

**POTENCIAL DAS PLANTAS NATIVAS BRASILEIRAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE
FITOMEDICAMENTOS TENDO COMO EXEMPLO *LIPPIA ALBA* (MILL.)
N. E. BROWN (VERBENACEAE)**

***Potential of Brazilian native plants for the development of phytomedicines
having *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae) as example***

Berta Maria Heinzmann¹ e Francisco Maikon Correa de Barros²

RESUMO

O artigo aborda a potencialidade das plantas nativas brasileiras para o desenvolvimento de fármacos e matérias-primas farmacêuticas. Aspectos relacionados à biodiversidade, à aceitabilidade do uso de plantas medicinais, ao mercado econômico, ao processo de desenvolvimento de fitomedicamentos ou fitoterápicos, bem com alguns tópicos sobre a legislação envolvida são abordados. Para mostrar esse potencial, *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae), uma espécie medicinal nativa conhecida popularmente como erva-cidreira ou falsa-melissa, é utilizada como exemplo. Alguns usos populares, constituintes fitoquímicos, atividades farmacológicas e estudos agrônômicos da planta são apresentados.

Palavras-Chave: *Lippia alba*, biodiversidade, fitomedicamentos, fitoterápicos.

SUMMARY

The article approaches the pharmaceutical potentiality of Brazilian native plants for the development of medicines and pharmaceutical raw materials. Aspects related to biodiversity, to the acceptability of the use of medicinal plants, to the economic market, to the process of development of phytomedicines or isolated drugs, moreover some topics on the involved legislation are boarded. To show this potential, *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae), a native medicinal species known popularly as false-melissa, is used as example. It is also presented some popular uses, phytochemical compounds, pharmacological activities, and agronomic studies of the plants.

Key-words: *Lippia alba*, biodiversity, phytomedicines, phytopharmaceuticals.

INTRODUÇÃO

Temas como biodiversidade, plantas medicinais e desenvolvimento de novos medicamentos são amplamente discutidos nos meios de comunicação, em virtude de sua relevância e do seu caráter estratégico, especialmente em países considerados emergentes, como o Brasil. A potencialidade das plantas nativas para o desenvolvimento de fármacos e matérias-primas farmacêuticas, fundamenta-se no tripé biodiversidade, aceitabilidade e mercado econômico¹.

O Brasil é o país com a maior diversidade genética vegetal do mundo, contando com mais de 55.000 espécies catalogadas de um total estimado entre 350.000 e 550.000. Em contrapartida, apenas 8% das espécies vegetais da flora brasileira foram estudadas em busca de compostos bioativos e 1.100 espécies vegetais foram

avaliadas em suas propriedades medicinais².

Nos últimos anos, a procura por drogas vegetais como recurso terapêutico têm aumentado. Entre os fatores que motivam esse aumento estão a insatisfação com os resultados obtidos em tratamentos com a medicina convencional, os efeitos indesejáveis e prejuízos causados pelo uso abusivo e/ou incorreto dos medicamentos sintéticos, a falta de acesso aos medicamentos e à medicina institucionalizada, a consciência ecológica e a crença popular de que o natural é inofensivo³.

Segundo Funari e Ferro⁴ a distribuição mundial do mercado de fitoterápicos em 2001 foi de 3,9 bilhões de dólares na América do Norte, US\$ 6,9 bilhões na Europa, US\$ 5,1 bilhões na Ásia, US\$ 2,3 bilhões no Japão, US\$ 600 milhões na América do Sul e US\$ 800 milhões nos demais países e regiões, totalizando US\$ 19,6 bilhões.

Trabalho realizado no Laboratório de Fitoquímica do Departamento de Farmácia Industrial da Universidade Federal de Santa Maria-UFSM, Santa Maria, RS, Brasil.

¹Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFSM, Santa Maria, RS.

²Departamento de Farmácia Industrial, UFSM, Santa Maria, RS.

O desenvolvimento de fitoterápicos inclui várias etapas e envolve um processo interdisciplinar, multidisciplinar e muitas vezes interinstitucional. As áreas de conhecimento envolvidas vão desde a antropologia, botânica, ecologia, química, fitoquímica, farmacologia, toxicologia, biotecnologia, química orgânica até a tecnologia farmacêutica⁵.

Dentre as formas de uso das plantas como fonte terapêutica incluem-se os chás, os extratos brutos ou suas frações padronizadas em preparações farmacêuticas e os compostos isolados, usados diretamente como drogas ou precursores em processos de síntese⁶. Independente do uso considerado, fatores como qualidade, segurança e eficácia são requisitos indispensáveis.

A etapa inicial do processo de desenvolvimento de um fitomedicamento ocorre com a seleção da planta. A seleção pode ser feita com auxílio de pesquisa na literatura científica, da etnobotânica ou etnofarmacologia, da quimiotaxonomia, da toxicidade observada, além de estudos farmacológicos prévios. O passo seguinte diz respeito à coleta, identificação botânica e preparo de material testemunha, bem como estabilização e extração dos constituintes da planta. A partir dos extratos, empregando-se métodos cromatográficos, podem ser obtidos compostos isolados. Nessa fase, são realizados testes de atividade biológica e de toxicidade, e ainda a determinação da estrutura química dos compostos ativos isolados, utilizando-se métodos espectroscópicos. A identificação da estrutura do composto permitirá, dessa forma, estudos subseqüentes da síntese total ou parcial do constituinte ativo, preparação de derivados e/ou análogos, modulação da atividade biológica e definição da relação estrutura-atividade. Produção em larga escala de matéria-prima ativa, aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica e testes clínicos completam o ciclo de desenvolvimento de fitomedicamentos⁶.

A legislação vigente, RDC nº 48 / 2004, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, define esta classe como aquela obtida exclusivamente de matérias-primas vegetais com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico, sendo caracterizada, sobretudo, por apresentar eficácia e segurança comprovadas, bem como reprodutibilidade e constância de qualidade⁷. Não considera medicamento fitoterápico, entretanto, aquele que inclui substâncias ativas isoladas, que recebem a denominação de fitofármacos³. Também não são considerados fitoterápicos as associações de fitofármacos com extratos vegetais. Para fins de registro, a resolução exige dados sobre identificação botânica, autenticidade, pureza, integridade, análise das substâncias ativas, forma de exploração dos recursos naturais, controle em processo e métodos utilizados, testes de estabilidade, farmacologia e toxicologia pré-clínica e clínica, entre outros requisitos⁷.

LIPPIA ALBA (MILL.) N. E. BROWN

Lippia alba (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae) é uma planta

medicinal nativa da América do Sul, conhecida popularmente como erva-cidreira-de-arbusto, do-campo ou brasileira, alecrim-do-campo ou selvagem, cidreira-brava, falsa-melissa, cidró, cidrão, entre outros⁸.

Preparados a base de *L. alba* são utilizados na medicina popular para o tratamento de diversos males; entre eles encontram-se distúrbios estomacais como cólicas, indigestão, dores, náuseas e espasmos^{9,10,11,12}. Esta espécie também é utilizada nos casos de tosse^{9,10,13}, resfriado^{9,10}, como tranqüilizante ou calmante^{11,12}, no combate à hipertensão^{9,12}, além de sedativo⁹, analgésico¹¹, bem como nos casos de distúrbios hepáticos, gripe, bronquite, sífilis, diarreia, disenteria, como carminativo¹⁰, no tratamento de dores de cabeça¹⁴ e malária¹⁵.

Quanto ao órgão da planta utilizado e o modo de preparo, destacam-se as folhas^{9,11,13} e raízes⁹ sob forma de infusão^{12,16}, decocção^{13,16}, maceração, em compressas, banhos ou extratos alcoólicos¹⁷.

Dentre os metabólitos secundários descritos para *L. alba*, é relatada a presença de óleos essenciais, flavonóides sulfatados na posição 4, taninos, geniposídeos (iridóides), saponinas triterpênicas, resinas e mucilagens¹⁸.

Como principais constituintes dos óleos voláteis de *L. alba*, Pascual et al.¹⁸ citam os monoterpenóides (borneol, cânfora, 1,8-cineol, citronelol, geranial, linalol, mirceno, neral, piperetona, sabineno, 2-undecanona) e os sesquiterpenóides (a-muuroloeno, b-cariofileno, b-cubebeno, b-elemeno, g-cadineno, alo-aromadendreno, óxido de cariofileno).

As atividades farmacológicas descritas na literatura fornecem indícios que podem explicar, pelo menos em parte, alguns dos usos terapêuticos de *L. alba* na medicina popular.

Pascual et al.¹⁶ demonstraram a atividade antiulcerogênica em ratos Wistar tratados por via oral com a infusão das folhas de *L. alba* na dose de 12,5 g da planta seca / Kg. A infusão foi efetiva na prevenção da ulceração induzida pela indometacina e, na dose testada, não causou lesão gástrica, nem modificou o pH gástrico e a acidez total.

O percolato etanólico das folhas de *L. alba* a 80% (v/v), administrado por via oral (dose única de 200 mg de resíduo seco / Kg) a ratos Swiss, apresentou ação sedativa e miorelaxante. A correlação entre o conteúdo total de flavonóides e o efeito sedativo, de acordo com Zétola et al.¹⁹, indica que, provavelmente, estes compostos contribuam para a ação sedativa.

Em outro estudo, os óleos essenciais de três quimiotipos de *L. alba*, I (cital, b-mirceno e limoneno), II (cital e limoneno) e III (carvona e limoneno), emulsionados e administrados a ratos Swiss pela via intraperitoneal, apresentaram efeito ansiolítico, sedativo, hipotérmico e, adicionalmente, miorelaxante para o quimiotipo II, em testes de avaliação comportamental¹¹.

Em testes com as substâncias citral, mircenol e limoneno foi demonstrado seu efeito sedativo e miorelaxante, além da potenciação do pentobarbital em roedores. Estas substâncias, no entanto, não apresentaram ação ansiolítica, indicando que esta atividade deve ser de responsabilidade de outros componentes do óleo essencial da planta²⁰.

O efeito sedativo, miorelaxante e ansiolítico, descritos anteriormente, são similares àqueles obtidos pela ação dos benzodiazepínicos no receptor GABA, o que sugere que tanto os componentes dos óleos como das frações não voláteis atuam nesses receptores^{11,19}.

Quanto à atividade antioxidante *in vitro* pelo método da oxidação do ácido linoléico em compostos carbonílicos, o óleo essencial de *L. alba* obtido por hidrodestilação exibiu efeito similar à vitamina E e ao 2-(*ter*-butil)-4-metoxifenol (BHA) nas concentrações de 5 – 20,0 g/L²¹. Da mesma forma, o percolato hidroalcoólico demonstrou bom potencial capturador de radicais livres, de acordo com os parâmetros testados: redução da 1,1-difenil-2-picrilhidrazila (DPPH) (IC₅₀ < 30 µg/mL) e inibição da peroxidação lipídica *in vitro* (IC₅₀ < 32 µg/mL). Através do teste da capacidade antimutagênica via atividade antioxidante, utilizando-se o método de reversão do dano oxidativo induzido por *ter*-butil-hidroperóxido (TBH) em *Escherichia coli*, foi comprovada a toxicidade desse extrato frente à espécie testada, nas concentrações de 2,5 a 10 mg/placa²².

Nos ensaios microbiológicos com *Neurospora crassa*, foi detectada atividade antifúngica para o extrato aquoso das folhas (64,8% de inibição) e para o extrato alcoólico das folhas e talos desta espécie (64,3 e 85,7% de inibição, respectivamente)²³.

A atividade citotóxica de extratos brutos *L. alba* também foi alvo de pesquisa. O extrato etanólico da folha mostrou maior citotoxicidade frente às células HEp-2, derivadas de carcinoma epidermóide de laringe, com CI₅₀ = 8,17 µg/mL. Para as células NCI-H292, obtidas de carcinoma mucoepidermóide de pulmão humano, foi observada maior citotoxicidade do extrato clorofórmico da raiz, com CI₅₀ = 4,64 µg/mL²⁴.

Gazola et al.¹² demonstraram que o extrato aquoso de *L. alba* provoca redução da frequência cardíaca no teste de coração isolado de rato. A força contrátil, entretanto, não é alterada. O screening fitoquímico desse extrato revelou a presença de taninos, alcalóides e flavonóides. Uma possível explicação para o efeito observado, segundo os autores, poderia ser a estimulação de receptores muscarínicos ou o bloqueio de canais de cálcio que induzem bradicardia.

Em relação à atividade antimicrobiana, o óleo essencial de *L. alba* causou inibição moderada no crescimento de *Candida albicans* (CIM = 0,6 mg/L). No entanto, o extrato etanólico mostrou-se inativo. A análise química dos componentes do óleo evidenciou o linalol (76,30%) como componente majoritário¹⁴. Em contrapartida, os extratos hidroalcoólicos obtidos por maceração apresentaram atividade antimicrobiana moderada contra *C. krusei*

(125 µg/mL) e fraca contra *C. parapsilosis* (1000 µg/mL), utilizando-se o método de microdiluição em caldo²⁵. No caso da atividade antibacteriana, os extratos aquoso e metanólico apresentaram baixas porcentagens de inibição do crescimento bacteriano, na concentração de 8 mg/mL, contra alguns dos microrganismos testados (*Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri* e *Salmonella* sp.) No entanto, esta porcentagem de inibição foi maior do que aquela demonstrada pelo cloranfenicol²⁶.

Para a fração butanólica e acetato de etila, provenientes da extração líquido-líquido do macerado etanólico de *L. alba*, foi detectada atividade antiviral, contra o vírus Herpes simples tipo 1 resistente ao aciclovir e contra o vírus da pólio tipo 2, respectivamente. O screening fitoquímico realizado com o macerado etanólico detectou a presença de compostos fenólicos e flavonóides²⁷.

Além das atividades descritas anteriormente, Pascual et al.¹⁸ incluem as atividades analgésica, antiinflamatória e antipirética para a espécie *L. alba*.

Para a produção de um fitoterápico a partir de *L. alba* faz-se necessária a produção de matéria-prima em larga escala. Para tanto, são essenciais estudos agrônomicos, que visem obter a melhor relação custo-benefício, considerando-se a produtividade e a qualidade da planta. Alguns estudos visando a otimização do cultivo desta espécie medicinal foram descritos na literatura.

Atti-Serafini et al.²⁸ investigaram a variação da composição dos óleos essenciais de *L. alba* nos diferentes meses do ano. O rendimento médio de óleo essencial extraído foi de 0,23%, sendo o linalol (50,0% - 79,2%) e o 1,8-cineol (7,3% - 14,1%), os componentes majoritários. Nos meses de dezembro a março, a planta apresentou o maior teor de linalol e o maior rendimento de óleo essencial.

Em outro trabalho semelhante, foi investigada a composição dos óleos essenciais das folhas de *L. alba* em diferentes épocas de coleta e partes do ramo (apical, mediana e basal). Independente das variáveis estudadas, neral e geranial foram os constituintes majoritários, enquanto que a carvona somente foi encontrada no verão e na primavera, nas regiões apical e basal, respectivamente²⁹.

Nagao et al.³⁰ pesquisaram o efeito do horário da coleta sobre o teor e constituintes majoritários do óleo essencial de *L. alba*, quimiotipo citral-limoneno. No mês de agosto, considerada a estação seca, o teor de óleo essencial foi maior que na estação chuvosa, correspondendo ao mês de maio, sendo o melhor horário de coleta às 15 horas nas duas estações. O horário de coleta que propiciou um maior teor relativo de citral foi às 15 horas e limoneno às 11 horas, independente de cada estação.

Para o quimiotipo de *L. alba* limoneno-carvona, Santos e Innecco³¹ avaliaram os efeitos da adubação orgânica e das

alturas de corte na produção da matéria seca foliar e do óleo essencial. Os resultados deste estudo indicaram que a adubação não influencia significativamente a produção da biomassa foliar e do óleo essencial. Além disso, a produção de limoneno não foi afetada, embora a produção de carvona tenha sido influenciada negativamente. Os cortes a 45 cm de altura resultaram em maior produção de matéria seca foliar, enquanto que as maiores concentrações de óleo essencial foram obtidas nos cortes a 30 e 45 cm de altura. As maiores produções de limoneno foram obtidas com corte à altura de 30 cm e as de carvona com corte à altura de 15 cm.

A ação de fitorreguladores (GA_3 , etefon e CCC) sobre o crescimento de *L. alba* em diferentes épocas do ano mostrou que GA_3 e CCC tendem a aumentar as quantidades de matéria seca de caule, folhas, flores e matéria seca total³².

Biasi e Costa⁸ realizaram um estudo sobre a propagação vegetativa de *L. alba*, e detectaram que as estacas medianas com quatro folhas apresentaram o maior desenvolvimento radical. Gupta et al.³³, por sua vez, realizaram estudos de micropropagação *in vitro* de *L. alba*, e demonstraram que o perfil do óleo essencial e a morfologia das plantas micropropagadas são idênticas às plantas propagadas vegetativamente.

DISCUSSÃO

Apesar de possuir a maior diversidade vegetal do mundo, o Brasil conhece muito pouco acerca da flora nativa e, em especial, das propriedades medicinais que essas plantas possam apresentar. Medidas de preservação e conservação dessa biodiversidade são necessidades iminentes diante desse fato, uma vez que a exploração de plantas nativas de uso medicinal, através da extração direta nos ecossistemas (extrativismo), tem levado a reduções drásticas das populações naturais dessas espécies. O uso dos recursos naturais de maneira sustentável, bem como a domesticação e o cultivo, quando possíveis, aparecem como opções para obtenção de matéria-prima de interesse farmacêutico e redução do extrativismo nas formações florestais. A produção de fitomedicamentos a partir de plantas cultivadas torna-se ainda mais atrativo tendo em vista a produção de biomassa associada à produção do(s) princípio(s) ativo(s) de interesse².

O aumento da procura por drogas vegetais reflete os índices de crescimento do setor. Sobre este aspecto, no Brasil, o crescimento do mercado de medicamentos fitoterápicos é da ordem de 15% ao ano, enquanto o crescimento anual do mercado de medicamentos sintéticos gira em torno de 3 a 4%². Este crescimento, que também é observado em outros países, pode gerar divisas para o Brasil desde que a produção de fitomedicamentos atenda os quesitos de qualidade, eficácia e segurança.

Estrategicamente, políticas claras que proporcionem ações e fomento do governo na área de fitoterápicos são entraves antigos;

porém são necessárias, não só para o desenvolvimento do setor, como também para o desenvolvimento social e econômico do país. Recentemente o Ministério da Saúde publicou portaria que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), objetivando a implementação de ações e serviços relativos a práticas medicinais alternativas, entre elas a fitoterapia³⁴. O decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, que aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, fortalece e amplia as ações políticas voltadas ao setor, constituindo-se num marco regulatório histórico. Como objetivo geral, esta política visa garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional³⁵. Além de ampliar o acesso à saúde, entre outros fatores, o impacto esperado com essas medidas é a diminuição da dependência externa e o aumento da competitividade do setor farmacêutico nacional.

Em âmbito prático, é imprescindível o trabalho conjunto entre os diferentes ramos do conhecimento e setores da sociedade para o desenvolvimento de novos medicamentos. Simões e Schenkel¹, por exemplo, enfatizaram a necessidade da interação entre a indústria com a academia, enquanto Maciel et al.³⁶ ressaltaram a importância dos estudos multidisciplinares com plantas medicinais, envolvendo a etnobotânica, a química e a farmacologia. Segundo os últimos autores, a integração entre as diferentes áreas na pesquisa de plantas medicinais conduz a um caminho promissor e eficaz para a descoberta de novos medicamentos.

Uma das espécies medicinais nativas promissoras ao desenvolvimento de um novo medicamento é sem dúvida *Lippia alba*. Esta espécie apresenta uma série de estudos pré-clínicos evidenciando várias das atividades relacionadas ao seu uso popular. No entanto, apesar do futuro promissor, a exemplo de outras espécies nativas, *Lippia alba* necessita de um maior número de estudos para poder gerar um fitomedicamento ou fitoterápico cientificamente validado.

Uma vez que trabalhos anteriores comprovaram a correlação existente entre a variabilidade na constituição química e o período vegetativo da planta, cabe determinar que influência esta variabilidade exerce sobre as diferentes atividades farmacológicas. Assim poderá ser determinada a melhor época de coleta para *L. alba*, com o objetivo de potencializar determinada atividade, e desta forma aumentar a eficácia de um fitoterápico preparado a partir desta espécie vegetal. Também é necessário o desenvolvimento de formas fitofarmacêuticas adequadas, de ensaios clínicos e de metodologia de controle de qualidade da matéria prima e dos produtos acabados com o objetivo de garantir eficácia, segurança e qualidade.

Neste ponto, cabe ressaltar a importância da proteção dos novos medicamentos gerados através do registro de patentes. Conforme a lei de propriedade industrial, não são passíveis de serem patenteáveis o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ainda que dela isolados, uma vez que não são consideradas invenções³⁷. Por esse motivo, em relação às espécies vegetais, são cabíveis de patentes apenas os processos para obtenção de extratos ou substâncias ativas isoladas, bem como as composições farmacêuticas e seus processos de preparo, além dos usos dos produtos obtidos. Um levantamento envolvendo 278 plantas nativas brasileiras revela que 66,9% são sujeitas à aplicação ou à concessão de patentes. De 738 documentos de patentes analisados, apenas 5,8% foram aplicações brasileiras³⁸. Diante disso, faz-se necessário maior uso do sistema de patentes com a finalidade de proteger os resultados de pesquisa e de garantir o retorno dos investimentos gastos³⁸, para evitar que o Brasil continue sendo comprador de tecnologias importadas ou pagador de *royalties* para laboratórios farmacêuticos estrangeiros⁴.

REFERÊNCIAS

1. Simões CMO, Schenkel EP. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2002; 12(1): 35-40.
2. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora UFSC, 2003.
3. Rates SMK. Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino da farmacognosia. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2001; 11(2): 57-69.
4. Funari CS, Ferro VO. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2005; 15(2): 178-82.
5. Toledo ACO, Hirata LL, Buffon MCM, Miguel MD, Miguel OG. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Revista Lecta* 2003; 21(1/2): 7-13.
6. Rates SMK. Plants as source of drugs. *Toxicon* 2001; 39: 603-13.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.
8. Biasi LA, Costa G. Propagação vegetativa de *Lippia alba*. *Ciência Rural*, Santa Maria 2003; 33: 455-9.
9. Stasi LC, Oliveira GP, Carvalhaes MA, Queiroz-Junior M, Tien OS, Kakinami SH, et al. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. *Fitoterapia* 2002; 73: 69-91.
10. Braga MEM, Ehlert AD, Ming LC, Meireles MAA. Supercritical fluid extraction from *Lippia alba*: global yields, kinetic data, and extract composition. *The Journal of Supercritical Fluids* 2005; 34: 149-56.
11. Vale TG, Matos FJA, Lima TCM, Viana GSB. Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes. *J. Ethnopharmacol.* 1999; 167: 127-33.
12. Gazola R, Machado D, Ruggiero C, Sing G, Alexandre MM. *Lippia alba*, *Melissa officinalis* and *Cymbopogon citratus*: effects of the aqueous extracts on the isolated hearts of rats. *Pharmacological Research* 2004; 50: 477-80.
13. Scarpa GF. Medicinal plants used by the criollos of Northwestern Argentine Chaco. *J. Ethnopharmacol.* 2004; 91: 115-35.
14. Duarte MCT, Figueira GM, Sartoratto A, Rehder VLG, Delarmelina C. Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 97: 305-11.
15. Vigneron M, Deparis X, Deharo E, Boudy G. Antimalarial remedies in French Guiana: A knowledge attitudes and practices study. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 98: 351-60.
16. Pascual ME, Slowing K, Carretero ME, Villar Á. Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). *Il Farmaco* 2001; 56: 501-4.
17. Julião LS, Tavares ES, Lage CLS, Leitão SG. Cromatografia em camada fina de três extratos de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill) N.E.Br. (erva-cidriera). *Rev. Bras. Farmacogn.* 2003; 13: 36-8.
18. Pascual ME, Slowing K, Carretero E, Mata DS, Villar A. *Lippia*: tradicional uses, chemistry and pharmacology: a review. *J. Ethnopharmacol.* 2001; 76: 201-14.
19. Zétola M, Lima TCM, Sonaglio D, González-Ortega G, Limberger RP, Petrovick PR, et al. CSN activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba* – Verbenaceae (Brazilian false *Melissa*) *J. Ethnopharmacol.* 2002; 82: 207-15.
20. Vale TG, Furtado EC, Santos Jr JG, Viana GSB. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E.Brown. *Phytomedicine* 2002; 9: 709-14.
21. Stashenko EE, Jaramillo BE, Martínez JR. Comparison of different extraction methods for the analysis of volatile secondary metabolites of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown, grown in Colombia, and evolution of its in vitro antioxidant activity. *J. Chromatogr., A* 2004; 1025: 93-103.
22. Ramos A, Visozo A, Piloto J, García A, Rodríguez CA, Rivero R. Screening of antimutagenicity via antioxidant activity in Cuban medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 87: 241-6.
23. Abraham AML, Hernandez NMR, Misas CAJ. Extractos de plantas con propiedades citostáticas que crecen em Cuba. *Rev Cub Med Trop* 1979; 31: 105-11.
24. Costa MCCD, Aguiar JS, Nascimento SC. Atividade citotóxica de extratos brutos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). *Acta Farm. Bonaerense* 2004; 23(3): 349-52.
25. Holetz FB, Pessini GL, Sanches NR, Cortez DAG, Nakamura CV, Dias Filho BP. Screening of some plants used in the Brazilian

- folk medicine for the treatment of infectious diseases. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 2002; 97(7): 1027-31.
26. Alanis AD, Calzada F, Cervantes JA, Torres J, Ceballos GM. Antibacterial properties of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. J. Ethnopharmacol. 2005; 100: 153-7.
27. Andregretti-Fröhner CR, Sincero TCM, Silva AC, Savi LA, Gaido CM, Bettega JMR, et al. Antiviral evaluation of plants from Brazilian Atlantic Tropical Forest. Fitoterapia 2005; 76: 374-8.
28. Atti-Serafini L, Pansera MR, Atti-Santos AC, Rossato M, Pualetti GF, Rota LD, et al. Variation in essential oil yield and composition of *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. grown in southern Brazil. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais 2002; 4(2): 72-4.
29. Castro DM, Ming LC, Marques MOM. Composição fitoquímica dos óleos essenciais de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br em diferentes épocas de colheita e partes do ramo. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais 2002; 4(2): 75-9.
30. Nagao EO, Innecco R, Mattos SH, Medeiros Filho S, Marco CA. Efeito do horário de colheita sobre o teor e constituintes majoritários de óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br., quimiotipo citral-limoneno. Revista Ciência Agronômica 2004; 35(2): 355-60.
31. Santos MRA, Innecco R. Adubação orgânica e altura do corte de erva-cidreira brasileira. Hort. Bras. 2004; 22(2): 182-5.
32. Stefanini MB, Rodrigues SD, Ming LC. Ação de fitorreguladores no crescimento da erva cidreira-brasileira. Hort. Bras. 2002; 20(1): 18-23.
33. Grupta SK, Khanuja SPS, Kumar S. *In vitro* micropropagation of *Lippia alba*. Current Science 2001; 81(2): 206-10.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde.
35. Brasil. Atos do poder executivo. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a política nacional de plantas medicinais e da outras providências.
36. Maciel MAM, Pinto AC, Veiga Jr VF. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. Quim. Nova 2002; 25(3): 429-38.
37. Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Lei da Propriedade Industrial.
38. Moreira AC, Müller ACA, Pereira Jr N, Antunes AMS. Pharmaceutical patents on plant derived materials in Brazil: Policy, law and statistics. World Patent Information 2006; 28: 34-42.

Endereço para correspondência:
Prof Dra. Berta Maria Heinzmann
Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia Industrial, Prédio 26
Campus Universitário
CEP. 97105-900 - Santa Maria - RS, Brasil
E-mail: hberta@ccs.ufsm.br