

Artigo

Aspectos Químicos e Biológicos do Óleo Essencial de Cravo da Índia

Affonso, R. S.; Rennó, M. N.; Slana, G. B. C. A.; França, T. C. C.*

Rev. Virtual Quim., 2012, 4 (2), 146-161. Data de publicação na Web: 14 de maio de 2012

<http://www.uff.br/rvq>**Chemical and Biological Aspects of the Essential Oil of Indian Cloves**

Abstract: The Indian clove (*Syzygium aromaticum*, Myrtaceae) is a well appreciated spice since the ancient times not only by its flavor and culinary qualities, but also because of its therapeutic uses. Several popular and traditional applications have been reported in literature as well as numerous scientific studies on its activities. In this work we present a synopsis and discussion on *S. aromaticum* to provide the readers some useful information on the historical aspects, the chemical composition and its large variety of potential applications for the treatment of a number of illnesses.

Keywords: *Syzygium aromaticum*; essential oil of Indian cloves; eugenol.

Resumo

O cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*, Myrtaceae) é uma especiaria muito apreciada desde a antiguidade, não só por seu sabor e qualidades culinárias, mas também por suas utilizações terapêuticas. Várias aplicações desta especiaria na cultura popular têm sido relatadas na literatura bem como diversos estudos científicos sobre esses usos. Neste trabalho, apresentamos uma sinopse e discussão dos relatos da literatura nos últimos 20 anos (tendo o SCOPUS como principal base de dados) sobre o óleo essencial do *S. aromaticum*, com o objetivo de proporcionar aos leitores algumas informações úteis sobre os aspectos históricos, a composição química e a grande variedade de suas aplicações potenciais no tratamento de uma série de doenças.

Palavras-chave: *Syzygium aromaticum*; óleo de cravo; eugenol.

* Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, Divisão de Ensino e Pesquisa, Praça General Tibúrcio, 80, CEP 22290-270, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

✉ tanos@ime.eb.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20120012](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120012)

Aspectos Químicos e Biológicos do Óleo Essencial de Cravo da Índia

Raphael da S. Affonso, Magdalena N. Rennó, Gláucia B. C. A. Slana, Tanos C. C. Franca*

Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, Divisão de Ensino e Pesquisa, Praça General Tibúrcio, 80, CEP 22290-270, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* tanos@ime.eb.br

Recebido em 11 de março de 2012. Aceito para publicação em 5 de maio de 2012

1. Introdução
2. Aspectos Históricos
3. Composição química do óleo do Cravo da Índia
4. Propriedades terapêuticas do óleo do Cravo da Índia
 - 4.1. Efeito afrodisíaco
 - 4.2. Atividade antidiabética
 - 4.3. Efeito antioxidante
 - 4.4. Efeito antitumoral
 - 4.5. Efeito anestésico e anti-inflamatório
 - 4.6. Atividade antiúlcera
 - 4.7. Atividade antimicrobiana
 - 4.8. Efeito contra pediculoses e ácaros
 - 4.9. Efeito inseticida
5. Toxicidade e interferência do *S. aromaticum*
6. Considerações Finais

1. Introdução

O nome cravo em português deriva da palavra latina *clavus*, que significa “prego”, devido a sua aparência física (Figura 1). No inglês o nome *clove* derivou do francês *old clou*, que está relacionado ao verbo unir (função exercida pelo prego).¹ O craveiro da Índia pertence à família das mirtáceas (*Myrtaceae*) e é atualmente conhecido cientificamente pelo nome de *Syzygium aromaticum* [L] Merr. et Perry, porém também já foi classificado como *Eugenia caryophyllus* (Sprengel) Büllock et Harrison, *Caryophyllus aromaticus* L. *Eugenia caryophyllata* Tumb e *Eugenia aromatica* (L) Baill.²



Figura 1. Cravo da Índia. Foto tirada por Raphael da Silva Affonso

O cravo da Índia frequentemente usado é o botão floral seco do *S. aromaticum*, uma planta de porte arbóreo com copa alongada característica e que pode atingir em média 8-10 metros de altura. Suas folhas possuem características ovais, aromáticas e tem de 7-11 centímetros de comprimento.³ Suas flores são pequenas, dispostas em corimbos terminais em um tom verde-amarelado mais ou menos impregnado de vermelho, sendo que quanto mais próximas da cor avermelhada melhores estão para coleta.^{4,5} Os frutos são de drupa elipsoide com coloração avermelhada.⁵ Fotos da árvore, das folhas, frutos e botões florais secos do cravo da Índia são mostradas na Figura 2.

Embora ainda subestimado pelas suas propriedades terapêuticas, hoje o cravo da Índia tem sido usado popularmente no tratamento de muitas doenças. Alguns destes usos estão sendo comprovados cientificamente^{3,4} e há algumas revisões na literatura sobre suas aplicações terapêuticas.^{6,7}

Os principais produtos derivados do cravo da Índia disponíveis no mercado nacional hoje em dia são o óleo essencial puro ou produtos derivados dele, cuja principal aplicação é como anestésico local em odontologia,⁸ e o próprio botão floral seco que é usado como tempero.

Há diversas patentes depositadas relacionadas ao cravo da Índia para os mais diversos usos. Como exemplos pode-se citar: LG household e Sarl que descrevem uma composição cosmética para uso tópico de óleos essenciais entre eles o cravo da Índia;^{9,10} O desenvolvimento de florais à base de óleo de cravo da Índia patenteado por Chaodong;¹¹ Uma película invisível impregnada entre outros óleos e obtida por destilação do cravo da Índia desenvolvida por Fenberg;¹² Um lenço umedecido com o óleo de cravo da Índia desenvolvido por Shangai;¹³ Uma mistura de óleos essenciais a base de plantas, dentre elas o cravo da Índia, aplicada no desenvolvimento de um inseticida por Fumakilla;¹⁴ Uma aplicação do óleo de cravo da Índia no desenvolvimento de filtro solar¹⁵ e um dispositivo de liberação programada contendo uma mistura de agentes repelentes, que inclui o óleo do cravo da Índia, desenvolvida por Taiyo.¹⁶

Em laboratório o óleo essencial do cravo da Índia pode ser extraído por destilação simples em rotaevaporador, mas para a produção em larga escala o processo de extração mais utilizado atualmente é a destilação por arraste a vapor. Todavia o óleo pode também ser obtido por extração com solvente ou extração por CO₂ supercrítico.^{17,18}



Figura 2. Árvore, folhas, frutos e botões florais secos do cravo da Índia. Fotos tiradas por Raphael da Silva Affonso

2. Aspectos Históricos

Famoso por sua utilidade junto à culinária e também na medicina popular, a utilização do cravo da Índia vem de muitos anos. Essa especiaria foi uma das primeiras a serem comercializadas no mundo. Existem relatos na literatura, de mais de dois mil anos, acerca de sua utilização para mascarar o hálito daqueles que fossem a uma audiência com o imperador chinês. Além disso, os egípcios antigos usavam especiarias, como o cravo, para fortalecer os trabalhadores, como aqueles que trabalhavam nas pirâmides, prática que também se difundiu entre os romanos.¹⁹

A maioria dos autores modernos concorda em dizer que a árvore do cravo é nativa das Ilhas Molucas ou Ilhas das Especiarias, que atualmente fazem parte da Indonésia. Por volta do século XVI, Portugal tinha conquistado essas ilhas e controlava o comércio de cravo, bem como de outras especiarias. Em 1605, os holandeses encontraram o caminho para as Ilhas Molucas e passaram a praticar também o comércio de especiarias. Com a finalidade de monopolizar esse comércio, eles queimavam as árvores que estavam

fora do seu controle territorial, fato que gerou uma série de conflitos com os habitantes locais, haja visto que estes, por tradição, plantavam a árvore do cravo após o nascimento de uma criança e a vida da árvore possuía uma espécie de vínculo direto com a vida da criança. Assim, quando algo acontecia com a árvore, isso era visto como sinal de “mal agouro” para a criança.¹⁹

No início de 1800 os britânicos promoveram o plantio de árvores de cravo da Índia em outros lugares, como Madagascar, Brasil, Ilhas Maurício, Ternate, Tidore, Tanzânia e principalmente Zanzibar, que é hoje o maior exportador de cravo no mundo.¹⁹

A ilha de Pemba ou Al Jazeera Al Khadra (a ilha verde, em árabe) tornou-se o principal pólo produtor de cravo dentro de Zanzibar. Toda a ilha era coberta por jardins de cravo e há relatos de que era reconhecida pelos tripulantes dos navios pelo cheiro característico que exalava. Tamanha era a importância do cravo na época que o sultanato de curta duração de Zanzibar e Pemba (1963-1964) ostentava dois botões de cravo em sua bandeira (Figura 3).^{19,20}



Figura 3. Bandeira do sultanato de curta duração de Zanzibar e Pemba (1963-1964)²⁰

Com a difusão da produção de cravo o preço caiu e favoreceu sua popularização como principal tempero utilizado em todo o mundo. As especiarias foram também utilizadas pelos médicos da Idade Média no tratamento ou mesmo na prevenção de pandemias, como a peste negra, que atingiu a Europa nos séculos VI, XIV e XX.²¹ Muitos médicos usavam o cravo da Índia e outras especiarias em suas máscaras, com o objetivo de evitar que o cheiro ruim exalado pelos doentes pudesse contaminá-los. Eles acreditavam na teoria dos miasmas que, segundo a crença da época, seriam os propagadores da doença. E o cheiro ruim, exalado pelos contaminados, seria um tipo de disseminador da epidemia, daí o uso de máscaras com as especiarias.²¹

Hoje, no Brasil o grande pólo produtor de cravo da

Índia encontra-se na Bahia, principalmente na região do baixo sul, em cidades como Valença, Ituberá, Taperoá, Camamu e Nilo Peçanha.^{22,23}

3. Composição química do óleo essencial do Cravo da Índia

Segundo Simões e colaboradores²⁴, os óleos essenciais, óleos etéreos ou essências, podem ser definidos como misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, com características odoríferas, sabor acre (ácido) e consistência oleosa. Possuem atividade óptica e índice de refração, sua coloração pode ser levemente amarelada ou até incolor e,

quando recém extraídos, podem apresentar uma baixa estabilidade na presença de luz, calor, ar e umidade. Embora sejam normalmente uma mistura de vários compostos orgânicos, muitas vezes apresentam um composto majoritário. No extrato bruto de *S. aromaticum*, esse componente é o eugenol ou 4-alil-2-metoxifenol (Figura 4).

Apesar de muitos autores apontarem o eugenol como responsável pelo uso farmacêutico do *S. aromaticum*, outros compostos foram identificados e quantificados como constituintes do extrato etanólico. Devido à volatilidade dos constituintes do óleo essencial, a principal técnica analítica utilizada para a quantificação dos constituintes é a cromatografia com fase gasosa (CG) com detector de chama (DIC); o CG com detector de massas (EM) é

usado na identificação dos constituintes presentes. Entretanto, Mazzafera²⁵ utilizou a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para a determinação especificamente do eugenol. Para a identificação de fenóis foi utilizada a técnica colorimétrica descrita por Swain e Hillis²⁶, tendo o ácido clorogênico (ácido 5-cafeoilquínico) como padrão de referência. Munido dessas duas técnicas, Mazzafera concluiu que o eugenol representa aproximadamente 35% dos fenóis extraídos do cravo da Índia.²⁵ Oliveira e colaboradores²³ identificaram por CG-EM e quantificaram por CG-FID²⁷⁻²⁹ (Tabela 1) os componentes dos óleos essenciais extraídos dos botões florais, talos e folhas de *S. aromaticum*, a fim de verificar a proporção de cada óleo de acordo com a porção do vegetal.

Tabela 1. Porcentagem dos componentes do óleo essencial do *S. aromaticum*.²³

Componentes	% área				
	FF*	FSS*	FSE*	Pen*	BFS*
Eugenol	82,47	87,07	82,64	90,41	88,38
β -Cariofileno	10,78	8,29	10,45	3,61	0,64
α -Humuleno	1,44	1,08	1,63	0,60	-
Acetato de eugenila	1,89	-	-	3,76	10,98
Óxido de cariofileno	0,47	-	0,51	-	-
Classes	FF*	FSS*	FSE*	Pen*	BFS*
Fenilpropanóides	84,36	87,07	82,64	94,17	99,36
Sesquiterpenos não oxigenados	12,22	9,37	12,08	4,21	0,64
Sesquiterpenos oxigenados	0,47	-	0,51	-	-
Total identificado (%)	97,05	96,44	95,23	98,38	100,00

*FF: Folhas frescas; FSS: Folhas secas ao sol; FSE: Folhas secas em estufa, Pen: Pedúnculos e BFS: Botões florais secos de *S. aromaticum*.²³

A concentração de fenilpropanóides, em especial o eugenol varia de acordo com a porção do vegetal analisada e a região na qual a planta foi cultivada. Um exemplo disso foi uma amostra de *S. aromaticum* coletada na região sul de Ilhéus, que apresentou elevado teor de eugenol e baixos teores de acetato de eugenila e β -cariofileno, em comparação com os resultados da literatura.²³

A Tabela 2 descreve os teores encontrados por CG-FID para os componentes do óleo essencial da *S. aromaticum* de acordo com vários autores. Como pode ser visto nessa Tabela, o eugenol, o β -cariofileno e o acetato de eugenila (Figura 4) aparecem como constituintes majoritários do *S. aromaticum*.

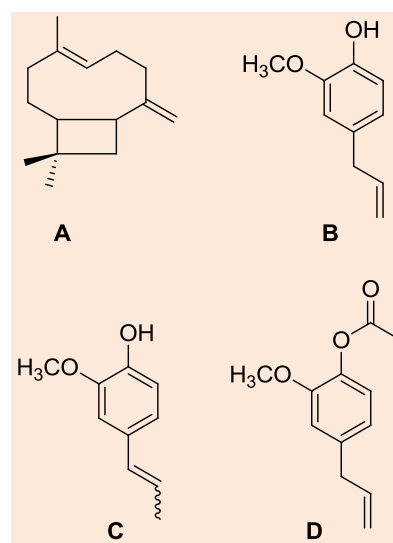


Figura 4. Estruturas do β -cariofileno (A), do eugenol (B), do isoeugenol (C) e do acetato de eugenila (D)

Tabela 2. Teores encontrados por CG-FID para os componentes do óleo da *S. aromaticum* segundo diferentes autores*

Compostos	Oussalah e col ³⁰ %	Prashar e col ³¹ %	Pawar e Thaker ³² %	Chaieb e col ⁵ %	Santoro e col ³³ %	Politeo e col ³⁴ %	Pereira e col ³⁵ %	Oliveira e col ²³ %	Scherer e col ³⁶ %	Santin e col ³⁷ %
2-Heptanona	-	-	-	0,93	-	-	-	-	-	-
Ácido 2-etil-hexanoico	-	-	-	0,66	-	-	-	-	-	-
β-Cariofileno	-	13,00	1,35	1,39	8,20	1,20	8,20	0,64	10,98	8,60
α-humuleno	-	-	-	0,20	-	0,1	-	-	1,26	-
Calameneno	-	-	-	0,11	-	-	-	-	-	-
Calacoreno	-	-	-	0,11	-	-	-	-	-	-
Eugenol	78,00	78,00	47,64	88,59	86,34	91,2-	86,30	88,38	83,75	89,60
Acetato de eugenila	8,00	-	-	5,62	3,58	7,4	3,60	10,98	-	1,7
Humuleno	-	-	-	0,28	0,83	-	0,80	-	-	-

*Dados técnicos das análises são descritos na Tabela 4.

De acordo com Santin e colaboradores³⁷, a ordem dos tempos de retenção (TR) dos constituintes majoritários do *S. aromaticum* é: eugenol, β-cariofileno e acetato de eugenila. Os picos característicos dos padrões de fragmentação de cada um são apresentados na Tabela 3 e a Tabela 4 apresenta os métodos utilizados por diferentes

autores para a análise do óleo do cravo da Índia. Politeo e colaboradores³⁴ obtiveram o maior teor de eugenol. Scherer e colaboradores³⁶ utilizaram metodologia semelhante, no entanto, sua análise se diferencia quanto aos componentes encontrados nos outros trabalhos.

Tabela 3. Caracterização dos compostos majoritários de *S. aromaticum* segundo Santin e colaboradores³⁷

Compostos	TR (min)	Fragmentação (m/z)
Eugenol	7,7	164, 149, 131, 121, 103, 91, 77, 65, 55, 40
β-Cariofileno	9,2	204, 189, 175, 161, 147, 133, 120, 105, 93, 79, 69, 55, 41
Acetato de eugenila	12,6	206, 164, 149, 131, 121, 103, 91, 77, 65, 43

Tabela 4. Métodos usados para a análise por CG-EM do óleo de *S aromaticum* por diferentes autores

	Massas					FID				
	Oliveira e col ²³	Santoro e col ³³	Santin e col ³⁷	Pawar e Thaker ³²	Oliveira e col ²³	Santoro e col ³³	Santin e col ³⁷	Politeo e col ³⁴	Scherer e col ³⁶	
Diluição da amostra	10% em CH ₂ Cl ₂	1% em CH ₂ Cl ₂	10mg/mL	--	10% em CH ₂ Cl ₂	1% em CH ₂ Cl ₂	10mg/mL	--	--	Hexano (1mg/mL)
Coluna	HP-5 (30m, 0,25mm; 0,25m)	DB5 (30m, 0,25mm; 0,25m)	HP-5 (30m, 0,32mm; 0,25m)	DB-1 (30m, 0,25mm; 0,25m)	DB5 (30m, 0,25mm; 0,25m)	DB5 (30m, 0,25mm; 0,25m)	HP-5 (30m, 0,32mm; 0,25m)	HP-101 (25m, 0,2mm; 0,2m)	HP-20M (50m, 0,2mm; 0,2m)	DB5 (30m, 0,25mm; 0,25m)
Injetor °C	250	220	240	250	280	220	240	250	250	230
Detector °C	280	--	290	280	280	--	290	280	280	250
T _{inicial} da coluna (°C)	140 por 3 min	40	100	60	140 por 3 min	40	100	70 por 2 min	70 por 4min	60
Taxa de Aquecimento (°C/min)	6 (até 280 °C)	3 (até 240 °C)	10 (até 140 °C); 2,8 (até 180 °C – 1min); 20	5 (até 250 °C)	6 (até 280 °C)	3 (até 240 °C)	10 (até 140 °C); 2,8 (até 180 °C- 1 min);	3 (até 200 °C) permanece por 15min.	4 (até 180 °C) permanece por 15min.	3 (até 240 °C) permanece por 7min)

	(até 280°C - 1min)					20 (até 280 °C - 1min)				
T _{final} da coluna °C	280	240	280	250	280	240	280	200	180	240
Gás de arraste	He	He	H ₂	He	He	N ₂	H ₂	He	He	He
Volume de injeção	1,0 µL	1,0 µL	1,0 µL	0,4 µL	1,0 µL	1,0 µL	1,0 µL	1,0 µL	1,0µL	1,0 µL
Fluxo (ml/min)	1,4	1,0	2,0	1,0	1,5	2,2	2,0	2,0	2,0	1,0
Modo de injeção split	1:10	1:10	1:40	1:40	1:10	1:10	1:40	N/A*	N/A*	splitless

*Dados não disponíveis.

4. Propriedades terapêuticas do cravo da Índia

O β-cariofileno também é encontrado na copaíba (*Copaifera langsdorfii*) e, juntamente com o α-humuleno, é um dos constituintes ativos do fitoterápico brasileiro Acheflan[®], obtido da erva baleeira (*Cordia verbenacea*).³⁸ Diversas atividades farmacológicas foram observadas para esse composto como por exemplo: inibidor da formação de edema,^{39,40} anti-inflamatório (IC₅₀ = 100 µM),^{39,40} antitumoral,^{39,41} bactericida,³⁹ insetífugo^{39,42} e antialérgico.³⁹ O α-humuleno também compõem o óleo de copaíba e apresenta como característica marcante o aroma, sendo devido a isso, amplamente usado na indústria de perfumes.^{39,43}

Com base em dados da literatura sobre a composição do extrato (em CO₂ supercrítico) de erva baleeira (*Cordia verbenacea*), Michelin³⁸ aponta o α-humuleno e o *trans*-cariofileno como os componentes-chave para a capacidade anti-inflamatória do extrato.^{38,44}

Além de ser o componente mais abundante encontrado no extrato etanólico de *S. aromaticum*, segundo muitos autores, o eugenol é também o responsável por grande parte dos efeitos farmacológicos atribuídos à planta, conforme pode ser visto na Tabela 5 que resume as principais atividades descritas na literatura para os três componentes principais do óleo do cravo da Índia. Dentre esses inúmeros efeitos, observados de forma empírica durante anos pelos usuários de *S. aromaticum*, serão discutidos alguns daqueles para os quais há pelo menos um direcionamento científico para a comprovação do seu uso.

Tabela 5. Principais atividades descritas na literatura para os componentes do óleo do cravo da Índia

Componentes	Atividades reportadas
Eugenol	Antiviral ^{7,45} ; antiúlcera ^{37,46} ; antidiabético ⁴⁷ ; afrodisíaco ⁴⁸ ; antioxidante ^{6,49} ; antitumoral ^{6,50,51} ; anestésico e anti-inflamatório ^{4,6,7,38, 44,52-54,,} ; antimicrobiano ^{6,32, 33,35,36,39,55,56,} ; inseticida ⁵⁷⁻⁶¹
β-cariofileno	Inseticida ^{39,42} ; inibidor de edemas ^{39,40} ; fagorrepelente ^{39,62} ; anti-inflamatório ^{39,40} ; antitumoral ^{39,41} ; antialérgico ^{39,63}
α-humuleno	Anestésico e anti-inflamatório ^{38,44}

4.1. Efeito afrodisíaco

No estudo realizado por Tajuddin e colaboradores⁴⁸, com o objetivo de investigar o efeito do extrato etanólico do cravo (*S. aromaticum*) no comportamento de acasalamento e potência da libido em ratos albinos machos, estes autores fizeram a administração oral e diária de diferentes doses do extrato, tendo como padrão de referência o citrato de

sildenafil. Os resultados indicaram que o extrato produziu significativo aumento da atividade sexual de ratos machos normais. Testes de comportamento de acasalamento revelaram que o extrato aumentou significativamente a frequência de montagem (teste de libido) e de intromissão (teste de potência) em relação ao controle, porém menor que o padrão de referência. O extrato etanólico de *S. aromaticum* também apresenta potente atividade afrodisíaca em ratos albinos sem provocar úlceras gástricas, estando

de acordo com os estudos de gastroproteção realizados por Magaji e colaboradores⁴⁶ e Satinn e colaboradores³⁷. A efetividade afrodisíaca pode estar relacionada à existência de compostos fenólicos e esteroídicos no extrato etanólico, substâncias que foram observadas através de estudos fitoquímicos do extrato. A ação estimulante do SNC efetuada por esses compostos pode estar, portanto, relacionada ao aumento da função sexual.⁴⁸

4.2. Atividade antidiabética

O efeito hipoglicemiante do *S. aromaticum* mostrou-se ligeiramente inferior ao da glibenclamida, sendo por isso sugerido como um tratamento complementar ou alimento funcional para pré-diabéticos e pacientes com diabetes leve, controlada com exercício e dieta. Houve uma redução do malonaldeído, importante marcador bioquímico de estresse oxidativo nos tecidos de ratos diabéticos (14% de redução no músculo cardíaco), bem como a redução de lesões teciduais no fígado. A dieta com cravo mostrou-se mais eficiente para a redução do número de células necrosadas, vacúolos e inflamações, reduziu de forma significativa a concentração de açúcares e de lipídeos no sangue em ratos diabéticos e restaurou os níveis das enzimas antioxidantes.⁴⁷

Apesar de não se conhecer, ainda, o mecanismo de ação, atribui-se ao eugenol e ao acetato de eugenila, por serem compostos fenólicos, os efeitos antioxidantes e hipoglicemiantes do *S. aromaticum*.⁴⁷

4.3. Efeito antioxidante

A peroxidação dos lipídeos da membrana celular resulta na sua desestabilização, mudando suas características de transporte e podendo levar à morte celular. Muitos estudos sugerem que a peroxidação lipídica está relacionada à doenças, tais como diabetes, aterosclerose, isquemia e câncer.⁴⁹ Os ácidos graxos poli-insaturados na membrana celular são protegidos contra a peroxidação lipídica através de antioxidantes endógenos como o α -tocoferol. Os compostos fenólicos possuem uma potente ação antioxidante, apesar de ainda não haver um esclarecimento com relação ao seu mecanismo *in vivo*. O eugenol possui capacidade inibitória da peroxidação lipídica na fase de iniciação e propagação através da interferência nas reações em cadeia, sequestrando o O_2 ativo e, ao ser metabolizado em

um dímero (dieugenol), inibe a peroxidação propriamente dita em nível de propagação da reação em cadeia de radicais livres com o α -tocoferol.⁴⁹

Segundo Chaieb e colaboradores⁶, a atividade antioxidante do *S. aromaticum* pode se dar também através da eliminação de radicais, ação quelante com íons de metais (Fe^{+3}) e reações fotoquímicas, demonstrando a potente ação antioxidante e sua aplicabilidade estratégica na indústria, por exemplo.

4.4. Efeito antitumoral

Relatos da literatura mostram os efeitos do *S. aromaticum* no combate ao câncer.⁶ *S. aromaticum* possui atividade antimutagênica potencial, anticarcinogênica e ação citotóxica para linhagens celulares de tumores humanos (PC-3 e Hep G2), além de induzir a apoptose de células cancerosas humanas.

O óleo essencial do *S. aromaticum* mostrou uma inibição de 50% e 80% em células de melanoma B16, nas concentrações de 100 e 200 $\mu\text{g/mL}$. Todavia, a presença de β -cariofileno e outros compostos podem ser citotóxicos.⁵⁰

Durante o tratamento com eugenol nenhum efeito tóxico foi observado e a sobrevivência dos camundongos, que desenvolveram carcinogênese cutânea de forma induzida após o tratamento, aumentou significativamente (75%), sugerindo um ótimo potencial quimiopreparativo. Segundo Pal e colaboradores⁵¹ o eugenol tem efeito tanto na forma tópica quanto por administração via oral.

Ainda de acordo com os resultados de Pal e colaboradores⁵¹ a restrição da carcinogênese na fase displásica e a redução da taxa de proliferação celular somados ao aumento da apoptose, em tumores de camundongos tratados com eugenol, se deram devido à atenuação do c-Myc (fator de transcrição), da proteína H-ras (envolvida na regulação da divisão celular) e a modificação de algumas expressões associadas ao gene p53.⁵¹

4.5. Efeito anestésico e anti-inflamatório

Dentre os diversos estudos realizados sobre as atividades farmacológicas apresentadas pelo *S. aromaticum*, a aplicação como anestésico bucal na odontologia é o mais consagrado. Esta atividade vem sendo explorada há mais de dois mil anos⁴, sendo o *S. aromaticum* um dos principais ingredientes do

cimento dental para restaurações temporárias nos dias de hoje.⁶

Estudos realizados com cardumes de truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*), para verificar a ação anestésica do óleo do *S. aromaticum*, apresentaram alterações nos parâmetros bioquímicos sanguíneos destes animais.⁵² Chaieb e colaboradores⁶ citam trabalhos parecidos com bagres do canal (*Ictalurus punctatus*) e também com tambaquis (*Colossoma macropomum*) subadultos, onde o eugenol mostrou-se seguro e efetivo.

O óleo de cravo mostrou-se um eficaz agente relaxante muscular do molusco *Haliotis tuberculata coccinea* e quando comparado com o 2-fenoxietanol, um anestésico comumente usado, foi 10 vezes mais eficaz em baixas doses. O óleo de cravo tem a vantagem de não irritar a mucosa e possuir maior facilidade de decomposição no meio ambiente.⁵³

Ensaio para atividade anti-inflamatória através do método de edema de pata mostraram que a administração oral do eugenol (400 mg/Kg) em ratos inibiu significativamente o edema, sendo a taxa de inibição comparável a dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), tais como a indometacina e o celecoxibe. Houve também uma redução na formação de exsudato pleural e desta forma, o eugenol apresentou efeito farmacológico semelhante aos antagonistas das enzimas COX-1 e COX-2. O eugenol apresentou também significativa atividade contra estímulos químicos através de ensaios com ácido acético, porém não demonstrou atividade contra estímulos térmicos, sugerindo que inibe de maneira predominante os mecanismos de dor periférica.⁵⁴ Através destes estudos sugere-se que a atividade anti-inflamatória do eugenol esteja relacionada à liberação de mediadores endógenos e à síntese de prostaglandinas.^{7,54}

Em seu trabalho de revisão sobre os efeitos do cravo e do eugenol, Pramod e colaboradores⁷ relatam que o gel feito a partir de botões do cravo possui atividade anestésica semelhante à benzocaína, sendo uma alternativa a este anestésico em odontologia.

4.6. Atividade antiúlcera

Em estudo descrito por Magaji e colaboradores⁴⁶, quanto aos efeitos antiulcerogênicos e antisecretórios da fração n-butanólica do extrato etanólico de *S. aromaticum* (botões florais) foram observados efeitos antiúlcera em lesões induzidas da mucosa gástrica. O estudo foi conduzido com ratos albinos machos Swiss

tratados com injeções subcutâneas de diferentes doses do extrato n-butanólico, antes da administração de indometacina, para estudar o efeito do extrato na mucosa e na secreção gástrica. A maior dose do extrato (200 mg/kg) produziu uma redução significativa no índice de úlcera, bem como um maior grau de prevenção de úlceras (93,8%). O extrato também reduziu o volume de secreção de ácido gástrico. Atribuiu-se o efeito gastroprotetor ao alto teor de flavonoides presentes no extrato e à diminuição acentuada do volume e da secreção gástrica ácida produzida pelo extrato.⁴⁶ Santin e colaboradores³⁷ sugerem que o eugenol é um eficaz gastroprotetor devido a sua capacidade de estimular a síntese de muco.

4.7. Atividades antimicrobianas

4.7.1. Antiviral

O extrato etanólico de *S. aromaticum* apresentou inibição de até 90% em 100 µg/mL contra os vírus da hepatite C e efetividade contra o HSV (vírus do herpes simplex) em camundongos.^{64,65}

Foi verificada a capacidade do eugenol em causar danos ao envelope viral, inibindo a sua replicação na fase inicial. O eugenol também mostrou efeito sinérgico quando associado ao aciclovir no combate ao herpes vírus em ratos.^{7,45}

4.7.2. Antibacteriana

O principal mecanismo farmacológico descrito para o eugenol, quanto a sua ação bactericida, é devido a sua alta penetrabilidade na membrana citoplasmática, promovendo seu rompimento e aumentando sua permeabilidade não específica, desta forma gerando um extravazamento do conteúdo celular e posterior morte da bactéria. Fármacos que promovem a destruição da membrana celular são muito importantes para o uso médico, pois possuem menor probabilidade de selecionar bactérias resistentes.⁶⁶

O óleo de cravo da Índia apresentou acentuada atividade antimicrobiana, quando testado para os micro-organismos *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*,³⁶ *Campylobacter jejuni*,³⁶ *Salmonella enteritidis*³⁶ *Listeria monocytogenes*³⁶ (diminuindo significativamente a taxa de crescimento) e *Staphylococcus epidermidis*.^{6,36} O óleo também

apresentou atividade contra 26 cepas de *S. epidermidis* isoladas de fluidos de diálise e mostrou-se efetivo, de maneira geral, contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. No entanto foi ineficaz contra a *Pseudomonas aeruginosa*.⁶

Em estudo realizado com o *S. aromaticum*, Pereira e colaboradores³⁵ mostraram o efeito bactericida contra *S. aureus* e *E. coli*, entretanto sem sinergismo com outras plantas que possuem a mesma atividade como *Cymbopogon citratus* e *Origanum vulgare*.

4.7.3. Antifúngica

Os óleos essenciais são constituídos por substâncias de baixo peso molecular geralmente lipofílicas, características que permitem uma penetração eficiente na membrana celular. Estudos comprovaram que os óleos essenciais penetram nos tecidos cerca de 100 vezes mais rapidamente que a água.³² Essa alta capacidade de penetração nas membranas confere aos compostos fenólicos, como o eugenol, atividade antimicrobiana. Em função disso o *S. aromaticum* possui atividade comprovada contra fungos isolados de onicomicoses, como *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Aspergillus niger*. O *S. aromaticum* pode ser usado em preparações tópicas para curar infecções fúngicas como otite externa e em inaladores ou vaporizadores para doenças como aspergilose, que também pode ocorrer de forma ocasional causada por *A. niger*.

4.7.4. Antiprotozoário

Segundo Santoro e colaboradores,³³ formas do protozoário *T. cruzi* foram suscetíveis ao tratamento com o óleo essencial de *S. aromaticum*, apresentando IC₅₀ de 99,5 µg/mL para a forma epimastigota e 57,5 µg/mL para a forma tripomastigota.³³ O eugenol, como principal constituinte do óleo de *S. aromaticum*, mostrou uma baixa efetividade, quando administrado isoladamente, sobre a forma epimastigota, o que pode indicar uma espécie de sinergismo entre o eugenol e os outros componentes do óleo de *S. Aromaticum*, aumentando desta forma sua efetividade contra o *T. cruzi*. O eugenol foi testado também contra *Leishmania amazonensis*, resultando na mortalidade de 100% dos protozoários na concentração de 100 µg/mL.³³

4.8. Atividade contra pediculoses e ácaros

Segundo Choi e colaboradores⁶⁷ estima-se que de 6 a 12 milhões de pessoas, só nos EUA, sofrem com infestações de piolhos, o que gera um custo de 367 milhões de dólares por ano para o governo daquele país. Na tentativa de conter a pediculose já foram usadas as mais variadas substâncias, como organofosforados (*malation*), carbamatos (*carbaril*), piretroides e muitos outros. Porém, o uso continuado desses agentes resultou no surgimento de resistência, além de danos à saúde humana. Tudo isso reforça ainda mais a ideia de se usar agentes naturais no combate a esse tipo de parasita. Choi e colaboradores⁶⁷ verificaram a eficácia de óleos de eucalipto e de cravo usados de forma concomitante contra piolhos resistentes ao *malation* e a permetrina, corroborando desta forma com a ideia de que esses agentes são alternativas interessantes para o tratamento de pediculoses.

As formas farmacêuticas em gel tendem a proporcionar uma maior e mais prolongada proteção do que as formas em creme. Os produtos contendo óleo de cravo nas concentrações de 10 ou 20% e 10% de makaen (*Limonella zanthoxylum*) apresentaram repelência contra *A. aegypti* e *C. quinquefasciatus*. Apesar de não haver sinergismo, a mistura reduz o custo e aumenta a segurança do produto.⁶⁸ *Tineola bisselliell*, conhecida como “traça de roupa”, é uma espécie de mariposa cuja lagarta é uma séria praga, pois se alimenta de lã, pêlos, peles, penas e artigos fabricados a partir destes produtos, causando grandes prejuízos à indústria têxtil, aos museus, lojas de roupas, tapeçarias ou qualquer lugar onde possa haver armazenamento destes produtos. Devido ao baixo efeito tóxico, os óleos essenciais mostraram-se ferramentas adequadas para, ao lado de outras medidas, evitarem a infestação destes insetos. Mesmo não obtendo 100% de repelência contra *T. bisselliell* o óleo de cravo-citral, que é uma mistura de óleo de cravo da Índia com óleo de citronela, mostrou-se efetivo.⁶⁹

Estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas no mundo sofram infecção, em algum momento da vida, por *Sarcoptes scabiei*, que é o ácaro causador da escabiose ou sarna humana. O ácaro penetra na pele e provoca uma reação inflamatória que causa lesões extremamente pruriginosas, que podem ser seguidas de infecções secundárias, principalmente estreptocócicas, que por sua vez podem levar a doenças renal e cardíaca.⁷⁰ Pasay e colaboradores⁷⁰ relatam resistência por parte dos ácaros à permetrina, principal composto sintético e componente de

medicamentos usados com a função acaricida. Esses autores reportam que o eugenol, bem como seus derivados acetato de eugenila e isoeugenol (Figura 4), possuem atividade *in vitro* muito próxima ou superior à do benzoato de benzila (composto altamente efetivo na ação acaricida, entretanto com considerável irritabilidade nos testes *in vivo* em humanos).

As propriedades acaricidas do isoeugenol e do eugenol (Figura 4) mostraram-se diferentes, sugerindo que a posição da ligação dupla no sistema C₆-C₃ é importante para a atividade. Também foi observada a possibilidade, sem ter havido comprovação, de resistência cruzada entre a permetrina e o eugenol e seus derivados.⁷⁰

4.9. Atividade inseticida

Segundo Simões e colaboradores o metabolismo secundário de espécies vegetais gera substâncias que garantem a sua sobrevivência e perpetuação em um ecossistema.²⁴ Apesar de terem sido considerados produtos de excreção vegetal, hoje é sabido que muitos dos metabólitos secundários atuam, entre inúmeras outras funções, na defesa da planta contra herbívoros, micro-organismos, na proteção frente aos raios UV e na atração de polinizadores ou animais dispersores de sementes, além de serem muitas vezes alelopáticos (bioerbicidas).²⁴ Normalmente, as angiospermas possuem ao menos um composto do metabolismo secundário em concentração suficiente para reduzir o ataque de insetos. As principais famílias que produzem substâncias repelentes são as famílias *Canellaceae*, *Labiatae*, *Annonaceae*, *Asteraceae*, *Rutaceae* e *Meliaceae*.⁷¹ Historicamente, os principais inseticidas vegetais utilizados são derivados de alcaloides, tais como a nicotina do tabaco, a quina, as piretrinas (derivadas do crisântemo) e a rotenona (derivada do timbó). A vantagem dos inseticidas naturais frente aos outros é a degradação e ação rápida, seletividade, custo, toxicidade de baixa a moderada e baixa fitotoxicidade.⁷¹ Em tempos antigos já se usava o alcatrão do fumo e óleos vegetais como repelentes de insetos.

Em 1946, o departamento de agricultura dos Estados Unidos desenvolveu, em conjunto com as forças armadas, o DEET ou *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (Figura 5), uma substância com baixa toxicidade (apenas 43 relatos de intoxicação nas últimas 5 décadas) e que pode ser usada na pele como repelente contra insetos. Sua efetividade e eficácia o tornou, desde o início de sua comercialização em 1956, o principal constituinte das formulações de repelentes existentes no mercado até

os dias de hoje. Hoje, cerca de 30% da população norte-americana usa formulações contendo DEET e sua variação é de 5 a 100%, aumentando o tempo de proteção de acordo com a concentração.⁵⁷ O mecanismo de ação do DEET consiste em fornecer uma barreira de vapor que impede o inseto de entrar em contato com a pele, devido ao odor repulsivo aos insetos. Essa capacidade se deve ao seu baixo ponto de ebulição.⁵⁷

Segundo Katz e colaboradores,⁵⁷ o uso concomitante do DEET com produtos retinoides, muito usados na composição de cremes e loções para o tratamento da acne, por exemplo, pode levar a um aumento da toxicidade desta substância.⁵⁷ Seu uso em protetores solares leva a um aumento de até 6 vezes na absorção sistêmica, gerando uma maior chance de intoxicação pelo DEET. Outros estudos mostram que o DEET causa uma diminuição no fator de proteção dos filtros solares, oferecendo assim uma falsa sensação de segurança contra os raios UV. Este resultado é relevante, principalmente devido ao uso dessa interação (DEET e protetores solares) em regiões endêmicas de malária, e outras doenças transmitidas por mosquito, como a região Amazônica.⁵⁸

Outra substância muito usada devido a sua repelência e eficácia contra insetos, comparada ao DEET, é a picaridina ou 2-(2-hidroxi-1-piperidinocarboxilato de 1-metilpropila, (Figura 5). Seu uso foi recentemente aprovado no Brasil e nos Estados Unidos.⁵⁸ Comercializada desde 1973, a picaridina age promovendo uma forte excitação do sistema nervoso central do inseto e um bloqueio da circulação de sódio nas células nervosas através da inibição do trifosfato de adenosina, da acetilcolinesterase e do receptor ácido γ -amino butírico (GABA), provocando uma paralisia no inseto. Por necessitar do contato direto com o inseto a picaridina não é usada na aplicação direta sobre a pele e sim principalmente na agricultura para controle de pragas ou borrifada contra piolhos. Possui toxicidade apenas em doses elevadas, com efeitos neurotóxicos, e características importantes como ser inodoro, pouco irritante a pele e não danificar plásticos.^{57,58}

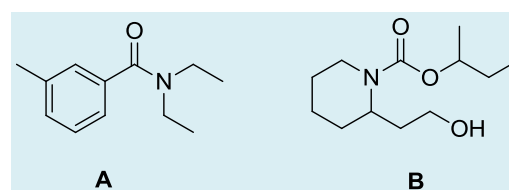


Figura 5. Estruturas do DEET (*N,N*-dietil-3-metilbenzamida) (A) e da picaridina [2-(2-hidroxi-1-piperidinocarboxilato de 1-metilpropila)] (B)

Com o desenvolvimento do projeto genoma, descobriu-se que a pele do homem juntamente com a flora bacteriana residente nela, promove a liberação de uma nuvem de odores específicos, os quais são detectados por neurônios receptores olfativos (*olfactory receptor neurons*) alojados em cerdas sensoriais das antenas dos mosquitos.^{72,73} Essas moléculas entram através dos poros cuticulares e são capturadas pelas *odorant binding proteins* (OBPs), sigla em inglês para proteínas que se ligam a moléculas portadoras de odor. Ao se ligarem às OBPs as moléculas são transportadas até receptores olfativos, que se encontram, nas membranas dendríticas dos neurônios dos mosquitos que reconhecem o “banquete potencial”.^{72,73} Reconhecendo que as OBPs consistem na primeira linha de reconhecimento de cheiro no organismo dos mosquitos, Biessmann e colaboradores⁷² comprovaram em seus estudos a importância das OBPs através da interação de ligantes a *AgamOBP₁*, a mais abundante das OBPs existentes no *Anopheles gambiae*, mosquito transmissor da malária, para o reconhecimento dos odores necessários na procura do mosquito por comida e no acasalamento através de feromônios.⁵⁸

Os óleos derivados de produtos naturais que possuem os maiores potenciais como repelentes de insetos são os de citronela, cravo, verbena, cedro, lavanda, pinho, canela, alecrim, manjerição, pimenta e pimenta da jamaica.⁴⁸

Os extratos metanólico e hexânico do *S. aromaticum* apresentaram repelência contra o gorgulho do milho (*Sitophilus zeamais*) em grãos de arroz e o eugenol tem efeito contra a forma adulta do *S. zeamais*.⁷¹

Foi detectada a atividade acaricida e larvicida do eugenol contra o *Aedes aegypti* (CL₅₀ de 44,5 ppm) e também do extrato aquoso de *S. aromaticum*, atingindo um nível de repelência de 60 a 80% contra o inseto moleque da bananeira (*Cosmopolites sordidus* Germar).⁶ Outro estudo mostra as atividades inseticidas do *S. aromaticum* contra *Pediculus capitis*, *Culex pipiens*, *Tribolium castaneum*, *Sitophilus zeamais*, *Dermatophagoides farinae*, *D. Pteronyssinus*, *Psoroptes Cuniculi* e cupins japoneses.⁶

Devido às particularidades da pele humana, a avaliação de repelência é feita preferencialmente usando seres humanos, e não testes com animais ou membranas artificiais. Em função disso, Trongtokit e colaboradores⁷⁴ verificaram, ao testar a atividade repelente de 38 óleos essenciais contra *A. aegypti*, *Culex quinquefasciatus* e *Anopheles dirus*, que o extrato de *S. aromaticum* foi um dos mais eficazes nas concentrações mais altas contra o *A. aegypti*. Entretanto, sua eficácia mostrou-se comparativamente maior para as espécies *C. quinquefasciatus* e *A. dirus* (Tabela 6).

Tabela 6. Duração média da completa repelência de *S. Aromaticum*. Dados reportados por Trongtokit e colaboradores⁷⁴

Duração média da completa repelência				
		<i>A. aegypti</i>	<i>C. quinquefasciatus</i>	<i>A. dirus</i>
Concentração do extrato	10%	30 min	80 min	80 min
	50%	70 min	120 min	160 min
	Não diluído	120 min	240 min	210 min

5. Toxicidade e interferência do *S. aromaticum*

Do ponto de vista toxicológico, toda substância pode ser considerada um agente tóxico, dependendo

das condições de exposição, tais como a dose administrada ou absorvida, o tempo e a frequência de exposição e vias de administração. Valente e colaboradores⁷⁵ realizaram um estudo com o objetivo de estimar a toxidez aguda do extrato etanólico de *S. aromaticum* em ratos. O resultado mostrou uma

letalidade progressiva e toxidez aguda por via intraperitoneal (Tabela 7) e oral.⁷⁵

Nos ensaios de toxicidade oral aguda, as doses utilizadas foram de 1,0 a 5,0 g/Kg. Os principais e mais graves sintomas observados foram a neurotoxicidade (tremores, alterações de marcha, convulsões e alienação), o aumento da frequência respiratória e a agressividade. Entretanto, não foram observados indícios de mortalidade mesmo nas doses mais altas (5,0 g/Kg). A LD₅₀ do óleo essencial de *S. aromaticum* foi estabelecida para a via intraperitoneal em ratos, no valor de 0,255 g/kg, sendo ele classificado como muito tóxico, ou seja, com grau 4.⁷⁵

O eugenol e o óleo de *S. aromaticum* mostraram boa tolerabilidade em contato com a pele e baixa alergenicidade quando adicionado a produtos de higiene pessoal e a perfumes. Com relação ao uso em produtos odontológicos, existe um baixo risco, mesmo com os indícios de toxicidade por ingestão a partir de 150 mg de eugenol, por um período de sete dias. Esse baixo risco é aceitável porque os cimentos restauradores odontológicos feitos com eugenol não liberam elevadas quantidades deste composto na saliva.⁷⁵

Tabela 7. Verificação da letalidade progressiva do extrato etanólico de cravo da Índia diluído em solução fisiológica para via intraperitoneal em ratos. Dados reportados por Valente e colaboradores⁷⁵

Dose (mg/Kg)	Sintomas	Mortalidade
500 e 437,5	piloereção, edema de focinho, proptose, contorções abdominais, baixas excreções urinárias, excreções fecais com muco, redução da frequência respiratória, distensão abdominal e agressividade	acima de 80% dos grupos
187,5; 250 e 375	piloereção, palidez generalizada, agitação motora e posterior sonolência, lacrimejamento, convulsões, contorções abdominais, dispnéia, baixa diurese e excreção fecal intensa	entre 33 e 67% das amostras
137,5 e 180	ausência de diurese, excreção fecal abundante, redução da frequência respiratória, alterações de marcha e tremores leves	abaixo de 17%

Segundo Arung e colaboradores⁵⁰, a citotoxicidade do extrato etanólico de *S. aromaticum* é baixa (cerca de 5% para o eugenol na concentração de 100 µg/mL), porém pode estar associada à presença de compostos como o β-cariofileno. Esses autores argumentam ainda que o β-cariofileno é citotóxico e não inibe a melanina no combate ao melanoma B16.

Para a obtenção de imagens em medicina nuclear, células e moléculas são marcadas com tecnécio-99 (⁹⁹Tc). Entretanto, produtos naturais e sintéticos podem interferir na marcação de constituintes sanguíneos com ⁹⁹Tc.⁷⁶ Estudos realizados com o extrato aquoso do *S. aromaticum* mostram que o mesmo pode interferir na marcação dos constituintes sanguíneos com ⁹⁹Tc e altera a morfologia das hemácias por ação oxidativa, quelante ou interagindo com a estrutura da membrana celular.⁴ O extrato aquoso do cravo pode atuar sobre os sistemas de transporte de íons alterando a estrutura de membrana das hemácias. Relatos na literatura

descrevem que os flavonoides interagem com canais iônicos de transporte de membrana e esta característica pode explicar porque o extrato do cravo age na membrana das bactérias apresentando seus efeitos antibacterianos.⁴

Segundo Uter e colaboradores⁷⁷, produtos que contenham óleos essenciais estão sujeitos à oxidação e auto-oxidação, em diferentes graus, gerando óxidos, peróxidos, hidroperóxidos, epóxidos e endoperóxidos, dependendo do composto. Estas substâncias formadas podem causar processos alérgicos, como já foi observado nos óleos de lavanda ou com o limoneno. Em estudo realizado com mais de 15 mil pacientes para investigar o efeito alérgico de óleos essenciais, 637 pacientes apresentaram alergia. Destes casos 1,5%, foram de pacientes que apresentaram reação alérgica ao óleo de *S. aromaticum*. Esta resposta alérgica pode estar relacionada à alta concentração de eugenol.⁷⁷ Além disso, em estudo *in vitro* realizado por Medeiros e

colaboradores, foi mostrado que a ligação do eugenol com resíduos de lisina gera uma inibição protéica e consequente toxicidade.⁷⁸

6. Considerações Finais

Conforme é descrito na literatura, os extratos do *S. aromaticum* têm mostrado ação efetiva em estudos farmacológicos e suas aplicações populares se mostram eficazes. As atividades como antitumoral, antibiótico, antifúngico, antiparasitário, inseticida, analgésico, anestésico e até antidiabético já foram relatadas. Entretanto, há poucos estudos referentes à sua toxicidade, bem como estudos conclusivos em relação aos seus usos. Procurou-se chamar a atenção, nesse trabalho, para a necessidade do aprofundamento dos estudos desta preciosa especiaria, de forma a elucidar os mecanismos de ação por trás de tal diversidade de atividades biológicas. Esses estudos certamente levarão ao desenvolvimento de tratamentos mais eficientes e baratos para muitas doenças.

Agradecimentos

Os autores agradecem às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPERJ pelo apoio financeiro e ao Instituto Militar de Engenharia pela infraestrutura física.

Referências Bibliográficas

- ¹ Kiple, K. F.; Ornelas, K. C.; *The Cambridge world history of food*, Vol. II, Cambridge University Press: São Paulo, 1999.
- ² Maeda, J. A.; Bovi, M. L. A.; Bovi, O. A.; Do Lago, A. *Bragantia* **1990**, *49*, 23. [CrossRef]
- ³ Lorenzi, H.; Matos, F. J.; *Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas*, Instituto Plantarum de Estudos da Flora LTDA: São Paulo, 2002.
- ⁴ de Paoli, S.; Giani, T. S.; Presta, G. A.; Pereira, M. O.; Da Fonseca, A. S.; Brandão-Neto, J.; Medeiros, A. C.; Santos-Filho, S. D.; Bernardo-Filho, M. *Braz. Arch. Biol. Technol.* **2007**, *50* (Special Number), 175 [CrossRef]
- ⁵ Pulle, D. A.; *Flora of Suriname* 2 ed., Vol. III part. 2, Vereeniging Koloniaal Instituut te Amsterdam, 1942.

- ⁶ Chaieb, K.; Hajlaoui, H.; Zmantar, T.; Kahla-Nakbi, A. B.; Rouabhia, M.; Mahdouani, K.; Bakhrouf, A. *Phytother. Res.* **2007**, *21*, 501. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷ Pramod, K.; Ansari, S. H.; Ali, J. *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 1999. [PubMed]
- ⁸ Sítio da ANVISA: Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto_correlato/consulta_correlato.asp>. Acesso em: 26 abril 2012.
- ⁹ Hwan, K. T.; Rae, L. J.; KR20100057135, **2010**.
- ¹⁰ Marie, T.; Benjamin, D.; Luc, A.; WO2011010070 A2, **2011**.
- ¹¹ Liao, C.; CN101347394, **2009**.
- ¹² Feinberg, T. M.; US20080175879, **2008**.
- ¹³ Min, Y.; Mei, H.; CN1548028, **2004**.
- ¹⁴ Masaaki, S.; Tomoko, I.; Michie, N.; JP2002173407, **2002**.
- ¹⁵ Wick, H. J.; HU9903897, **2000**.
- ¹⁶ Koryo, T.; JP3007210, **1999**.
- ¹⁷ Queiroz, S. C. N.; Collins, C. H.; Jardim, I. C. S. F. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 68. [CrossRef]
- ¹⁸ Pombeiro, A.; *Técnicas e operações unitárias em química laboratorial*, 4. ed., Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2003.
- ¹⁹ Duke, J. A.; Bogenschutz-Godwin, M. J.; duCellier, J.; *Handbook of medicinal spice*, CRC PRESS, 2003.
- ²⁰ Disponível em <<http://www.fahnenversand.de/fotw/flags/tz-zz63.html>>. Acesso em maio de 2012.
- ²¹ Barata, R. B. *Rev. Bras. Epidemiol.* **1998**, *1*, 14. [CrossRef]
- ²² Filho, G. A. F.; Cesar J. O.; Ramos, J. V.; CEPLAC, Disponível em <<http://www.ceplac.gov.br/radar/cravo.htm>>. Acesso em: 20 dezembro 2011.
- ²³ de Oliveira, R. A.; Reis, T. V.; Do Sacramento, C. K.; Duarte, L. P.; De Oliveira, F. F. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2009**, *19*, 771. [CrossRef]
- ²⁴ Simões, C. M.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R.; *Farmacognosia: da planta ao medicamento* 6a. ed.; UFRGS: Porto Alegre, 2007.
- ²⁵ Mazzafera, P. *Rev. Bras. Bot.* **2003**, *26*, 231. [CrossRef]

- ²⁶ Swain, T.; Hillis, W. E. *J. Sci. Food Agric.* **1959**, *10*, 63. [CrossRef]
- ²⁷ Pereira, A. S.; Neto, F. R. A. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 370. [CrossRef]
- ²⁸ Zaikin, V. G. *J. Anal. Chem.* **2011**, *66*, 1090. [CrossRef]
- ²⁹ Mcnair, H. M.; Miller, J. M.; *Basic gas chromatography*, 2a. ed., Wiley: New Jersey, 2009.
- ³⁰ Oussalah, M.; Caillet, S.; Saucier, L.; Lacroix, M. *Food Control* **2006**, *18*, 414. [CrossRef]
- ³¹ Prashar, A.; Locke, I. C.; Evans, C. S. *Cell Prolif.* **2006**, *39*, 241. [CrossRef] [PubMed]
- ³² Pawar, V. C.; Thaker, V. S. *Mycoses* **2006**, *49*, 316. [CrossRef] [PubMed]
- ³³ Santoro, G. F.; Cardoso, M. G.; Guimarães, L. G. L.; Mendonça, L. Z.; Soares, M. J. *Exp. Parasitol.* **2007**, *116*, 283. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Politeo, O.; Jukic, M.; Milos, M. J. *Food Biochem.* **2010**, *34*, 129. [CrossRef]
- ³⁵ Pereira, A. A.; Cardoso, M. G.; De Abreu, L. R.; de Moraes, A. R.; Guimarães, L. G. L.; Salgado, A. P. S. P. *Ciênc. Agrotec.* **2008**, *32*, 887. [CrossRef]
- ³⁶ Scherer, R.; Wagner, R.; Duarte, M. C. T.; Godoy, H. T. *Rev. Bras. Plantas Med.* **2009**, *11*, 442. [CrossRef]
- ³⁷ Santin, J. R.; Lemos, M.; Klein-Júnior, L. C.; Machado, I. D.; Costa, P.; de Oliveira, A. P.; Tilia, C.; de Souza, J. P.; de Souza, J. P. B.; Bastos, J. K.; de Andrade, S. F. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2011**, *383*, 149. [Crossref] [PubMed]
- ³⁸ Michielin, E. M.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2009.
- ³⁹ Veiga Junior, V. F.; Pinto, A. C. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 273. [CrossRef]
- ⁴⁰ Shimizu, M.; Shogawa, H.; Matsuzawa, T.; Yonezawa, S.; Hayashi, T.; Arisawa, M.; Suzuki, S.; Yoshizaki, M.; Morita, N.; Ferro, S.; Basualdo, I.; Berganza, L. H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2283. [CrossRef]
- ⁴¹ Zheng, G.-Q.; Kenney, P. M.; Lam, L. K. T.; *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 999. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴² Jacobson, M.; *Glossary of Plant-Derived Insect Deterrents*; CRC Press: Boca Raton, 1990.
- ⁴³ Pinto, A. C.; Silva, D. H. S.; Bolzani, V. S.; Lopes, N. P.; Epifanio, R. A. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 45. [CrossRef]
- ⁴⁴ Sítio do Jornal Phytomédica Disponível em: <<http://www.ache.com.br/arquivo/institucional/phyt>
Rev. Virtual Quim. |Vol 4| |No. 2| |146-161|
- [omédica_jornal/numero5.pdf](#)> Acesso em 24 abril 2007.
- ⁴⁵ Tragoolpua Y.; Jatisatienr A. *Phytother. Res.* **2007**, *21*, 1153. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ Magaji, R. A.; Okasha, M. A. M.; Abubakar, M. S.; Fatihu M. Y. *Nig. J. Pharm. Sci.* **2007**, *6*, 119. [Link]
- ⁴⁷ Shukri, R.; Mohamed, S.; Mustapha, N. M. *Food Chem.* **2010**, *122*, 1116. [CrossRef]
- ⁴⁸ Tajuddin; S. A.; Latif, A.; Qasmi, I. A. *BMC Complement. Altern. Med.* **2004**, *4*, 17. [CrossRef]
- ⁴⁹ Ogata, M.; Hoshi, M.; Urano, S.; Endo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1467. [CrossRef]
- ⁵⁰ Arung, E. T.; Matsubara, E.; Kusuma, I. W.; Sukaton, E.; Shimizu, K.; Kondo, R. *Fitoterapia* **2011**, *82*, 198. [Crossref] [PubMed]
- ⁵¹ Pal, D.; Banerjee, S.; Mukherjee, S.; Roy, A.; Panda, C. K.; Das, S. J. *Dermatol. Sci.* **2010**, *59*, 31. [CrossRef] [Pubmed]
- ⁵² Velisek, J.; Stara, A.; Li, Z.-H.; Silovska, S.; Turek, J. *Aquaculture* **2011**, *310*, 369. [CrossRef]
- ⁵³ Bilbao, A.; De Vicoze, G. C.; Viera, M. P.; Sosa, B.; Fernández-Palacios, H.; Hernández, M. C. J. *Shellfish Res.* **2010**, *29*, 679. [CrossRef]
- ⁵⁴ Daniel, A. N.; Sartoretto, S. M.; Schmidt, G.; Caparroz-Assef, S. M.; Bersani-Amado, C. A.; Cuman, R. K. N. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2009**, *19*, 212. [CrossRef]
- ⁵⁵ Rabêlo, W. F.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Maranhão, Brasil, 2010. [Link]
- ⁵⁶ Moon, S. -E.; Kim, H. -Y.; Cha, J. -D. *Arch. Oral Biol.* **2011**, *56*, 907. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁷ Katz, T. M.; Miller, J. H.; Hebert, A. A. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2008**, *58*, 865. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁸ Ribas, J.; Carreño, A. M. *An. Bras. Dermatol.* **2010**, *85*, 33. [CrossRef]
- ⁵⁹ Ives A. R.; Paskewitz, S. M. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2005**, *21*, 213. [CrossRef]
- ⁶⁰ Sritabutra, D; Soonwera, M.; Waltanachanobon, S.; Pongjai, S. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2011**, *1*, S124. [CrossRef]
- ⁶¹ Shapiro, R. J. *Pediatr. Nurs.* **2011** (No Prelo). [CrossRef]
- ⁶² Keeler, R. F.; Tu, A. T.; *Toxicological of Plant and Fungal Compounds; Handbook of Natural Toxins*, vol. 6, CRC PRESS: Nova York, 1991.

- ⁶³ Tanaka, S., Akimoto, M., Tambe, Y., Tabata, M.; Ikeshiro, Y. *Phytother. Res.* **1996**, *10*, 238. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁴ Hussein, G.; Miyashiro, H.; Nakamura, N.; Hattori, M.; Kakiuchi, N.; Shimotohno, K. *Phytother. Res.* **2000**, *14*, 510. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁵ Kurokawa, M.; Hozumi, T.; Basnet, P.; Nakano, M.; Kadota, S.; Namba, T.; Kawana, T.; Shiraki, K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *284*, 728. [[PubMed](#)]
- ⁶⁶ Devi, K. P.; Nisha, S. A.; Sakthivel, R.; Pandian, S. K. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *130*, 107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Choi, H. -Y.; Yang, Y. -C.; Lee, S. H.; Clark, J. M.; Ahn, Y. -J. *J. Med. Entomol.* **2010**, *47*, 387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ Trongtokit, Y.; Rongsriyam, Y.; Komalamisra, N.; Krisadaphong, P.; Apiwathnasorn, C. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **2004**, *35*, 325. [[Link](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁹ Plarre, R.; Pöschko, M.; Prozell, S.; Frank, A.; Wohlgemuth, R.; Phillips, J. K. *Anz. Schädlingkunde* **1997**, *70*, 45. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Pasay, C.; Mounsey, K.; Stevenson, G.; Davis, R.; Arlian, L.; Morgan, M.; Vyszenski-Moher, D.; Andrews, K.; McCarthy, J. *PLoS One* **2010**, *5*, e12079. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Lucca, P. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil, 2009. [[Link](#)]
- ⁷² Biessmann, H.; Andronopoulou, E.; Biessmann, M. R.; Douris, V.; Dimitratos, S. D.; Eliopoulos, E.; Guerin, P. M.; Iatrou, K.; Justice, R. W.; Kröber, T.; Marinotti, O.; Tsitoura, P.; Woods, D. F.; Walter, M. F. *PLoS One* **2010**, *5*, e9471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷³ Tsitsanou, K. E.; Thireou, T.; Drakou, C. E.; Koussis, K.; Keramioti, M. V.; Leonidas, D. D.; Eliopoulos, E.; Iatrou, K.; Zographos, S. E.; *Cell. Mol. Life Sci.* **2012**, *69*, 283. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁴ Trongtokit, Y.; Rongsriyam, Y.; Komalamisra, N.; Apiwathnasorn, C.; *Phytother. Res.* **2005**, *19*, 303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁵ Valente, R. O. H.; Sampaio, F. C.; Souza, I. A.; Higino, J. S. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2009**, *19*, 557. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁶ Rocha, G. D.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil, 2010.
- ⁷⁷ Uter, W.; Schmidt, E.; Geier, J.; Lessmann, H.; Schnuch, A.; Frosch, P. *Contact dermatitis* **2010**, *63*, 277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Medeiros, M. H. G.; Dimascio, P.; Pinto, A. P.; Vargas, R. R.; Bechara, E. J. H. *Free Radic. Res.* **1996**, *25*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]