta**, Zurich, v. 59, fasc. 5, n. 184, p. 1803–1808, 1976b.

KANEDA, N. *et al.* (+)–4 β –hydroxyhernandulcin, a new sweet sesquiterpene from the leaves and flowers of *Lippia dulcis*. **J. Nat. Prod.**, Lloydia, v. 55, n. 8, p. 1136–1141, aug. 1992.

KANKO, C. *et al.* Composition and intraspecific variability of the leaf oil of *Lippia multiflora* Mold. from the Ivory coast. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 11, n. 2, p. 153–158, mar./apr. 1999.

KANKO, C. *et al.* Compositon de l’huile essentielle de *Lippia multiflora* (Verbenaceae). Comparaison des huiles essentielles de quelques espèces africaines et américaines de *Lippia* celles de *L. multiflora*. **J. Soachim**, v. 001, p. 51–58, 1996.

KINGHORN, A. D. Biologically active compounds from plants with reputed medicinal and sweetening properties. **J. Nat. Prod.**, Lloydia, v. 50, n. 6, p. 1009–1024, nov./dec. 1987.

KLÜEGER, P. A. *et al.* Neuropharmacological evaluation of crude and semipurified extracts from *Lippia alba* WILL. N. E. Br. (Verbenaceae). In: INTERNATIONAL JOINT SYMPOSIUM–IOCD/CYTED, 1997, Panamá. **Chemistry, biological and pharmacological properties of medicinal plants from the Americas**. Panamá, 1997.

KLÜEGER, P. A. *et al.* Avaliação da atividade farmacológica central de diferentes preparações de *Lippia alba* Miller (Verbenaceae). SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, Florianópolis, 1996. **Resumos...** Florianópolis, 1996. p. 118 (F–142).

KUBUKELI, P. S. Traditional healing practice using medicinal herbs. **Lancet**, London,

v. 354, supl., p. SIV24, dec. 2000.

LAGROTTERIA, M.; LOZADA, C. Medicinal and aromatic plants from Cordoba, Argentina; their commercial and socio-cultural aspects. **Acta Hort.**, Wageningen, v. 330, p. 101–106, april 1993.

LAMATY, G. *et al.* 2-Methyl-6-methylene-7-octen-4-one, a constituent of *Lippia multiflora* essential oil. **Phytochemistry**, Oxford, v. 29, n. 2, p. 521–522, jan. 1990.

LAPA, A. J. *et al.* Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade–UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p. 181–196.

LEE, L. Introducing herbal medicine into conventional health care settings. **J. Nurse–Midwifery**, v. 44, n. 3, p. 253–266, may/jun. 1999.

LE MOS, T. L. G. *et al.* Antimicrobial activity of essential oils of brazilian plants. **Phytotherapy Res.**, London, v. 4, n. 2, p. 82–84, april 1990.

LENTINI, F. The role of ethnobotanics in scientific research. State of ethnobotanical knowledge in Sicily. **Fitoterapia**, Idena SpA, v. 71, sup. 1, p. S83–S88, aug. 2000.

LIST, P. H.; SCHMIDT, P. C. Quality assurance of phytopharmaceuticals. In:_____. **Phytopharmaceutical Technology**. London: Heyden; Son Limited, 1989. p 341–359.

LOPES, M. F. G. *et al.* Caracterização analítica de plantas medicinais. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3/4, p. 88–89, jul.-set./out.-dez. 1998.

LUGHADHA, E. N. Mudanças recentes e propostas na nomenclatura botânica: implicações para a botânica sistemática no Brasil. **Rev. Bras. Bot.**, São Paulo, v. 22, n. 2, supl., p. 231–235, out. 1999.

MACAMBIRA, L. M. A. *et al.* Contribuição ao conhecimento químico de plantas do Nordeste–*Lippia sidoides* Cham. **Acta Amazônica**, Manaus, v. 18, n. 1–2, supl., p. 449–452, mar./jun. 1988.

MACAMBIRA, L. M. A. *et al.* Naphthoquinoids from *Lippia sidoides*. **J. Nat. Prod.** Oxford, v. 49, n. 2, p. 310–312, mar./apr. 1986.

MARQUES, L. C. Problemas de identificação de espécies vegetais usadas como matéria-prima na indústria de fitoterápicos no Paraná. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XII, 1992, Curitiba. **Resumos ...** Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 1992. 296 p. p. 273.

MARTINEZ–CROVETTO, R. **Las plantas utilizadas en medicina popular en el noroeste de Corrientes (Republica Argentina)**. n. 69. Tucuman: Fundación Miguel Lillo–Ministerio de Cultura y Educación, 1981.

MARTINS, E. R. *et al.* **Plantas medicinais**. Viçosa: UFV, 2000.

MATOS, F. J. A. A validação de novas drogas e plantas medicinais. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 4, p. 90–92, out./dez. 1995.

MATOS, F. J. A. As ervas cidreiras do Nordeste do Brasil.—estudo de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae)—Parte II—Farmacoquímica. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 4, p. 137–141, out./dez. 1996.

MATOS, F. J. A. **Farmácias vivas: Sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades**. 3. ed. Fortaleza: EUFC, 1998.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais. Guia de seleção e emprego de plantas medicinais do Nordeste do Brasil**. v. 1. IOCE—Fortaleza—CE. 1989a.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais. Guia de seleção e emprego de plantas medicinais do Nordeste do Brasil**. v. 2. IOCE—Fortaleza—CE. 1989b.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil**. 2ª ed. Fortaleza: IU, 2000.

MATOS, F. J. A. *et al.* Essential oil composition of two chemotypes of *Lippia alba* grown in northeast Brazil. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 8, n. 6, p. 695–698, nov./dec. 1996.

MATOS, F. J. A.; OLIVEIRA, F. *Lippia sidoides* Cham.—farmacognosia, química e farmacologia. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3/4, p. 84–87, jul.-set./out.-dez. 1998.

MATOS, F. J. A. *et al.* Plantas medicinais de uso popular no Ceará. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, VII, 1982, Belo Horizonte. **Resumos...** Belo Horizonte: Comissão organizadora do SPMB, 1982. 562p. p. 89.

MENSSEN, H. G. Standardisierung und Zubereitungsformen von Phytopharmaka. **Pharmazeutische Zeitung**, Eschborn, v. 124, n. 6, p. 223–226, 1979.

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

MENTZ, L. A. *et al.* Plantas medicinais utilizadas no município de Fagundes Varela, RS. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XII, 1992, Curitiba. **Resumos...** Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 1992. 296 p. p. 271.

MENUT, C. *et al.* Aromatic plants of tropical west Africa. III. Chemical composition of leaf essential oil of *Lippia multiflora* Moldenke from Benin. **J. Essent. Oil Res.** Carol Stream, v. 7, n. 3, p. 331–333, may/jun. 1995.

MIDDLETON JR, E. The flavonoids. **Tips**, Amsterdam, p. 335–338, aug. 1984.

MING, L. C. Cultivo de plantas medicinais: influência da adubação orgânica na produção de biomassa de óleos essenciais em *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.—Verbenaceae. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XII, 1992, Curitiba. **Resumos...** Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 1992a. 296 p. p. 210.

MING, L. C. Rooting of cuttings of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.—Verbenaceae. **Acta**

Hort., Wageningen, v. 426, p. 643–646, aug. 1996.

MING, L. C. *et al.* Constituintes do óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.–Verbenaceae. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XII, 1992, Curitiba. **Resumos...** Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 1992b. 296 p. p. 111.

MORGAN, E. **Chemometrics: experimental design**. London: John Wiley; Sons, 1995.

MORI, K.; KATO, M. Synthesis and absolute configuration of (+)-hernandulcin. A new sesquiterpene with intensely sweet taste. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 27, n. 8, p. 981–982, 1986.

MOURA, J. P. C. Sudoríficos brasileiros. Sua ação terapêutica. **Rev. Flora Medicinal**, n. 8, p. 377–435, ago. 1943. Tese apresentada em set. 1884.

MUSTOFA, *et al.* Antiplasmodial activity of plant extracts used in west African traditional medicine. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 73, n. 1–2, p. 145–151, nov. 2000.

MWANGI, J. W. *et al.* Antimicrobial activity of essential oil of *Lippia* species in Kenya. **Discovery and Innovation**, Nairobi, v. 6, n. 1, p. 58–60, mar. 1994.

NAIR, A. G. R. *et al.* New flavone glycosides from *Lippia nodiflora*. **Indian J. Chem.**, Rajasthan, v. 11, n. 12, p. 1316–1317, dec. 1973.

NAKAMURA, T. *et al.* Acteoside as the analgesic principle of Cedron (*Lippia triphylla*), a peruvian medicinal plant. **Chem. Pharm. Bull.**, Tokio, v. 45, n. 3, p. 499–504, 1997.

NEIDLEIN, R.; DALDRUP, V. Isolations and structure of substances in *Lippia americana*, II. **Arch. Pharm.**, Weinheim, v. 313, p. 97–108, feb. 1980.

NEIDLEIN, R.; DALDRUP, V. Isolations and structure of substances in *Lippia Americana*, I. **Arch. Pharm.**, Weinheim, v. 312, p. 914–922, jan. 1979.

NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J. D. **Herbal medicines—a guide for health-care professionals**. London: The Pharmaceutical Press, 1996.

NIWA, Y. *et al.* Why are natural plant medicinal products effective in some patients and not in others with same disease?. **Planta Medica**, New York, v. 57, n. 4, p. 299–304, 1991.

NOAMESI, B. K.; ADEBAYO, G. I.; BAMGBOSE, S. O. A. Muscle relaxant properties of aqueous extract of *Lippia multiflora*. **Planta Medica**, New York, v. 3, p. 253–255, jun. 1985.

NOGUEIRA, C. M. D. *et al.* Análises químicas em plantas medicinais. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 1, p. 5–6, jan./mar. 1996.

NOSTRO, A.; GERMANÒ, M. P.; D'ANGELO, V. Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. **Lett. Appl.**

Microbiol., Oxford, v. 30, n. 5, p. 379–384, may 2000.

NUNES, R. S. *et al.* Padronização botânica de *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae). **Acta Farm. Bonaerense**, Buenos Aires, v. 19, n. 2, p. 115–118, abril/jun. 2000.

OLADIMEJI, F. A. *et al.* Pediculocidal and scabicial properties of *Lippia multiflora* essential oil. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 72, n. 1–2, p. 305–311, sept. 2000.

OLIVEIRA, A. L. F. *et al.* Contribuição à farmacognosia de Verbenaceae II–indicação de bioatividade em extratos vegetais. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 4, p. 83–84, out./dez. 1992.

PAGLIARINI, W. S. M. **Levantamento das plantas de uso medicinal no distrito de Ribeirão da Ilha**. Florianópolis, 1995. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Ciências Biológicas)–Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

PARIS, R. R.; MOYSE, H. **Précis de matière médicale**. Tome III. Paris: Masson; C^{ie}, 1971.

PÉREZ–GALINDO, J. A.; LÓPEZ–MIRANDA, J.; MARTÍN–DOMINGUEZ, I. R. Geometric and Reynolds number effects on oregano (*Lippia berlandieri* Shauer) essential oil extraction. **J. Food Engineering**, Oxon, v. 44, n. 3, p. 127–133, may 2000.

PERU. **Secretaria Pro–Tempore**. Tratado de Cooperacion Amazonica. Plantas Medicinales Amazonicas: Realidad y perspectivas. Lima, 1995.

PETROVICK, P. R. Tecnologia de fitoterápicos: um desafio a vencer. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, 1996, Florianópolis. **Resumos...** Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina, 1996. p. 25 (MC–11).

PETROVICK, P. R.; MARQUES, L. C.; DE PAULA, I. C. New rules for phytopharmaceutical drug registration in Brazil. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 66, n. 1, p. 51–55, july 1999.

PETROVICK, P. R. *et al.* Eficácia terapêutica e padronização de fitoterápicos. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, X, 1988, São Paulo. **Anais...** São Paulo: DPF/EPM, v. 10, 1988. XXX p. p. P6/7.

PETRY, R. D. **Desenvolvimento e validação de métodos de doseamento do teor de flavonóides de *Passiflora edulis* Sims. (maracujá)**. Porto Alegre, 1999. Dissertação (Mestrado Ciências Farmacêuticas)–Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

USDA – United States Department of Agriculture. **Phytochemical and ethnobotanical databases**. Beltsville, Agricultural Research Center, Maryland. Disponível na internet. <http://plants.usda.gov>, feb. 2000.

PINO, J. A. *et al.* Produccion de oregano en Cuba: una alternativa a la importacion. **Alimentaria**, Madrid, v. 35, n. 280, p. 69–71, mar. 1997.

PINO, J. A.; GARCIA, J.; MARTINEZ, M. A. Solvent extraction and supercritical

carbon dioxide extraction of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown leaf. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 9, n. 3, p. 341–343, may/jun. 1997.

PINO, J. A.; ORTEGA, A.; ROSADO, A. Chemical composition of the essential oil of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown from Cuba. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 8, n. 4, p. 445–446, jul./aug. 1996.

PINO, J. A.; ROSADO, A.; MENÉNDEZ, R. Leaf oil of *Lippia micrômera* Schauer in DC. from Cuba. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 10, n. 2, p. 189–190, mar./apr. 1998.

PIO CORRÊA, M. **Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, v. 6, 1926–1979.

PLAMED.EXE. Plantas Mediciniais. 1.0. Antônio Amaury Silva Júnior, Álvaro Constâncio. EPAGRI–Promed–Projeto de Plantas Mediciniais. Itajaí: EPAGRI, 1999. 1 CD–ROM, Dbase 5.0.

RAO, C. B.; VIJAYAKUMAR, E. K. S.; KRISHNA, R. R. Chemical examination of the stems of *Lippia citriodora* Linn. **Current Science**, Karnataka, v. 48, n. 12, p. 534–535, jun. 1979.

RASTRELLI, L. *et al.* Iridoids from *Lippia graveolens*. **Phytochemistry**, Oxford, v. 49, n. 6, p. 1829–1832, nov. 1998.

RIMPLER, H.; SAUERBIER, H. Iridoid glucosides as taxonomic markers in the genera *Lantana*, *Lippia*, *Aloysia* and *Phyla*. **Biochem. System. Ecol.**, Oxford, v. 14, n. 3, p. 307–310, 1986.

ROBINSON, T. **The organic constituents of higher plants**. 4th. ed. Massachusetts: Cordus Press, 1980.

RODAL, M. J. N.; NASCIMENTO, L. M.; MELO, A. L. Composição florística de um trecho de vegetação arbustiva caducifólia, no município de Ibimirim, PE, Brasil. **Acta Bot. Bras.**, Belém, v. 13, n. 1, p. 15–28, 1999.

RODE, J. Possibilities of *Lippia citriodora* Kunth. Cultivation in Slovenia. In: INTERNATIONAL HORTICULTURAL CONGRESS, XXV, 1998. **ISHS Electronic Style Sheet**, 1998.

RODE, J.; FERANT, N.; CERENAK, A. Citronka (*Lippia citriodora* Kunth.) zanimiva zdravilna in aromatična rastlina, prenesena v razmere *in vitro*. **SODOBNO KMETIJSTVO**, Ljubljana, v. 31, n. 7–8, p. 383–384, 1998.

ROTBLETT, M. Herbal medicine: expanded commission E monographs. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 133, n. 6, p. 487, sept. 2000.

ROUQUAYROL, M. Z. *et al.* Atividade moluscicida de óleos essenciais de plantas do nordeste brasileiro. **Rev. Bras. Pesquisas Med. Biol.**, Ribeirão Preto, v. 13, n. 4–6, p. 135–143, ago. 1980.

SAMUELSSON, G. **Drugs of natural origin—a textbook of pharmacognosy**.

Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1992.

SANTOS, P. D. *et al.* Efeito farmacológico de diferentes extratos hidroalcoólicos de *Lippia alba* Miller (Verbenaceae) no comportamento de camundongos. SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia. **Resumos...** Águas de Lindóia: Comissão organizadora do XV SPMB, 1998. 227 p. p. 83.

SANTOS-MENDES, M. M. F. B.; MING, L. C.; MARQUES, M. O. M. Caracterização fitoquímica do óleo essencial de 8 formas de *Lippia alba*, cultivadas em São Manuel-SP. SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XVI, 2000, Recife. **Resumos...** Recife: Comissão organizadora do XV SPMB, 2000. 227 p. p. 73.

SAUERWEIN, M.; SHIMOMURA, K. Secondary metabolites in Green Hairy root cultures. **Planta Medica**, New York, v. 57, supl. 2, p. A10-A12, 1991.

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

SCHULTKA, W.; CORNELIUS, R. Vegetation structure of a heavily grazed range in northern Kenya: tree and shrub canopy. **J. Arid Environments**, London, v. 36, n. 2, p. 291-306, June 1997.

SERRANO, C.; ORTEGA, T.; VILLAR, A. M. Biological activity of traditional medicines from Spain and Guatemala. *Artemia salina* bioassay: a revision. **Phytotherapy Res.**, London, v. 10, supl. 1, p. S118-S120, 1996.

SILVA, O. *et al.* Guinea-Bissau's plants: *in vitro* susceptibility studies on *Neisseria gonorrhoeae*. **Int. J. Pharmacognosy**, Lisse, v. 35, n. 5, p. 323-328, Dec. 1997.

SILVA, R. M.; FARIAS, M. R. Investigação químico-farmacológica de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br-Verbenaceae. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, VII, 1997, Florianópolis. **Resumos...** Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina, 1997.

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

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

SIQUEIRA, N. C. S.; SILVA, G. A. A. B.; ALICE, C. B. Análise dos óleos essenciais de algumas plantas aromáticas tradicionais ou nativas no Rio Grande do Sul. **Rev. Bras. Farm.**, v. 67, p. 118-128, out./dez. 1986.

SKAL TSA, H.; SHAMMAS, G. Flavonoids from *Lippia citriodora*. **Planta Medica**, New York, v. 54, n. 5, p. 465, Oct. 1988.

SOARES, L. *et al.* Aplicação de delineamento fatorial em soluções extrativas de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. ex Britt.; Wils. SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA

UFSC, VIII, 1998, Florianópolis. **Resumos...** Florianópolis: Imprensa Universitária, 1998. 554 p. p. 505.

SOLER, E.; DELLACASSA, E.; MOYNA, P. Composition of *Aloysia gratissima* leaf essential oil. **Phytochemistry**, Oxford, v. 25, n. 6, p. 1343–1345, may 1986b.

SOLER, E.; DELLACASSA, E.; MOYNA, P. Composition of *Aloysia gratissima* flower essential oil. **Planta Medica**, New York, n. 6, p. 488–490, dec. 1986a.

SONAGLIO, D. Influência das condições ambientais e estagio de desenvolvimento na constituição química de *Achyrocline satureioides* (Lam.) dc. In: REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 41^a, 1989, Fortaleza. **Anais...** Fortaleza: Ciência e Cultura, v. 41, 1989. p. 487.

SONAGLIO, D. **Padronização de Extratos Hidroalcoólico das Sumidades Floridas de *Achyrocline satureioides* (LAM.) DC.–COMPOSITAE (MARCELA)**. Porto Alegre, 1987. Dissertação (Mestrado em Farmácia)–Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

SONAGLIO, D. *et al.* **Elaboração de formas farmacêuticas sólidas a partir de extratos vegetais de *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown ex Britt.; Wils. (falsa melissa) Verbenaceae**. Florianópolis, 1998. Relatório parcial de pesquisa–Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina.

SONAGLIO, D. *et al.* Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* (org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade–UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p. 221–258.

SOUTO–BACHILLER, F. A. *et al.* Terpenoid composition of *Lippia dulcis*. **Phytochemistry**, Oxford, v. 44, n. 6, p. 1077–1086, feb. 1997.

SOUZA, M. P. *et al.* **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras**. Fortaleza: edUFC, 1991. p. 133–139.

STELLMACH, B. Herstellung und Standardisierung von pflanzenextrakten. **Chemische Industrie**, Duesseldorf, v. 32, p. 154–170, 1980.

SWINYARD, E. A.; BROWN, W. C.; GOODMAN, L. S. Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Bethesda, v. 106, p. 319–330, 1952.

SWINYARD, E. A. *et al.* **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Bethesda, v. 106, p. 319, 1952.

TAOUBI, K. *et al.* Phenylpropanoid glycosides from *Lantana camara* and *Lippia multiflora*. **Planta Medica**, New York, v. 63, n. 2, p. 192–193, april 1997.

TERBLANCHÉ, F. C.; KORNELIUS, G. Essential oil constituents of the genus *Lippia* (Verbenaceae)–A literature review. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 8, n. 5, p. 471–485, sept./oct. 1996.

TERBLANCHÉ, F. C. *et al.* Composition of the essential oil of *Lippia scaberrima* Sond. from South Africa. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 10, n. 2, p. 213–215,

mar./apr. 1998.

TEUBER, C. A.; FARIAS, M. R. **Análise fitoquímica de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br-Verbenaceae**. Florianópolis, 1996. Relatório Final de Iniciação Científica–Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina.

TOMÁS–BARBERÁN, F. A. *et al.* Twelve 6–oxygenated flavone sulphates from *Lippia nodiflora* and *L. canescens*. **Phytochemistry**, Oxford, v. 26, n. 8, p. 2281–2284, jul. 1987.

TREASE, G. E.; EVANS, W. C. **Pharmacognosy**. 12 ed. London: Baillière Tindall, 1983.

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

TUCKER, A. O. *et al.* The essential oil of *Lippia micromera* Schauer in DC. (Verbenaceae). **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 5, n. 6, p. 683–685, nov./dec. 1993.

VALE, T. G. *et al.* Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown chemotypes. **J. Ethnopharmacology**, Co Clare, v. 67, n. 2, p. 127–133, nov. 1999.

VALE, T. G.; MATOS, F. J. A.; VIANA, G. S. B. Efeito anticonvulsivante do óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown e de seus princípios ativos. SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia. **Resumos...** Águas de Lindóia: Comissão organizadora do XV SPMB, 1998. 227 p. p. 87.

VALENTIN, A. *et al.* Composition and antimalarial activity *in vitro* of volatile components of *Lippia multiflora*. **Phytochemistry**, Oxford, v. 40, n. 5, p. 1439–1442, nov. 1995.

VELASCO–NEGUERUELA, A. *et al.* Volatile constituents of four *Lippia* species from Córdoba (Argentina). **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 5, n. 5, p. 513–524, sept./oct. 1993.

VINCENZI, M.; MAIALETTI, F.; DESSI, M. R. Monographs on botanical flavouring substances used in foods. Part IV. **Fitoterapia**, Idena SpA, v. 66, n. 3, p. 203–210, 1995.

VON POSER, G. L. *et al.* Implicações taxonômicas de iridóides em Verbenaceae. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 13, n. 2, p. 169–172, 1997.

WENIGER, B.; ROBINEAU, L. **Seminário TRAMIL 3–elements pour une pharmacopée Caribe**. Santo Domingo: Corripio, 1988. p. 57–58.

ZÉTOLA, M. **Desenvolvimento de preparações extrativas de *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown ex Britt; Wils. (falsa melissa)–Verbenaceae**. Porto Alegre, 2000. Dissertação (Mestrado em Farmácia)–Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do

Rio Grande do Sul.

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

ZHI-CEN, L. **General control methods for vegetable drugs.** Comparative study of methods includes in thirteen pharmacopoeias and proposals on their international unification. Geneva: WHO/PHARM/80.502, 1980.

ZOGHBI, M. G. B. *et al.* Essential oils of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br growing wild in the Brazilian Amazon. **Flavour Fragr. J.**, W Sussex, v. 13, n. 1, p. 47–48, jan./feb. 1998.

ZOMLEFER, W. B. **Guide to flowering plant families.** North Carolina: The University of North Carolina Press Chapel Hill; London, 1994.

ZYGADLO, J. A. *et al.* Composition of the flower oils of some *Lippia* and *Aloysia* species from Argentina. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v. 7, n. 6, p. 593–595, nov./dec. 1995.

ZYGADLO, J. A. *et al.* Empleo de aceites esenciales como antioxidantes naturales. **Grasas y Aceites**, Sevilla, v. 46, n. 4–5, p. 285–288 1995.

ANEXOS

Anexo 1 – Sinonímias científicas de espécies do gênero *Lippia***Tabela 1 – Espécies do gênero *Lippia* e suas sinonímias segundo a literatura botânica, fitoquímica e farmacológica**

| Espécie | Sinonímias |
|---|---|
| <i>Lippia adoensis</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998; KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Hochst (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; ELAKOVICH & OGUNTMEIN, 1987; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) ex Walp. (ABEGAZ & ASFAW & LWANDE, 1997) | <i>L. abyssinica</i> (FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998), <i>L. multiflora</i> Mold. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. grandifolia</i> Martius et Schau. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. schimperi</i> Walp (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996). |
| <i>L. affinis aristata</i> (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Schau. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | |
| <i>L. affinis sidoides</i> Cham. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | |
| <i>L. affinis sidoides</i> Schau. | |
| <i>L. alba</i> (ABRAHAM & HERNANDEZ & MISAS, 1979; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1982; KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) Braun (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | |
| <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. R. Brown (AGRA & BARBOSA FILHO, 1990) | |
| <i>L. alba</i> (Will.) N. E. Br. (DI STASI <i>et al.</i> , 1989; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997) | |
| <i>L. alba</i> (Mill.) Brown (GONÇALVES & MARTINS, 1998) | |
| <i>L. alba</i> N. E. Br. (COSTA & DI STASI & KIRIZAWA, 1989; DI STASI <i>et al.</i> , 1986; MATOS <i>et al.</i> , 1982) | |
| <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Br. (FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998; GOMES & MIGUEL & MOREIRA, 1990; GOMES <i>et al.</i> , 1993; MING <i>et al.</i> , 1992A; MING, 1996; MING <i>et al.</i> , 1992B; ZOGHBI <i>et al.</i> , 1998) | |
| <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown (AGRA <i>et al.</i> , 1994; MARTINEZ-CROVETTO, 1981; MATOS <i>et al.</i> , 1996; PINO & GARCIA & MARTINEZ, 1997; PINO & ORTEGA & ROSADO, 1996; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. asperifolia</i> A. Rich.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. asperifolia</i> Poepp.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. balsamea</i> Mart.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. capensis</i> (Thunb.) Spreng.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. citrata</i> Cham. et Schlecht; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. crenata</i> Sessé et Moc.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. geminata</i> HBK.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. globiflora</i> Kuntze; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. lantanoides</i> ; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. panamensis</i> Turcz.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. trifolia</i> Sessé et Moc.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L.</i> |

| Especie | Sinonímias |
|---|---|
| | <i>virgata</i> Sessé et Moc.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. alba</i> ¹ (Mill.) N. E. Br. ex Britt. & Wilson (ABAD & BERMEJO & VILLAR, 1997; CÁCERES <i>et al.</i> , 1991; CORRÊA, 1992A; CORRÊA, 1992B; GUPTA, 1995; SERRANO & ORTEGA & VILLAR, 1996; TUCKER & MACIARELLO, 1999), Gardn. | <i>Lantana alba</i> Mill. (GUPTA, 1995); <i>Lantana geminata</i> (H. B. K.) Spreng. (GUPTA, 1995); <i>Lippia geminata</i> H.B.K. /Kunth (H. B. K.) Spreng. Kunth; <i>Lippia geminata</i> HBK (CORRÊA, 1992A; CORRÊA, 1992B; GUPTA, 1995), <i>Lippia citrata</i> Cham. (GUPTA, 1995); <i>Lantana lavandulacea</i> Willd. (GUPTA, 1995); <i>Lantana lippioides</i> Hook. & Arn. (GUPTA, 1995); <i>Lantana mollissima</i> Desf. (GUPTA, 1995); <i>Lippia asperifolia</i> A. Rich. (GUPTA, 1995); <i>Lippia crenata</i> Sessé & Moc. (GUPTA, 1995); <i>Lippia havannensis</i> Turcz. (GUPTA, 1995); <i>Lippia panamensis</i> Turcz. (GUPTA, 1995); <i>Verbena globiflora</i> (L'Her) (GUPTA, 1995); <i>Verbena odorata</i> (Pers.) Steud. (GUPTA, 1995); <i>Zapania globiflora</i> (L'Her.) Willd. (GUPTA, 1995); <i>Zapania lantanoides</i> Lam. (GUPTA, 1995); <i>Zapania odorata</i> Pers. (GUPTA, 1995); <i>Zapania odoratissima</i> Scop. (GUPTA, 1995); |
| <i>L. alba</i> var. <i>carterae</i> Moldenke (TUCKER & MACIARELLO, 1999) | |
| <i>L. alnifolia</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Schau. (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. brasiliensis</i> A. S. Muller (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) ¹³² |
| <i>L. alnifolia</i> Mart. et Schauer (AGRA <i>et al.</i> , 1994) | |
| <i>L. americana</i> L.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. floribunda</i> HBK; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. hemisphaerica</i> ; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. pauciserrata</i> Turcz; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. pyramidata</i> Crantz (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. aristata</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Schau. (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. arguta</i> Mart.;(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>Lantana aristata</i> (Schau.) Briq. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. asperifolia</i> Rich. (MATOS <i>et al.</i> , 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. asperiflora</i> (ABEGAZ & ASFAW & LWANDE, 1997; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | <i>L. javanica</i> (ABEGAZ & ASFAW & LWANDE, 1997) |
| <i>L. berlandieri</i> Shauer (GERMÁN, 1994) | |
| <i>L. canescens</i> (BARRON <i>et al.</i> , 1988; SKAL TSA & SHAMMAS, 1988) Kunth (TOMÁS-BARBERÁN <i>et al.</i> , 1987) | |
| <i>L. canescens</i> H.B.K. (MATOS <i>et al.</i> , 1996) | |
| <i>L. carviadora</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) Meikle (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |

| Espécie | Sinonímias |
|--|--|
| <i>L. carviadora</i> Meikle var. <i>minor</i> Meikle (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. chamaedrifolia</i> Steud. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. chamaedryoides</i> Steud.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>Aloysia chamaedrifolia</i> Cham. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) |
| <i>L. chevalieri</i> Mold. (GASQUET & DELMAS & TIMON-DAVID, 1993; SILVA <i>et al.</i> , 1997) | |
| <i>L. citrata</i> Schlecht. (MOURA, 1984) | |
| <i>L. citriadora</i> H.B.K. (MATOS <i>et al.</i> , 1996; SKAL TSA & SHAMMAS, 1988; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) | |
| <i>L. citriadora</i> Kunth (RODE & FERANT & CERENAK, 1998; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | <i>L. triphylla</i> (L'Hér) Kuntze; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>Aloysia triphylla</i> (L'Hér) (RODE & FERANT & CERENAK, 1998) Britt. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. citriadora</i> (ANDRADE <i>et al.</i> , 1998, CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; KANKO <i>et al.</i> , 1996; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997; MING, 1996; SIQUEIRA & SILVA & ALICE, 1986) (Kunth) Ortega et Palau. et HBK et Linn | <i>Aloysia citriadora</i> Ort. ex Pers.; <i>Aloysia triphylla</i> (L'Her) Britton; <i>Lippia citriadora</i> (Lam.) Kunth; <i>L. triphylla</i> (L'Her.) Kuntze; <i>Verbena citriadora</i> Cav.; <i>Verbena tripilla</i> L'Herit; |
| <i>L. citriadora</i> Linn. | |
| <i>L. citriadora</i> (Ort.) H. B. K. | <i>Aloysia citriadora</i> Ort. (VINCENZI & MAIALETTI & DESSI, 1995); <i>A. triphylla</i> Britton (VINCENZI & MAIALETTI & DESSI, 1995); <i>L. triphylla</i> sic (VINCENZI & MAIALETTI & DESSI, 1995); <i>Verbena triphylla</i> L'Herit (VINCENZI & MAIALETTI & DESSI, 1995); |
| <i>L. citriadora</i> (Ortega ex Pers.) Humb., Bonpl. et Kunth (BELLAKHDAR <i>et al.</i> , 1994) | <i>A. triphylla</i> (L'Herit.) Britton (BELLAKHDAR <i>et al.</i> , 1994) |
| <i>L. corymbosa</i> Cham. (FONSECA, 1939) | |
| <i>L. dauensis</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) (Chiov.) Chiov. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>Lantana dauensis</i> Chiov. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. dulcis</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) Trev. (CÁCERES <i>et al.</i> , 1991; CÁCERES <i>et al.</i> , 1993; COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; COMPADRE <i>et al.</i> , 1987; COMPADRE <i>et al.</i> , 1985; GUPTA, 1995; KANEDA <i>et al.</i> , 1992; KINGHORN, 1987; MORI & KATO, 1986; SAUERWEIN & SHIMOMURA, 1991; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. asperifolia</i> Benth.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. asperifolia</i> Reichenb.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. dulcis</i> var. <i>mexicana</i> Wehmer; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. scaberrima</i> (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997); <i>Phyla dulcis</i> Moldenke (GUPTA, 1995); <i>Phyla scaberrima</i> (A. L. Juss.) Moldenke; (GUPTA, 1995; KANEDA <i>et al.</i> , 1992; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>Zapania scaberrima</i> (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) Juss. ex Pers (GUPTA, 1995); <i>Phyla scaberrima</i> Mold. (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) |
| <i>L. fissicalis</i> (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) | |
| <i>L. fissicalyx</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996) Tronc.(COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; GUPTA, 1995; TERBLANCHÉ & | |

| Especie | Sinonímias |
|--|---|
| KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. geminata</i> HBK (CORRÊA, 1992A; FORESTIERI <i>et al.</i> , 1996; MATOS <i>et al.</i> , 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. gracillis</i> H.B.K. (MATOS & OLIVEIR, 1998) | |
| <i>L. gracillis</i> Schan. (FONTENELE <i>et al.</i> , 1988) | |
| <i>L. gracilis</i> Schauer K. (AGRA <i>et al.</i> , 1994) | |
| <i>L. gracilis</i> Schau. (CORRÊA, 1992A) | |
| <i>L. grandifolia</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) | <i>L. adoensis</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996) |
| <i>L. grandiflora</i> (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) | |
| <i>L. grandis</i> Martius & Schau. (MATOS & OLIVEIR, 1998, TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. grandis</i> Schau. (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986) | |
| <i>L. grata</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Schau. (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. graveolens</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996) (Kunth) (GUPTA, 1995) H.B.K. | <i>Lantana origanoides</i> Mart. e Gal.; <i>Lantana berlandieri</i> Schauer; <i>Lippia berlandieri</i> Shauer. (GUPTA, 1995) |
| <i>L. graveolens</i> H. B. K. (COMPADRE <i>et al.</i> , 1987; DOMINGUEZ <i>et al.</i> , 1989; PINO & BOROES & FUENTES, 1997; RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. amentácea</i> M. E. Jones; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. berlandieri</i> Millsp.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. berlandieri</i> Schau. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. graveolens</i> Schau. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. tomentosa</i> Sessé et Moc. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>Lantana origanoides</i> Mart. e Gal (RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998).; <i>Lantana berlandieri</i> Schauer (RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998); |
| <i>L. graveolens</i> Humb., Bonpl. & Kunth (TUCKER <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. grisebachiana</i> Mold (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. lantanaefolia</i> Griseb. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. grisebaquiana</i> (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) | |
| <i>L. hastulata</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) (Griseb.) Hieron. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>Acantholippia hastulata</i> Griseb.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. heleri</i> Britton (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. helleri</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) Britton | |
| <i>L. integrifolia</i> (Griseb.) Hieron. (CATALÁN & LAMPASONA & FENIK, 1993; CATALÁN & FENIK & DARTAVET, 1991; CATALÁN <i>et al.</i> , | <i>L. turbinata</i> var. <i>integrifolia</i> Griseb. |

| Espécie | Sinonímias |
|--|---|
| 1992; CATALÁN & LAMPASONA, 1995; CATALÁN & LAMPASONA & FENIK, 1994; CATALÁN <i>et al.</i> , 1983; COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; DARTAYET <i>et al.</i> , 1984; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO <i>et al.</i> , 1995A) | |
| <i>L. javanica</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) (Burm f.) Spreng.(RIMPLER & SAUERBIER, 1986; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. asperifolia</i> L. C. Rich.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. asperifolia</i> var. <i>anômala</i> Moldenke; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. scabra</i> Hoschst. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. junelliana</i> (Mold.) Tronc. (D006, TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO, LAMARQUE, GUZMAN <i>et al.</i> , 1995) | <i>Lantana junelliana</i> Moldenke |
| <i>L. juneliana</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | |
| <i>L. ligustrina</i> (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) (Lag.) Britton (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>Verbena ligustrina</i> Lag.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993); <i>A. grátissima</i> (Gill. et Hook.) Troncoso; <i>L. lycioides</i> (Cham.) Steud; <i>A. lycioides</i> ; <i>A. ligustrina</i> (Lag.) Small.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) <i>Junellia ligustrina</i> (Lag.) Moldenke; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) Considerada sinonímia de <i>A. grátissima</i> (Gill. et Hook.) Tronc. |
| <i>L. lycioides</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; SIQUEIRA & SILVA & ALICE, 1986; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) (Cham.) Steud. (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>A. grátissima</i> var. <i>gratis</i> . (Gill. et Hook.) Troncoso; <i>A. ligustrina</i> (Lag.) Small.; <i>A. lycioides</i> Cham.; <i>L. ligustrina</i> ; SIQUEIRA & SILVA & ALICE, 1986; <i>Lypia lycioides</i> (SIQUEIRA & SILVA & ALICE, 1986); <i>A. grátissima</i> (Gill. et Hook.) Tronc. (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B); <i>A. grátissima</i> (Gill. et Hook.) Tronc. (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) |
| <i>L. lycioides</i> (Cham.) Steud. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | <i>L. lagustrina</i> Britton;(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>A. grátissima</i> (Gill. et Hook.) Tronc. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>A. lycioides</i> Cham. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. micromera</i> (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) Schauer (PINO & ROSADO & MENÈNDEZ, 1998; PINO & BOROES & FUENTES, 1997; RIMPLER & SAUERBIER, 1986; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; TUCKER <i>et al.</i> , 1993; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. helleri</i> Britt. (sinonímia da var. <i>L. micromera helleri</i> (Britt.) Moldenke; <i>L. organifolia</i> Kunth. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. micromera</i> var. <i>helleri</i> (Britton) Moldenke(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; ,TUCKER <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. cuneifolia</i> Sessé&Moc.; (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) <i>L. helleri</i> Britton. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. micromeria</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | |
| <i>L. microphylla</i>) | |
| <i>L. multiflora</i> Moldenke (BENOIT & VALENTIN & PELISSIER, 1996; CHANH & KOFFI & CHANH, | <i>L. adoensis</i> Hochst. (KANKO <i>et al.</i> , 1999; MENUT <i>et al.</i> , 1995; VELASCO- |

| Especie | Sinonímias |
|---|--|
| 1988; KANKO <i>et al.</i> , 1999; KANKO <i>et al.</i> , 1996; LAMATY <i>et al.</i> , 1990; MENUT <i>et al.</i> , 1995; NOAMESI & ADEBAYO & BAMGBOSE, 1985; TAOUBI <i>et al.</i> , 1997; VALENTIN <i>et al.</i> , 1995; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993); <i>L. grandifolia</i> Martius and Schan. (KANKO <i>et al.</i> , 1999); <i>L. schimperi</i> Walp (KANKO <i>et al.</i> , 1999); <i>L. grandifolia</i> Martius et Schau. (MENUT <i>et al.</i> , 1995; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) |
| <i>L. nodiflora</i> (BARRON <i>et al.</i> , 1988; BARUA & CHAKRABARTI & SANYAL, 1969; KANKO <i>et al.</i> , 1996; SKAL TSA & SHAMMAS, 1988) (L.) Mich. (FORESTIERI <i>et al.</i> , 1996) Greene | <i>Phyla chinensis</i> Lour.; <i>Phyla nodiflora</i> (L.) Greene (ELAKOVICH & STEVENS, 1985); |
| <i>L. nodiflora</i> L. Greene (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | <i>L. cuneifolia</i> Zipp. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. nodiflora</i> (L.) Michx. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. repens</i> Spreng. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>Phyla chinensis</i> Lour. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>Phyla nodiflora</i> (L.) Greene (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); |
| <i>L. nodiflora</i> (L.) Greene (ELAKOVICH & STEVENS, 1985) | |
| <i>L. nodiflora</i> (L.) Mich. (TOMÁS-BARBERÁN <i>et al.</i> , 1987) | |
| <i>L. nodiflora</i> (L.) Michx | <i>Phyla chinensis</i> Lour. (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993); <i>Phyla nodiflora</i> (L.) Greene (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) |
| <i>L. nodiflora</i> Mich. (NAIR <i>et al.</i> , 1973) | |
| <i>L. organoides</i> H.B.K.(OLIVEIRA <i>et al.</i> , 1992; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>L. berterii</i> Spreng.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. polystachya</i> Griseb.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO, LAMARQUE, GUZMAN <i>et al.</i> , 1995; ZYGADLO, LAMARQUE, MAESTRI <i>et al.</i> , 1995) | <i>Aloysia polystachya</i> (Gris.) Mold.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO, LAMARQUE, GUZMAN <i>et al.</i> , 1995) |
| <i>L. polistachia</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | |
| <i>L. pseudo thea</i> Schauer (FONSECA, 1939) | <i>Lantana pseudo thea</i> St.-Hil. (FONSECA, 1939) |
| <i>L. pulcra</i> Briq. (MATOS <i>et al.</i> , 1996) | |
| <i>L. scaberrima</i> Sond. (TERBLANCHÉ <i>et al.</i> , 1998) | |
| <i>L. schimperi</i> Walp. (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. sellowii</i> Briq.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>A. gratissima</i> (Gill. et Hook) Tronc. var. <i>selowii</i> (Briq.) Mold. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993); <i>L. affinis</i> Briq.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. spiraeoides</i> Mart. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>A. sellowii</i> (Briq.) Moldenke (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. seriphioides</i> A. Gray (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>Acantholippia seriphioides</i> (A. Gray) Mold. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993); <i>L. foliosa</i> Phil. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. sidoides</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & | <i>L. multicapitata</i> Mart. (TERBLANCHÉ & |

| Espécie | Sinonímias |
|---|---|
| DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Cham. (CORRÊA, 1992A; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; CAVALCANTI & NUNES, 1991, COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; LEMOS <i>et al.</i> , 1990; LOPES <i>et al.</i> , 1998; MACAMBIRA <i>et al.</i> , 1988; MACAMBIRA <i>et al.</i> , 1986; MATOS & OLIVEIR, 1998, TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. sidoides</i> Schan. (FONTENELE <i>et al.</i> , 1988) | |
| <i>L. somalensis</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) Vatke (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. stoechadifolia</i> HBK. (MATOS <i>et al.</i> , 1996; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>Phyla stoechadifolia</i> (L.) Small (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. thymoides</i> (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986) Martius&Schau. (COSTA & LUCAS, 1945; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>Lantana microphylla</i> Mart. (COSTA & LUCAS, 1945); <i>Dichiptera aromatica</i> Arruda Camara (COSTA & LUCAS, 1945); |
| <i>L. trifida</i> C. Gay (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>Acantholippia trifida</i> Clos (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993); <i>L. gracilis</i> R. A. Phil. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. hispida</i> Gay (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. Parviflora</i> Gardner (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>Acantholippia trifida</i> (C. Gay) Moldenke (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. trifolia</i> | |
| <i>L. triphylla</i> (L'Hér) O. Kuntze (NAKAMURA <i>et al.</i> , 1997; TOMÁS-BARBERÁN <i>et al.</i> , 1987; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | <i>A. triphylla</i> (L'Hér) Britt. (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993); <i>A. citriodora</i> Ort. ex Pers.; <i>L. citrodora</i> (TOMÁS-BARBERÁN <i>et al.</i> , 1987) (Lam.) Kunth; <i>L. citriodora</i> Kunth (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993); |
| <i>L. tryphylla</i> (BARRON <i>et al.</i> , 1988) | |
| <i>L. turbinata</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) Griseb. (GUPTA, 1995; LAGROTTERIA & LOZADA, 1993; RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO, LAMARQUE, GUZMAN <i>et al.</i> , 1995) | <i>L. aprica</i> R. A. Phil. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. disepala</i> R. A. Phil. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996); <i>L. poleo</i> Lillo (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) |
| <i>L. ukambensis</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Vatke (C012; COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. wilmsii</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) HHW. Pearson (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |

Anexo 2 – Sinonímias populares de espécies do gênero *Lippia*

Tabela 2 – Nomes populares de espécies do gênero *Lippia* segundo a literatura botânica, fitoquímica e farmacológica

| Espécie | Sinonímia popular |
|---|--|
| <i>Lippia adoensis</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998; KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Hochst (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; ELAKOVICH & OGUNTMEIN, 1987; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) ex Walp. (ABEGAZ & ASFAW & LWANDE, 1997) | Kesse (ABEGAZ & ASFAW & LWANDE, 1997; - <u>Etiópia</u>) |
| <i>L. affinis aristata</i> (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Schau. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | |
| <i>L. affinis sidoides</i> Cham. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | |
| <i>L. affinis sidoides</i> Schau. | |
| <i>L. alba</i> (ABRAHAM & HERNANDEZ & MISAS, 1979; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1982; KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) Braun (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | Anis de España (ABRAHAM & HERNANDEZ & MISAS, 1979 - <u>Cuba</u>); Cidreira (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1982 - <u>Brasil</u>); |
| <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. R. Brown (AGRA & BARBOSA FILHO, 1990) | Erva cidreira (AGRA & BARBOSA FILHO, 1990 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. alba</i> (Will.) N. E. Br. (DI STASI <i>et al.</i> , 1989; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997) | Erva cidreira do campo (DI STASI <i>et al.</i> , 1989 - <u>Brasil</u>); alecrim do campo (DI STASI <i>et al.</i> , 1989 - <u>Brasil</u>); salsa brava (DI STASI <i>et al.</i> , 1989 - <u>Brasil</u>); salva brava (DI STASI <i>et al.</i> , 1989 - <u>Brasil</u>); salvia (DI STASI <i>et al.</i> , 1989 - <u>Brasil</u>); salvia da gripe (DI STASI <i>et al.</i> , 1989 - <u>Brasil</u>); salva (DI STASI <i>et al.</i> , 1989 - <u>Brasil</u>); salva-limão (DI STASI <i>et al.</i> , 1989 - <u>Brasil</u>); alecrim (KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Brasil</u>); cidreira (KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. alba</i> (Mill.) Brown (GONÇALVES & MARTINS, 1998) | Erva-cidreira (GONÇALVES & MARTINS, 1998 - <u>Brasil</u>); |
| <i>L. alba</i> N. E. Br. (COSTA & DI STASI & KIRIZAWA, 1989; DI STASI <i>et al.</i> , 1986; MATOS <i>et al.</i> , 1982) | Erva cidreira (DI STASI <i>et al.</i> , 1986 - <u>Brasil</u>); Cidreira (MATOS <i>et al.</i> , 1982 - <u>Brasil</u>); |
| <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Br. (FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998; GOMES & MIGUEL & MOREIRA, 1990; GOMES <i>et al.</i> , 1993; MING <i>et al.</i> , 1992A; MING, 1996; MING <i>et al.</i> , 1992B; ZOGHBI <i>et al.</i> , 1998) | Melissa (FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998 - <u>Brasil</u>); erva-cidreira (FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998; GOMES <i>et al.</i> , 1993; MING <i>et al.</i> , 1992A; MING, 1996; MING <i>et al.</i> , 1992B; ZOGHBI <i>et al.</i> , 1998 - <u>Brasil</u>); alecrim (FRIGHETTO <i>et al.</i> , 1998; GOMES <i>et al.</i> , 1993; MING <i>et al.</i> , 1992B - <u>Brasil</u>); |
| <i>L. alba</i> (Mill.) N. E. Brown (AGRA <i>et al.</i> , 1994; MARTINEZ-CROVETTO, 1981; MATOS <i>et al.</i> , 1996; N008, N009, TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Erva cidreira (AGRA <i>et al.</i> , 1994; MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>) e cidreira (AGRA <i>et al.</i> , 1994; MARTINEZ-CROVETTO, 1981; MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>), cidreira brava (MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>); |

| Espécie | Sinonímia popular |
|--|--|
| <i>L. alba</i> ¹ (Mill.) N. E. Br. ex Britt. & Wilson (ABAD & BERMEJO & VILLAR, 1997; C001; CORRÊA, 1992A; CORRÊA, 1992B; GUPTA, 1995; SERRANO & ORTEGA & VILLAR, 1996; TUCKER & MACIARELLO, 1999), Gardn. | Salvia sija (C001, GUPTA, 1995 - <u>Guatemala</u>); erva-cidreira (CORRÊA, 1992A; CORRÊA, 1992B; GUPTA, 1995 - <u>Brasil</u>); carmelitana (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); erva-cidreira-do-campo (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); salva-do-Brasil (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); cedrilha (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); chá-do-tabuleiro (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); cidreira-brava (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); cidreira-da-terra (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); cidró (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); falsa-melissa (CORRÊA, 1992A; GUPTA, 1995 - <u>Brasil</u>); alecrim-do-campo (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); cidrão (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); cidrilha (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); salsa-brava (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); sálvia (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); sálvia-da-gripe (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); cidra (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); lípia (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); malmequer-do-mato (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); malva (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); salva (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); salva-limão (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); salva-do-mato (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); tomilho-silvestre (CORRÊA, 1992A - <u>Brasil</u>); pronto alivio (GUPTA, 1995 - <u>Colômbia</u>); Jaunilama (GUPTA, 1995 - <u>Costa Rica</u>); Quita dolor, meta americana, anís de Espanha, hinojo de anís, poleo, salvia americana, toronjil americano, toronjil de Espanha, toronjil isleño, toronjil mentol, yerbabuena americana (GUPTA, 1995 - <u>Cuba</u>); Juanilama, mastranto, Salvia santa, santa mari (GUPTA, 1995 - <u>Guatemala</u>); Guanilama (GUPTA, 1995 - <u>Honduras</u>); Hierba buena, hierba Del negro, mirto, slvia betónica, sonora, té del país (GUPTA, 1995 - <u>México</u>); Juanislama, rondana (GUPTA, 1995 - <u>Nicaragua</u>); Mastranto, orozul (GUPTA, 1995 - <u>Panamá</u>); |
| <i>L. alba</i> var. <i>carterae</i> Moldenke (TUCKER & MACIARELLO, 1999) | Licorice verbena (TUCKER & MACIARELLO, 1999 - <u>U.S.A.</u>) |
| <i>L. alnifolia</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Schau. (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. alnifolia</i> Mart. et Schauer (AGRA <i>et al.</i> , 1994) | Alecrim-do-mato (AGRA <i>et al.</i> , 1994) |
| <i>L. americana</i> L.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. aristata</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Schau. (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , | |

| Espécie | Sinonímia popular |
|---|--|
| 1993) | |
| <i>L. asperifolia</i> Rich. (MATOS <i>et al.</i> , 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Cidreira e cidró (MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. asperiflora</i> (ABEGAZ & ASFAW & LWANDE, 1997; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | |
| <i>L. berlandieri</i> Shauer (GERMÁN, 1994) | Orégano (GERMÁN, 1994 - <u>México</u>); |
| <i>L. canescens</i> (BARRON <i>et al.</i> , 1988; SKALTSA & SHAMMAS, 1988) Kunth (TOMÁS-BARBERÁN <i>et al.</i> , 1987) | |
| <i>L. canescens</i> H.B.K. (MATOS <i>et al.</i> , 1996) | Cidreira e cidrilha (MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. carviadora</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) Meikle (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. carviadora</i> Meikle var. <i>minor</i> Meikle (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. chamaedrifolia</i> Steud. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. chevalieri</i> Mold. (GASQUET & DELMAS & TIMON-DAVID, 1993; S005) | |
| <i>L. citrata</i> Schlecht. (MOURA, 1984) | Salva do Rio Grande do Sul (MOURA, 1984 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. citriadora</i> H.B.K. (MATOS <i>et al.</i> , 1996; SKALTSA & SHAMMAS, 1988; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) | Cidreira e cidrão (MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. citriadora</i> Kunth (RODE & FERANT & CERENAK, 1998; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | Citronka (RODE & FERANT & CERENAK, 1998 - <u>Eslovênia</u>); |
| <i>L. citriadora</i> (ANDRADE <i>et al.</i> , 1998, CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; KANKO <i>et al.</i> , 1996; KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997; MING, 1996; SIQUEIRA & SILVA & ALICE, 1986; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) (Kunth) Ortega et Palau. et HBK et Linn | |
| <i>L. citriadora</i> Linn. | |
| <i>L. citriadora</i> (Ort.) H. B. K. | Vervain (VINCENZI & MAIALETTI & DESSI, 1995 - <u>Inglaterra</u>), citronenkraut (VINCENZI & MAIALETTI & DESSI, 1995 - <u>Alemanha</u>), verveine odorante (VINCENZI & MAIALETTI & DESSI, 1995 - <u>França</u>), cedrina (VINCENZI & MAIALETTI & DESSI, 1995 - <u>Itália</u>) |
| <i>L. citriadora</i> (Ortega ex Pers.) Humb., Bonpl. et Kunth (BELLAKHDAR <i>et al.</i> , 1994) | Vervain, lemon verbena (BELLAKHDAR <i>et al.</i> , 1994 - <u>Marrocos</u>) |
| <i>L. corymbosa</i> Cham. (FONSECA, 1939) | |
| <i>L. dauensis</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) (Chiov.) Chiov. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. dulcis</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; KANKO <i>et al.</i> , 1996) Trev. (C001; C002; COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; COMPADRE <i>et al.</i> , 1987; COMPADRE <i>et al.</i> , 1985; GUPTA, 1995; KANEDA <i>et al.</i> , 1992; KINGHORN, 1987; MORI & KATO, 1986; SAUERWEIN & SHIMOMURA, 1991; SOUTO- | Orozu (C001, GUPTA, 1995 - <u>Guatemala</u>); Corronchocho (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>El Salvador</u>); Fog fruit (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>Estados Unidos</u>); Guia |

| Espécie | Sinonímia popular |
|---|---|
| BACHILLER <i>et al.</i> , 1997; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Huace (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>México</u>); Herba Lippiae Mexicanae (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>Alemanha</u>); Hierba buena (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>México</u>); Hierba dulce (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; KINGHORN, 1987; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>México</u>); Honey herb (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>USA</u>); Lippia Mexicana (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>Estados Unidos</u>); Lippiae Mexicanae (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>Alemanha</u>); Malba (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>em espanhol; país desconhecido</u>); Mexican Lippia (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>Inglaterra</u>); Oregano de Monte (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>México</u>); Orozuz (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>México, Cuba, Costa Rica, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Nicaragua</u>); Orozuz del pais (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>México</u>); Orozuz de la tierra (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Cuba</u>); Orosul (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Nicaragua</u>); Regaliz de Cuba (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>em espanhol; país desconhecido</u>); Sacsituan (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>México</u>); Salvia santa (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>México e El Salvador</u>); Tzonpelic-xihuitl (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>México</u>); X-Thuhuy-xiu (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>México</u>); X-Tuhuyxiu (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>México</u>); Xtuhuexiu (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986 - <u>México</u>); Yerba dulce (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>México</u>); Hierba dulce |

| Espécie | Sinonímia popular |
|--|--|
| | (GUPTA, 1995 - <u>Guatemala</u>); Hierba dulce (GUPTA, 1995 - <u>Panamá</u>); Orozuz (GUPTA, 1995 - <u>Panamá</u>); salvia santa (GUPTA, 1995 - <u>Panamá</u>); Tzopeliczihuitl (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Espanha</u>); Neuhcixihuitl (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Espanha</u>); Yerba dulce (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Porto Rico</u>); Hierba dulce (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Porto Rico</u>); Oro azul (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997 - <u>Cuba, El Salvador, Costa Rica, Nicaragua</u>); |
| <i>L. fissicalis</i> (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) | |
| <i>L. fissicalyx</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996) Tronc.(COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; GUPTA, 1995; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Poleo (GUPTA, 1995 - <u>Argentina</u>); |
| <i>L. geminata</i> (KLÜEGER <i>et al.</i> , 1997) HBK (CORRÊA, 1992A; FORESTIERI <i>et al.</i> , 1996; MATOS <i>et al.</i> , 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Considerada sinonímia de <i>L. alba</i> ; Cidreira-da-terra (CORRÊA, 1992A; MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>); cidreira (MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>); |
| <i>L. gracillis</i> H.B.K. (MATOS & OLIVEIR, 1998) | Alecrim-de-chapada (MATOS & OLIVEIR, 1998 - <u>Brasil</u>); Alecrim-de-vaqueiro (MATOS & OLIVEIR, 1998 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. gracillis</i> Schan. (FONTENELE <i>et al.</i> , 1988) | Alecrim (FONTENELE <i>et al.</i> , 1988 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. gracilis</i> Schauer K. (AGRA <i>et al.</i> , 1994) | Alecrim-pimenta e Alecrim-de-serrote (AGRA <i>et al.</i> , 1994) |
| <i>L. gracilis</i> Schau. (CORRÊA, 1992A) | |
| <i>L. grandifolia</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) | <i>L. adoensis</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996) |
| <i>L. grandiflora</i> (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) | |
| <i>L. grandis</i> Martius & Schau. (MATOS & OLIVEIR, 1998, TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. grandis</i> Schau. (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986) | |
| <i>L. grata</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Schau. (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. graveolens</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996) (Kunth) (GUPTA, 1995) H.B.K. | Orégano (GUPTA, 1995 - <u>El Salvador</u>); |
| <i>L. graveolens</i> H. B. K. (COMPADRE <i>et al.</i> , 1987; DOMINGUEZ <i>et al.</i> , 1989; PINO & BOROES & FUENTES, 1997; RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Orégano (DOMINGUEZ <i>et al.</i> , 1989 - <u>México</u>); Orégano mexicano (PINO & BOROES & FUENTES, 1997 - <u>México</u>); orégano de monte e mejorana (RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998 - <u>Estados Unidos, Nicaragua, México, Panamá, Guatemala e Colômbia</u>); |
| <i>L. graveolens</i> Humb., Bonpl. & Kunth (TUCKER <i>et al.</i> , 1993) | <u>Mexican oregano</u> (TUCKER <i>et al.</i> , 1993 -) |
| <i>L. grisebachiana</i> Mold (COMPADRE & ROBBINS & | |

| Espécie | Sinonímia popular |
|--|--|
| KINGHORN, 1986; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. grisebaquiana</i> (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) | |
| <i>L. hastulata</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) (Griseb.) Hieron. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. heleri</i> Britton (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. helleri</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) Britton | |
| <i>L. integrifolia</i> (Griseb.) Hieron. (C005 C006, C007, C008, CATALÁN & LAMPASONA & FENIK, 1994; CATALÁN <i>et al.</i> , 1983; COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; DARTAYET <i>et al.</i> , 1984; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO, LAMARQUE, GUZMAN <i>et al.</i> , 1995) | incayuyo (C007 - <u>Argentina</u>); poleo (C007 - <u>Argentina</u>) |
| <i>L. javanica</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) (Burm f.) Spreng.(RIMPLER & SAUERBIER, 1986; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. junelliana</i> (Mold.) Tronc. (D006, TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO, LAMARQUE, GUZMAN <i>et al.</i> , 1995) | |
| <i>L. juneliana</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | |
| <i>L. ligustrina</i> (SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) (Lag.) Britton (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. lycioides</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; SIQUEIRA & SILVA & ALICE, 1986; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) (Cham.) Steud. (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. lycoides</i> (Cham.) Steud. (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | |
| <i>L. micromera</i> (SOUTO-BACHILLER <i>et al.</i> , 1997) Schauer (PINO & ROSADO & MENÉNDEZ, 1998; PINO & BOROES & FUENTES, 1997; RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; TUCKER <i>et al.</i> , 1993; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. micromera</i> var. <i>helleri</i> (Britton) Moldenke(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; TUCKER <i>et al.</i> , 1993) | Orégano, orégano del país, orégano poleo, false thyme, fine leaf thyme, petit thyme, small thyme, Spanish thyme (TUCKER <i>et al.</i> , 1993) |
| <i>L. micromeria</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | |
| <i>L. microphylla</i> | |
| <i>L. multiflora</i> Moldenke (BENOIT & VALENTIN & PELISSIER, 1996; CHANH & KOFFI & CHANH, 1988; KANKO <i>et al.</i> , 1999; KANKO <i>et al.</i> , 1996; LAMATY <i>et al.</i> , 1990; MENUT <i>et al.</i> , 1995; NOAMESI & ADEBAYO & BAMGBOSE, 1985; TAOUBI <i>et al.</i> , 1997; VALENTIN <i>et al.</i> , 1995; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Thé de Gambie e Thé de savane (KANKO <i>et al.</i> , 1996 - <u>África tropical</u>); Gambia tea (LAMATY <i>et al.</i> , 1990 - <u>África Central Tropical</u>) |
| <i>L. nodiflora</i> (BARRON <i>et al.</i> , 1988; BARUA & | |

| Espécie | Sinonímia popular |
|---|--|
| CHAKRABARTI & SANYAL, 1969; KANKO <i>et al.</i> , 1996; SKAL TSA & SHAMMAS, 1988) (L.) Mich. (FORESTIERI <i>et al.</i> , 1996) Greene | |
| <i>L. nodiflora</i> L. Greene (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996) | |
| <i>L. nodiflora</i> (L.) Greene (ELAKOVICH & STEVENS, 1985) | <i>Segundo</i> ELAKOVICH & STEVENS, 1985; <i>a denominação correta é Phyla</i> |
| <i>L. nodiflora</i> (L.) Mich. (TOMÁS-BARBERÁN <i>et al.</i> , 1987) | |
| <i>L. nodiflora</i> (L.) Michx | |
| <i>L. nodiflora</i> Mich. (NAIR <i>et al.</i> , 1973) | |
| <i>L. origanoides</i> H.B.K.(OLIVEIRA <i>et al.</i> , 1992; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. polystachya</i> Griseb.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO, LAMARQUE, GUZMAN <i>et al.</i> , 1995; ZYGADLO, LAMARQUE, MAESTRI <i>et al.</i> , 1995) | |
| <i>L. polistachia</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) | |
| <i>L. pseudo thea</i> Schauer (FONSECA, 1939) | Chá de Frade (FONSECA, 1939 - <u>Brasil</u>); chá pedestre (FONSECA, 1939 - <u>Brasil</u>); camará (FONSECA, 1939 - <u>Brasil</u>); cidrilha (FONSECA, 1939 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. pulcra</i> Briq. (MATOS <i>et al.</i> , 1996) | Cidreira e cidrilha branca (MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. scaberrima</i> Sond. (TERBLANCHÉ <i>et al.</i> , 1998) | Beukesbossie (TERBLANCHÉ <i>et al.</i> , 1998 - <u>África do Sul</u>) |
| <i>L. schimperi</i> Walp. (VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. sellowii</i> Briq.(TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. seriphoides</i> A. Gray (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. sidoides</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Cham. (CORRÊA, 1992A; CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981; CAVALCANTI & NUNES, 1991, COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; LEMOS <i>et al.</i> , 1990; LOPES <i>et al.</i> , 1998; MACAMBIRA <i>et al.</i> , 1988; MACAMBIRA <i>et al.</i> , 1986; MATOS & OLIVEIR, 1998, TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Alecrim (LEMOS <i>et al.</i> , 1990 - <u>Brasil</u>); alecrim-pimenta (LOPES <i>et al.</i> , 1998; MATOS & OLIVEIR, 1998 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. sidoides</i> Schan. (FONTENELE <i>et al.</i> , 1988) | Alecrim-pimenta (FONTENELE <i>et al.</i> , 1988 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. somalensis</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) Vatke (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. stoechadifolia</i> HBK. (MATOS <i>et al.</i> , 1996; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Cidreira e cidrilha (MATOS <i>et al.</i> , 1996 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. thymoides</i> (COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986) Martius&Schau. (COSTA & LUCAS, 1945; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Alecrim do Campo (COSTA & LUCAS, 1945 - <u>Brasil</u>); Alecrim do taboleiro (COSTA & LUCAS, 1945 - <u>Brasil</u>); Alecrim do sertão (COSTA & LUCAS, |

| Espécie | Sinonímia popular |
|---|---|
| <i>L. trifida</i> C. Gay (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | 1945 - <u>Brasil</u>); Campuáva (COSTA & LUCAS, 1945 - <u>Brasil</u>) |
| <i>L. trifolia</i> | |
| <i>L. triphylla</i> (L'Hér) O. Kuntze (NAKAMURA <i>et al.</i> , 1997; TOMÁS-BARBERÁN <i>et al.</i> , 1987; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | Cedron (NAKAMURA <i>et al.</i> , 1997; - <u>Peru</u>) |
| <i>L. tryphylla</i> (BARRON <i>et al.</i> , 1988) | |
| <i>L. turbinata</i> (CRAVEIRO <i>et al.</i> , 1981) Griseb. (GUPTA, 1995; LAGROTTERIA & LOZADA, 1993; RASTRELLI <i>et al.</i> , 1998; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993; ZYGADLO, LAMARQUE, GUZMAN <i>et al.</i> , 1995) | Poleo (GUPTA, 1995; LAGROTTERIA & LOZADA, 1993 - <u>Argentina</u>); té del país e te criollo (GUPTA, 1995 - <u>Argentina</u>) |
| <i>L. ukambensis</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994; SOLER & DELLACASSA & MOYNA, 1986B) Vatke (C012; COMPADRE & ROBBINS & KINGHORN, 1986; TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |
| <i>L. wilmsii</i> (KANKO <i>et al.</i> , 1996; MWANGI <i>et al.</i> , 1994) HHW. Pearson (TERBLANCHÉ & KORENELIUS, 1996; VELASCO-NEGUERUELA <i>et al.</i> , 1993) | |