

COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE ESPÉCIES DE *Aniba* E *Licaria* E SUAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIA

Joelma Moreira Alcântara, Klenicy K. de Lima Yamaguchi e Valdir F. da Veiga Junior*

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal do Amazonas, Av. Gal. Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 3000, 69077-040 Manaus - AM, Brasil

Emerson Silva Lima

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Rua Alexandre Amorim, 330, 69010-300 Manaus - AM, Brasil

Recebido em 17/3/09; aceito em 26/6/09; publicado na web em 25/11/09

ESSENTIAL OILS COMPOSITION FROM *Aniba* AND *Licaria* SPECIES AND THEIR ANTIOXIDANT AND ANTIPLATELET ACTIVITIES. Leaves and stems from *Aniba panurensis* (Meisn.) Mez, *Aniba rosaeodora* Ducke and *Licaria martiniana* (Mez) Kosterm. were collected in the Reserva Florestal Adolpho Ducke-AM and their essential oils were obtained by hydrodistillation procedures. The oils were analyzed by GC-FID and GC-MS resulting on fifty and six compounds being identified. The major components were linalool in *A. rosaeodora*, and β -caryophyllene in *A. panurensis* and *L. martiniana*. At qualitative assays the oils showed antioxidant and antiplatelet activities, but only weak activities were found at quantitative spectrometric assays.

Keywords: Lauraceae; caryophyllene; linalool.

INTRODUÇÃO

Após séculos de exploração desordenada na Região Amazônica, as espécies da família Lauraceae produtoras de óleos essenciais continuam tendo interesse comercial, mas com poucos estudos químicos e farmacológicos. Espécies produtoras de óleos essenciais como o de pau-rosa (*Aniba rosaeodora*), casca preciosa (*Aniba canelilla*) e sassafrás (*Ocotea odorifera*) estão em extinção, ou próximas dela, mas ainda agregam grande valor econômico para as comunidades da região, abastecendo os mercados nacionais e internacionais de cosméticos e perfumes.

Na biodiversidade Amazônica ainda há espécies da família Lauraceae que nunca foram analisadas, entre as 400 espécies observadas no Brasil (distribuídas em 25 gêneros).¹ Entre as espécies que já foram estudadas quimicamente durante as extensas pesquisas realizadas por Otto Gottlieb na década de 1970, poucas tiveram seus extratos testados em ensaios farmacológicos, em especial para as doenças que mais atingem o homem moderno.

Derivados sintéticos do safrol, encontrado principalmente nos óleos essenciais de sassafrás (*Ocotea odorifera*) e *Ocotea quixos*, possuem propriedades de antiagregação plaquetária pela inibição da cascata do ácido araquidônico e da atividade da trombina.²

Radicais livres e espécies reativas de oxigênio desempenham papel fundamental no metabolismo celular. No entanto, quando em excesso, podem gerar estresse oxidativo, levando às alterações teciduais responsáveis por diversas patologias, incluindo o câncer.³ Contudo, há vários sistemas não enzimáticos que contribuem para a inativação das reações de radicais livres, como os antioxidantes.

Em *A. rosaeodora* o teor de linalol varia de 74 a 96% do seu óleo essencial e no extrato etanólico foi observada a presença de cotoína.^{4,5} Em estudos fitoquímicos realizados com *A. panurensis* foram isolados 6-estiril-2-pironas e o alcaloide 6,8-didec-(1Z)-enil-5,7-dimetil-2,3-di-hidro-1-H-indolizínico como o sal ácido de trifluoroacético,⁶ que possui atividade antifúngica contra *Candida albicans*.⁷ A espécie *L. martiniana* não possui nenhum estudo químico na literatura.

Este trabalho visa descrever a composição dos óleos essenciais obtidos de *Aniba rosaeodora* (caules) e de mais duas espécies amazônicas inéditas da família Lauraceae *Aniba panurensis* (folhas) e *Licaria martiniana* (caules e folhas), e avaliar o potencial antioxidante e a inibição de agregação plaquetária destes óleos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise por cromatografia em fase gasosa com detectores de ionização de chama (CG-DIC) e de espectrometria de massas (CG-EM) possibilitou a determinação da composição química dos óleos essenciais obtidos em percentuais de 98,8% para o caule de *Aniba rosaeodora* e de 100% para os demais óleos.

Cinquenta e seis componentes voláteis foram identificados com base nos seus espectros de massas, comparados com os da literatura e com espectroscopia eletrônica, e em seus índices de retenção, obtidos por comparação de tempos de retenção com hidrocarbonetos lineares. O rendimento da extração dos óleos essenciais e os percentuais de cada componente, obtidos através de integração por CG-DIC, são apresentados na Tabela 1.

Os óleos essenciais do gênero *Aniba* foram os que apresentaram melhor rendimento - 1,3% - entre todos os óleos obtidos. Os óleos essenciais de *Licaria martiniana* tiveram maior rendimento para as folhas (0,9%) do que para os caules (0,1%).

Os perfis químicos destes óleos revelaram uma proporção elevada de hidrocarbonetos sesquiterpênicos, minoritários apenas no óleo dos caules de *A. rosaeodora*, que apresentou a maior composição de monoterpenos (89,4%), devido à sua alta concentração de linalol (86,0%), valor que se aproxima do encontrado na literatura.⁴ No óleo essencial dos caules de *A. rosaeodora* o segundo constituinte mais abundante foi o óxido de cariofileno (2,8%). Os demais constituintes apresentaram percentual inferior a 2%.

O linalol é um monoterpeno alcoólico terciário de cadeia aberta que tem sido aplicado com sucesso como sedativo e anticonvulsivo, e que também possui propriedades acaricida, bactericida e fungicida já descritas.⁸ O linalol possui uma larga aplicação em várias áreas do conhecimento humano, sendo necessária sua produção em quantidades sempre crescentes. Uma de suas características que influi no valor

*e-mail: valdirveiga@ufam.edu.br

Tabela 1. Rendimentos e composição percentual dos óleos essenciais dos gêneros *Aniba* e *Licaria*

Composição	IR	<i>Ap</i>	<i>Ar</i>	Lm	
		folhas	Caules	folhas	Caules
1. α -pineno	932	-	-	3,8 \pm 0,0	-
2. sabineno	968	-	0,1 \pm 0,1	-	-
3. β -pineno	974	-	-	3,4 \pm 0,2	-
4. α -felandreno	1000	-	-	3,6 \pm 0,3	4,7 \pm 0,0
5. <i>p</i> -cimeno	1020	-	-	0,7 \pm 0,0	1,8 \pm 0,1
6. limoneno	1025	-	-	1,2 \pm 0,3	-
7. β -felandreno	1026	-	-	-	1,2 \pm 0,2
8. <i>Z</i> -óxido de linalol	1064	-	1,3 \pm 0,1	-	-
9. <i>E</i> -óxido de linalol	1081	-	1,5 \pm 0,0	-	-
10. linalol	1100	-	86,0 \pm 0,2	5,3 \pm 0,2	6,5 \pm 0,1
11. α -terpineol	1186	0,7 \pm 0,0	0,5 \pm 0,0	-	-
12. <i>n</i> -decanal	1200	-	-	-	0,8 \pm 0,0
13. timol	1290	0,3 \pm 0,4	-	-	2,5 \pm 0,0
14. δ -elemeno	1336	-	-	0,2 \pm 0,3	-
15. α -cubebeno	1349	0,5 \pm 0,0	-	-	-
16. α -copaeno	1376	7,5 \pm 0,1	0,9 \pm 0,2	4,2 \pm 0,4	3,3 \pm 0,1
17. β -bourboneno	1383	7,0 \pm 0,3	-	-	-
18. β -elemeno	1388	1,4 \pm 0,0	-	1,1 \pm 0,0	1,0 \pm 0,1
19. dodecanal	1391	1,0 \pm 0,2	-	-	-
20. β -cariofileno	1408	33,5 \pm 0,3	1,0 \pm 0,1	41,7 \pm 0,2	21,4 \pm 0,0
21. <i>E</i> - α -bergamoteno	1434	1,5 \pm 0,0	-	2,0 \pm 0,3	1,5 \pm 0,1
22. α -guaiano	1442	0,6 \pm 0,0	-	-	-
23. α -humuleno	1451	2,7 \pm 0,0	-	4,8 \pm 0,2	3,5 \pm 0,3
24. <i>E</i> - β -farneseno	1450	-	-	-	0,6 \pm 0,1
25. <i>Z</i> -cadina-1(6),4-dieno	1462	-	-	0,2 \pm 0,0	0,6 \pm 0,0
26. isovalerato de linalol	1469	-	-	5,9 \pm 0,2	0,7 \pm 0,3
27. γ -gurjuneno	1475	-	-	0,2 \pm 0,1	-
28. α -amorfeno	1476	1,8 \pm 0,2	0,7 \pm 0,3	1,4 \pm 0,0	1,7 \pm 0,1
29. germacreno-D	1478	25,4 \pm 0,4	-	-	-
30. β -selineno	1484	-	-	7,9 \pm 0,2	1,0 \pm 0,1
31. biciclogermacreno	1494	1,6 \pm 0,0	-	-	-
32. α -muuroleno	1497	1,0 \pm 0,3	-	-	1,0 \pm 0,3
33. β -bisaboleno	1502	-	-	1,3 \pm 0,0	2,3 \pm 0,1
34. (<i>E,E</i>)- α -farneseno	1505	-	-	0,1 \pm 0,2	-
35. γ -cadineno	1509	1,0 \pm 0,3	0,9 \pm 0,0	0,9 \pm 0,1	5,7 \pm 0,2
36. <i>E</i> -calameneno	1513	0,6 \pm 0,0	-	-	1,4 \pm 0,2
37. δ -cadineno	1520	2,7 \pm 0,1	-	-	1,3 \pm 0,0
38. <i>E</i> - γ -bisaboleno	1535	-	-	-	0,8 \pm 0,3
39. <i>E</i> -cadina-1,4-dieno	1537	0,6 \pm 0,2	-	-	-
40. elemol	1544	-	-	1,2 \pm 0,0	0,8 \pm 0,1
41. santalenona	1566	-	0,7 \pm 0,0	3,6 \pm 0,3	-
42. espatulenol	1571	-	-	-	11,5 \pm 0,2
43. óxido de cariofileno	1576	4,1 \pm 0,0	2,8 \pm 0,1	4,0 \pm 0,2	1,9 \pm 0,0

Tabela 1. Continuação

Composição	IR	<i>Ap</i>	<i>Ar</i>	Lm	
		folhas	Caules	folhas	Caules
44. viridiflorol	1587	2,0 ± 0,3	-	-	1,4 ± 0,1
45. guaiol	1591	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,0	-	-
46. rosifoliol	1596	-	-	0,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1
47. epi-cedrol	1614	-	-	0,4 ± 0,0	2,5 ± 0,3
48. 10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	1622	0,5 ± 0,2	-	-	2,3 ± 0,0
49. γ -eudesmol	1629	0,4 ± 0,0	-	-	2,8 ± 0,0
50. α -cadinol	1642	-	1,2 ± 0,1	0,7 ± 0,3	5,9 ± 0,2
51. torreiol	1646	-	-	-	1,2 ± 0,1
52. 14-hidróxi-Z-cariofileno	1657	-	-	-	3,2 ± 0,1
53. n-tetradecanol	1671	1,1 ± 0,0	-	-	-
54. ni	1695	-	0,7 ± 0,0	-	-
55. ni	1707	-	0,5 ± 0,0	-	-
56. longifolol	1709	-	0,6 ± 0,0	-	-
<i>Hidrocarbonetos monoterpênicos</i>		-	0,1	12,7	7,7
<i>Monoterpenos oxigenados</i>		1,0	89,3	11,2	9,7
<i>Hidrocarbonetos sesquiterpênicos</i>		89,3	3,4	65,8	47,0
<i>Sesquiterpenos oxigenados</i>		7,5	6,0	10,4	34,8
<i>Outros</i>		2,1	-	-	0,8
ni		-	1,2	-	-
TOTAL		100,0	100,0	100,0	100,0

IR = índice de retenção, ni = não identificado, *Ap* = *A. panurensis*, *Ar* = *A. rosaedora*, *Lm* = *Licaria martiniana*. Nota: Os valores representam a média de 3 repetições \pm desvio padrão.

comercial dos óleos que o contém é a presença de estereocentro na sua estrutura, possuindo dois estereoisômeros: coriandrol e licareol. A quantidade destes dois isômeros influi não somente no aroma, mas também nas atividades farmacológicas.

O linalol não foi detectado no óleo essencial das folhas de *A. panurensis*, enquanto um teor máximo de 6,5% foi observado nos óleos de *L. martiniana* analisados. A baixa concentração, e mesmo ausência, do linalol nas outras espécies de Lauraceae estudadas ilustra e comprova um sério problema da indústria de óleos essenciais na Região Norte do país, em que espécies similares são utilizadas como sucedâneas do pau-rosa, apesar de não possuírem seu aroma.

O β -cariofileno foi o constituinte majoritário dos óleos de *A. panurensis* e *L. martiniana*, com concentração variando de 21,4% (caules de *L. martiniana*) a 41,7% (folhas de *L. martiniana*). Este metabólico volátil, o mais abundante e comum entre os óleos essenciais analisados, influi em seu aroma e possui diversas atividades biológicas, tais como, anti-inflamatória, antialérgica, anestésica local, antifúngica e anticarcinogênica.^{9,10}

No óleo essencial das folhas de *A. panurensis* foram detectados principalmente os hidrocarbonetos sesquiterpênicos β -cariofileno (33,5%), germacreno-D (25,4%), α -copaeno (7,5%) e β -bourboneno (7,1%). A somatória dos demais terpenos encontrados neste óleo equivale a menos de 10% da sua composição total.

Os principais constituintes do óleo essencial das folhas de *L. martiniana* foram β -cariofileno (41,7%), β -selineno (7,9%), isovalerato de linalol (5,9%) e linalol (5,3%). O percentual de hidrocarbonetos monoterpênicos, monoterpenos oxigenados e sesquiterpenos oxigenados foram todos aproximados de 10%.

No óleo essencial dos caules de *L. martiniana* foram detectados β -cariofileno (21,4%), espatulenol (11,5%), linalol (6,5%) e α -cadinol (5,9%). O espatulenol, além de influir no aroma de muitos óleos de interesse comercial para a indústria de perfumes, possui propriedade antibacteriana e moderada atividade citotóxica contra células do tipo KB.^{10,11}

O potencial da atividade antioxidante dos óleos foi determinado com base na atividade sequestrante do radical livre estável 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH). Todos os óleos apresentaram atividade varredora de radicais livres em ensaios qualitativos, realizados em placa cromatográfica (Tabela 2). Entretanto, na análise quantitativa as concentrações ativas foram altas, sendo superiores a 700 μ g/mL.

Nenhum dos óleos essenciais analisados possui em sua composição compostos com reconhecida atividade antioxidante em quantidades significativas, tais como a presença de β -cariofileno associado com compostos fenólicos que têm seu potencial antioxidante aumentado através do efeito sinérgico.¹²

Os testes de agregação plaquetária demonstraram inibição inferior a 37%, comparados ao padrão de inibição, ácido acetilsalicílico (AAS), com inibição de 100% na concentração de 0,01% (Tabela 2).

O efeito de inibição da agregação plaquetária dos óleos essenciais relatados na literatura é atribuído à presença de diferentes componentes como ácidos graxos polinsaturados e polifenóis,¹³ que não foram detectados nos óleos analisados. O óleo essencial dos caules de *L. martiniana*, que mais inibiu a agregação plaquetária (37,0%), diferencia-se dos outros óleos pela maior percentagem de sesquiterpenos oxigenados (34,8%).

Tabela 2. Resultados dos ensaios das atividades antioxidante (qualitativa e quantitativa) e antiagregante plaquetária dos óleos essenciais dos gêneros *Aniba* e *Licaria*

	Ap	Ar	Lm		AAS	Quercetina
	folhas	caules	folhas	caules		
Antioxidante qualitativo	+	+	+	+	-	+
Antioxidante quantitativo (µg/mL)	>1000	733,0	>1000	>1000	-	3,13
Inibição da agregação plaquetária (%)	3,57	5,19	4,24	36,95	100	-

Ap = *A. panurensis*, Ar = *A. rosaeodora*, Lm = *Licaria martiniana*, AAS = ácido acetilsalicílico.

PARTE EXPERIMENTAL

Material vegetal

As folhas e caules das espécies *A. panurensis* (Meisn.) Mez (registro: 1276), *A. rosaeodora* Ducke (registro: 1473) e *Licaria martiniana* (Mez) Kosterm. (registro: 1890) foram coletadas na Reserva Florestal Adolpho Ducke, Manaus, Amazonas, nos meses de março de 2007 e 2008. Todo o material vegetal foi obtido de um mesmo indivíduo, na fase estéril. Todas as espécies têm exsiccatas depositadas e foram identificadas no Projeto Flora da Reserva Ducke.

Extração dos óleos essenciais

As amostras de folhas e caules recém-coletados foram secas à sombra, reduzidas em moído de facas e submetidas à hidrodestilação por um período de 4 h, utilizando aparelho do tipo Clevenger modificado. Os óleos essenciais extraídos foram secos com sulfato de sódio anidro, acondicionados em pequenos frascos de vidro âmbar e mantidos sob refrigeração. O cálculo do rendimento foi realizado através da relação da massa do óleo obtido com a massa de material vegetal seco utilizado na extração.

Análise dos óleos essenciais

Os óleos essenciais foram diluídos em hexano e as soluções obtidas foram submetidas à análise por cromatografia em fase gasosa com detector de ionização de chama (CG-DIC) para a análise quantitativa e determinação dos índices de retenção, e por cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrômetro de massas (CG-EM), para a obtenção dos espectros de massas. Foram realizadas três repetições para cada óleo essencial analisado.

Análise em CG-DIC

Os óleos foram diretamente analisados em cromatógrafo em fase gasosa modelo CG 2010 da Shimadzu® com detector por ionização de chama (DIC). As análises foram realizadas com coluna CP-Sil 5 CB (100% dimetilpolissiloxano) da Varian®, com medidas de 15 m x 0,25 mm x 0,25 µm, sendo utilizado como gás de arraste hélio (He) em fluxo de 2,0 mL/min. A injeção em modo split 1:10 foi realizada com injetor a 250 °C. A temperatura do detector foi de 290 °C e o forno foi programado de 60 a 180 °C a 3 °C/min. Foram coinjetados padrões de hidrocarbonetos lineares para a determinação dos índices de retenção.

Análise em CG-EM

Após a análise por CG-DIC, os óleos foram analisados em cromatógrafo em fase gasosa modelo QP-2010 da Shimadzu® com detector por espectrometria de massas (CG-EM). As análises foram realizadas com coluna VF-1MS da Varian®, com medidas de 15 m x 0,25 mm x 0,25 µm. As condições da análise foram as mesmas

utilizadas para CG-DIC. Para a detecção foi aplicada a técnica de impacto eletrônico a 70 eV.

Identificação dos constituintes dos óleos essenciais

A determinação da composição química dos óleos essenciais foi realizada através dos dados de tempo de retenção, obtidos por CG-DIC, e dos espectros de massas, obtidos por CG-EM. Os índices de retenção foram calculados utilizando a Equação de van der Dool-Kratz, relacionando os tempos de retenção das substâncias presentes nos óleos essenciais com os tempos de retenção de hidrocarbonetos lineares (série homóloga de C₉-C₂₂) que foram coinjetados com a amostra. Os índices de retenção e os espectros de massas foram comparados com dados da espectroscopia Wiley 7.0 e da literatura.¹⁴

Análise qualitativa da atividade antioxidante

Os óleos essenciais foram analisados por cromatografia em camada delgada (CCD) através do método de sequestro do radical livre DPPH, pela metodologia de Mensor através da capacidade sequestrante do radical estável 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) 0,4 mmol/L em metanol por 30 s. As placas foram observadas até o aparecimento de manchas amarelas sob fundo de coloração púrpura, indicativo de possível atividade antioxidante.¹⁵

Análise quantitativa da atividade antioxidante

A atividade antioxidante foi avaliada por meio da capacidade sequestrante do radical estável 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH), utilizando quercetina (Sigma-Aldrich, ≥ 98% HPLC) como padrão, expressos como valores de concentração eficiente (CE₅₀). Foram preparadas soluções em metanol com concentrações de 5 a 250 µg/mL. O mesmo procedimento foi realizado para a solução padrão com concentrações de 0,3125 a 5 µg/mL.

As leituras da absorvância da amostra foram realizadas após 30 min da adição da solução de DPPH (0,3 mmol/L) em espectrofotômetro UV-Vis (modelo Biomat 3 da Thermo Electron Corporation) no comprimento de onda 517 nm, em cubeta de quartzo. Através dos valores obtidos e por regressão linear foram obtidos os valores de CE₅₀.¹⁵

Teste de atividade antiagregante plaquetária

O estudo da agregação plaquetária através da curva de agregação plaquetária (CAP) é um método baseado na medida da formação de agregados de plaquetas após sua exposição a um agente agregante. As medidas foram realizadas em um agregômetro (PA-04, Qualitem, São Paulo, Brasil), basicamente um espectrofotômetro capaz de medir a variação da transmissão da luz através de uma suspensão de plaquetas, quando estas se agregam na presença de agonista. Utilizando como padrão antiagregante ácido acetilsalicílico (0,01%) e como agregante adenosina difosfato (ADP), da Sigma ≥ 95%, a 10 µmol/L, as amostras dos óleos (5 µL) foram adicionadas em 385 µL de plasma rico em

plaquetas (PRP) com concentração de aproximadamente 300.000 plaquetas por microlitro, adicionadas ao agregômetro juntamente com 10 µL do agente agregante, com uma concentração final de 1%. A taxa de agregação plaquetária foi monitorada por 5 min e comparada com uma amostra contendo apenas o PRP e o agente agregante.¹⁶

AGRADECIMENTOS

À FAPEAM, CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro e ao CBA pelo apoio técnico.

REFERÊNCIAS

1. Souza, V. C.; *Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II*, Instituto Plantarum: São Paulo, 2005.
2. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 5; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Bertoni, S.; Bruni, R.; Guerrini, A.; Rueda, G. M.; Barocelli, E.; *Pharm. Res.* **2007**, *55*, 1.
3. Droge, W.; *Phys. Rev.* **2002**, *82*, 47.
4. Maia, J. G. S.; Andrade, E. H. A.; Couto, H. A. R.; Da Silva, A. C. M.; Marx, F.; Henke, C.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1906.
5. Gottlieb, O. R.; Mors, W. B.; *Bol. Inst. Quim. Agric. (Rio de Janeiro)* **1958**, *53*, 7.
6. Motidome, M.; Gottlieb, O. R.; Kubitzki, K.; *Acta Amaz.* **1982**, *12*, 3.
7. Klausmeyer, P.; Chmurny, G. N.; McCloud, T. G.; Turker, K. D.; Shoemaker, R. H.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1732.
8. Sugawara, Y.; Hara, C.; Tamura, K.; Fujii, T.; Nakamura, R.; Masujima, T.; Aoki, T.; *Anal. Chim. Acta* **1998**, *365*, 293; Elisabetsky, E.; Brum, L. F. S.; Souza, D. O.; *Phytomedicine* **1999**, *6*, 113; Prates, H. T.; Leite, R. C.; Craveiro, A. A.; Oliveira, A. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 193; Belaiche, T.; Tantaoui-Elaraki, A.; Ibrahimy, A.; *Sciences des Aliments* **1995**, *15*, 571.
9. Fernandes, E. S.; Passos, G. F.; Medeiros, R.; da Cunha, F. M.; Ferreira, J.; Campos, M. M.; Pianowski, L. F.; Calixto, J. B.; *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *569*, 228; Passos, G. F.; Fernandes, E. S.; da Cunha, F. M.; Ferreira, J.; Pianowski, L. F.; Campos, M. M.; Calixto, J. B.; *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *110*, 323; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Mannelli, L. D. C.; Mazzanti, G.; Bartolini, A.; *Il Farmaco* **2001**, *56*, 387; Zheng, G. Q.; Kenny, P. M.; Lam, L. K. T.; *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 7.
10. Chinou, I. B.; Roussis, V.; Perdetzoglou, D.; Loukis, A.; *Planta Med.* **1996**, *62*, 377.
11. Pacciaroni, A. D. V.; Mongelli, H.; Espinar, L. A.; Romano, A.; Ciccia, G.; Silva, G. L.; *Planta Med.* **2000**, *66*, 720; Ulubelen, A.; Topcu, G.; Eris, C.; Sonmez, U.; Kartal, M.; Kurucu, S.; Bozok-Johansson, C.; *Phytochemistry* **1994**, *36*, 971.
12. Shahidi, F.; Wanasundara, P. K. J. P. D.; *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **1992**, *32*, 67.
13. Goodnight, S. H.; Harris, W. S.; Connor, W. E.; Illingworth, D. R.; **1982**, *2*, 87; Correa, J. A. G.; López-Villodrez, J. A.; Asensi, R.; Espartero, J. L.; Rodríguez-Gutiérrez, G.; De La Cruz, J. P.; *Br. J. Nutr.* **2009**, *101*, 8.
14. Adams, R. P.; *Identification of essential oil components by gas chromatography/ quadrupole mass spectroscopy*, Allured: Card Stream I L, 2001.
15. Mensor, L. L.; Menezes, F. S.; Leitão, G. G.; Reis, A. S.; Santos, T. C.; Coube, C. S.; Leitão, S. G.; *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 127.
16. Lewis, S. M.; *Hematologia prática de Dacie e Lewis*, Artmed: Porto Alegre, 2006.