

COMUNICAÇÃO

***Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae): levantamento de publicações nas áreas química, agrônômica e farmacológica, no período de 1979 a 2004.**

AGUIAR, J.S.; COSTA, M.C.C.D.*

Departamento de Biologia, Universidade Católica de Pernambuco, Rua do Príncipe, 526, Boa Vista, Recife, PE, Brasil. CEP 50.050-900 Tel.:(081) 3216-4181; *e-mail: mcarmoc@hotmail.com

RESUMO: Espécie amplamente distribuída em todo o território brasileiro, *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown é conhecida popularmente como erva cidreira. Na medicina popular é utilizada como analgésica, para dores abdominais, hemorróidas, dor de dente, febrífuga, em resfriados e nas afecções hepáticas. Estudos farmacológicos comprovaram atividades analgésicas, espasmolítica, antibacteriana e a ausência de efeitos tóxicos em animais. Visando contribuir para um maior conhecimento da espécie é apresentada uma revisão de publicações envolvendo estudos químicos, agrônômicos e farmacológicos publicados no período de 1979 a 2004.

Palavras-chave: *Lippia alba*, plantas medicinais, farmacologia.

ABSTRACT: *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae): survey of the publications in the chemical, agronomical and pharmacological area, published between 1974 to 2004.

Widely distributed species in all the Brazilian territory, *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown is known popularly as cidreira herb. In the popular medicine it is used as analgesic for abdominal pains, hemorrhoids, toothache, febrifuge, in cooled and the hepatic disease. Pharmacology studies had proven analgesic activities, spasmolytic, antibacterial and the absence of toxic effect in animals. Aiming to contribute for a bigger knowledge of the species a revision involving chemical, agronomic and pharmacology studies published in the period of 1979 the 2004 is presented.

Key words: *Lippia alba*, medicinal plants, pharmacology

A espécie *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown pertence à família Verbenaceae que possui cerca de 175 gêneros e 2800 espécies, difundidas nos trópicos e subtropicais nas regiões temperadas do Hemisfério Sul e poucas espécies no Hemisfério Norte (Barroso, 1991). Trata-se de um arbusto aromático medindo até 2m de altura, com ramos finos, esbranquiçados, arqueados e quebradiços. Folhas opostas, elípticas de largura variável, com bordos serrados e ápice agudo. Flores reunidas em inflorescências capituliformes de eixo curto (Matos, 1998).

O aroma da planta está relacionado aos constituintes predominantes nos óleos essenciais, os quais podem variar qualitativa e quantitativamente, em função de diversos fatores, tais como: estações do ano, época de floração, idade da planta, quantidade de água circulante, resultante da precipitação, fatores geográficos e climáticos (Corrêa, 1992; Matos, 1998). Vulgarmente é conhecida como erva cidreira, chá de

tabuleiro, cidrila, alecrim selvagem, cidreira brava, falsa melissa, carmelitana, salva do Brasil, salva, salva limão, alecrim do campo e salva brava (Lorenzi & Matos, 2002).

Encontrada em toda a América tropical e subtropical é amplamente distribuída em todo o território brasileiro, como planta espontânea em terrenos abandonados, ou cultivada em hortas medicinais.

Amplamente utilizada para dores abdominais como digestivas, é consumida principalmente nas formas de chás produzidos a partir das folhas. Também podem ser usadas na forma de compressas para combater hemorróidas; macerada, para o uso local, contra dor de dente; e em forma de banhos, como febrífuga. A infusão alcoólica friccionada é recomendada para combater resfriados e a raiz é usada no Nordeste como aperiente e no combate às afecções hepáticas. Testes farmacológicos realizados

a partir das folhas comprovaram atividades analgésica, espasmolítica, antibacteriana e peitoral, sem que nenhum efeito tóxico tenha sido verificado em animais tratados com extratos da planta (Corrêa, 1992; Carriconde, 1996).

A comprovação das ações farmacológicas para a espécie, provavelmente motivou estudos químicos visando o isolamento de compostos responsáveis por tais atividades.

Entre os estudos químicos, destacamos aqueles realizados por Corrêa em 1992, o qual referiu que citral isolado do extrato aquoso da folha, como uma substância de ação levemente tranqüilizante e antiespasmódica.

Estudos dos óleos essenciais em seis tipos de cidreiras encontradas no Nordeste brasileiro mostraram que o neral e geranial são os constituintes químicos majoritários presentes em três tipos e a carvona foi o constituinte majoritário de outros três. Os estudos levaram a classificação de dois quimiotipos (Matos et al., 1996).

No mesmo ano, Matos (1996 a e b) estudou sete cultivares de cidreiras no Nordeste, quanto aos seus aspectos farmacognóstico, químico e farmacológico. O estudo permitiu separar os sete cultivares em três grupos: um grupo com folhas grandes e ásperas; um grupo com folhas e inflorescências pequenas, com aroma cítrico e adocicado; e um grupo morfológicamente semelhante, mas de odor cítrico não adocicado. Em 1996a, o autor caracterizou os grupos com base no odor, textura e forma das folhas, tamanho e número de flores das inflorescências. Em 1996b, o autor caracterizou os grupos pelos teores dos óleos essenciais: tipo I com teores elevados de mirceno e citral; tipo II com teores elevados de limoneno e citral; tipo III com limoneno e carvona e ausência de citral.

Análise da composição química do óleo essencial de *L. alba* originada de Cuba, revelou a presença de quarenta e dois componentes e os maiores constituintes encontrados foram, limoneno (6,5%), carvona (28,95%), piperitenona (6,35%) e B-guaieno (11,53%) (Pino & Ortega, 1996).

Análise da composição do óleo essencial de *L. alba*, feita por Alea et al. em 1997, levou a identificação de 43 compostos dos quais 20 foram referidos pela primeira vez. Os autores encontraram um alto conteúdo de carvona, o que fez supor a existência de um novo quimiotipo. O fracionamento por cromatografia de coluna indicou que o óleo essencial é constituído por 20,7% de hidrocarbonos e 79,3% de compostos oxigenados.

Estudos dos óleos essenciais das partes aéreas de representantes de *L. alba* coletados em três municípios do Pará, permitiram a divisão destes em três grupos segundo seus componentes: grupo A, caracterizado por 1,8 cineol (34,9%), limoneno

(18,4%), carvona (31,8%) e sabineno (8,2%); grupo B, caracterizado por limoneno (32,1%), carvona (31,8%) e mirceno (11%); e grupo C, caracterizado por neral (13,7%), geranial (22,5%), germacreno-D (25,4%) e α -cariofileno (10,2%) (Zoghbi et al., 1998).

Análise da composição do óleo essencial de *L. alba* realizada por Bahl et al. em 2000, para plantas cultivadas na Índia, mostrou que nessas plantas o maior constituinte do óleo essencial (65%) foi o linalol.

O linalol também foi referido por Mallavarapu et al. (2000), como o componente majoritário do óleo essencial das folhas de *L. alba*, entre os 38 componentes identificados no estudo. Além do linalol (69,3%), foram identificados os seguintes componentes: 1,8-cineol + limoneno (4,6%), germacreno-D (4,2%), α - cariofileno (3,6%) e germacreno D-4-ol (2,7%). Os autores referiam que sendo o linalol presente em grande concentração, as folhas da planta podem ser consideradas como uma boa fonte de monoterpene alcoólico com valor aromático para perfumes e sabores de alimentos.

Nem sempre o linalol é referido como o componente majoritário do óleo essencial das folhas de *L. alba*. Rao et al. em 2000, identificaram 50 componentes correspondentes a cerca de 90% do óleo total da espécie e referiram como componente majoritário o geranial (15,57%), seguido por uma mistura do mirteno e mirtenal (9,89%), neral (9,44%), geraniol (7,36%), 2,6-octadien-1-ol, 3,7-dimetil acetato (6,87%), 1-octeno-3-ol (4,66%), 6-metil-5-hepteno-2-one (4,60%), óxido de cariofileno (4,52%), b-cariofileno (3,09%), citronelol (2,63%), linalol (2,20%), 3-pipeno-2-ol (2,19%), beta mirceno (1,49%), farnesol (1,35%) e espatuleno.

Em 2001, Lorenzo et al. analisando a composição do óleo essencial das partes aéreas de *L. alba*, identificaram 27 componentes correspondendo a 93% do total do óleo que foi estudado e referindo o linalol como componente majoritário (55%).

Estudos fitoquímicos realizados por Mendes em 2001, para plantas de *L. alba*, coletadas em oito diferentes locais, permitiu classificar segundo o local de coleta: formas 1 e 4 - Mato Grosso do Sul, forma 2 - Rio Grande do Sul, formas 3, 5 e 6 - Acre, forma 7 - Paraná e forma 8 - Goiás. A análise dos componentes principais permitiu o agrupamento das formas em quatro grupos distintos: nas formas de 1 e 7 foram encontrados o linalol e 1,8 cineol; na forma 2, a cânfora, o óxido de cariofileno, o B-mirceno, o transcariofileno, o linalol, o canfeno e o p-cimeno; nas formas 4, 6, e 8, o citral; e nas formas 3 e 5, o D-limoneno, germacreno-D e a carvona.

Para *L. alba* coletada na Guatemala foram diagnosticadas altas quantidades de limoneno (43,6%) e piperitone (30,6%) no óleo essencial obtido a partir de plantas secas (Senatore & Rigano, 2001).

Quando Stashenko et al. em 2004, fizeram uma comparação de diferentes métodos de extração, hidrodestilação (HD), extração por destilação simultânea (EDS), hidrodestilação assistida por microondas (HDAM) e extração fluída supercrítica (EFS), das folhas e caules frescos de *L. alba* cultivada na Colômbia, avaliando a atividade antioxidante *in vitro* dos óleos essenciais obtidos pela hidrodestilação, verificaram que a carvona (40-57%) foi o componente mais abundante em SFE e HDAM, seguido de limoneno (24-37%) em EFS e EDS, biciclosquifelandreno (5-22%) em HDAM e EFS, piperoteno (1-2%) em EDS e HDAM e beta-borboneno (0,6-1,5%) em HDAM e EFS. O efeito antioxidante protetor dos óleos essenciais de *L. alba*, foram expressos pelas diferenças nas concentrações do ácido linoléico (determinado pelo seu éster metil), na presença e ausência de antioxidante. Os resultados mostraram o efeito protetor antioxidante do óleo essencial da espécie comparado à ação oxidante exibida pela vitamina E e pelo 2-(terc-butil)-4-metoxifenol (BHA), ambos usados como aditivos naturais e sintéticos.

Alguns estudos sobre a composição química da *L. alba*, relacionaram a composição dos óleos essenciais com aspectos agrônômicos, tais como, cultivo das plantas a sombra ou ao sol, época de colheita e avaliação do rendimento do óleo essencial em diferentes épocas do ano. Entre as publicações envolvendo aspectos agrônômicos destacamos:

A produção de óleo essencial pelas folhas de *L. alba*, cultivada em diferentes níveis de sombreamento e épocas de colheita, foram analisadas por Ventrela em 2000. O estudo constatou uma melhor adaptação da planta às condições de alta intensidade luminosa. Os compostos químicos mais abundantes encontrados no óleo foram: neral, geranial, óxido de cariofileno, linalol e t-cariofileno cujas presenças apresentaram alta correlação com os níveis de sombreamento e épocas de colheita.

Estudos feitos para determinar a melhor época de colheita para a produção de biomassa, rendimento e a composição química dos óleos essenciais foram feitos por Castro, em 2001. Os resultados mostraram que uma maior produção de biomassa foliar e rendimento de óleos essenciais ocorreram na primavera e no verão. Identificaram os tricomas secretores dos óleos essenciais utilizando microscopia de luz (ML) e microscopia eletrônica de varredura (MEV) e que a área e o diâmetro dos tricomas secretores variavam com a época de colheita. Os constituintes químicos majoritários dos óleos essenciais das folhas colhidas em todas as estações do ano foram o citral, t-cariofileno, β -elemeno, β -mirceno e germacreno. Com relação à colheita houve maior produção de biomassa foliar e de rendimento de óleo essencial na porção apical dos ramos,

seguido pela parte mediana e basal. As temperaturas de secagem menores ou iguais a 40°C proporcionaram maiores rendimentos dos óleos essenciais. Entretanto, resultados da análise fitoquímica, tanto na massa fresca como na seca, mostraram as mesmas porcentagens dos constituintes químicos do óleo essencial e os constituintes majoritários identificados foram: citral, mirceno, β -cariofileno e β -elemeno.

A micropropagação "in vitro" de *L. alba* estudada por Grupta et al. em 2001, permitiu aos autores verificarem que a morfologia e a composição química dos óleos essenciais das plantas micropropagadas, eram idênticas aquelas das plantas propagadas vegetativamente.

Dando continuidade aos estudos sobre a produção de biomassa, rendimento e composição química do óleo essencial de *L. alba*, em diferentes épocas do ano e em diferentes partes da planta (apical, mediana e basal), Castro et al., em 2002, observaram que as partes apical e mediana representaram cerca de 80% da massa das folhas frescas. O rendimento da biomassa foliar foi aproximadamente de 5ton/ha nas quatro estações do ano. Os rendimentos médios dos óleos essenciais nas três partes da planta foram 0,15%, 0,47%, 0,46%, 0,55% no outono, inverno, verão e primavera de 1998 e 0,61% para o verão de 1999. Os óleos essenciais mostraram uma semelhança na composição química em relação com a sazonalidade, sendo os componentes majoritários neral, geranial e t-cariofileno.

Durante o período de 1997 a 2003, foram publicados alguns trabalhos comprovando ações farmacológicas de *L. alba*.

Mistura dos óleos essenciais obtidos das folhas e das flores, com cremes biológicos, feita por Elder et al. em 1997, comprovaram que tal mistura era excelente para o tratamento de peles envelhecidas e secas, contribuindo para a coesão da célula da pele e promovendo a formação de uma barreira que regula a perda de umidade transepidérmica.

A ação calmante e espasmolítica suaves observadas para extratos das folhas, foram atribuídas a presença do citral e a atividade analgésica do mirceno (Matos,1998).

Os efeitos analgésico e antiinflamatório de óleos essenciais das folhas de dois quimiotipos de *L. alba*, foram estudados por Viana et al. em 1998, em camundongos, onde contrações foram induzidas pela carragenina ou pelo dextran. Os resultados mostraram inibição dose dependente da contração com as doses de 0,5 e 1mg Kg⁻¹ i.p. e 1 e 2mg Kg⁻¹ p.o., nos quimiotipos I e II, respectivamente. Um efeito similar, porém menos intenso, foi detectado no teste com formalina, onde os dois quimiotipos inibiram predominantemente a segunda fase da resposta e apenas o efeito do óleo essencial do quimiotipo I foi

revertido pelo antagonista opióide, naxalone. Um efeito antiendematogênico significativo foi visto para o quimiotipo I no modelo de edema induzido pela carragenina ou pelo dextran. Os óleos essenciais, dos dois tipos de *L. alba*, são quimicamente distintos, com o quimiotipo I exibindo alto conteúdo de citral e o quimiotipo II apresentando alto conteúdo de carvona e nenhum citral, justificando as diferenças observadas nas ações farmacológicas.

No ano seguinte, Vale (1999), fez estudos comparativos dos óleos essenciais de três quimiotipos de *L. alba*, os quais foram definidos segundo a predominância de monoterpenos em seus óleos essenciais: Tipo I - com citral e mirceno; tipo II - com citral e limoneno e tipo III - com carvona e limoneno. Observou que os óleos essenciais dos tipos II e III eram mais tóxicos que os do tipo I. Concluiu que os óleos essenciais apresentaram efeitos analgésico, ansiolítico, depressor central, relaxante muscular e diminuidores da temperatura retal. Ação anticonvulsivante, especificamente no modelo induzido com pentilenotetrazol, e o efeito na potencialização do diazepam, sugerem o envolvimento do sistema GABAérgico. Dentre os componentes químicos dos óleos essenciais, o citral, mirceno e limoneno parecem atuar de maneira sinérgica, sendo responsáveis pelos principais efeitos desses óleos.

Em 2000, Zétola utilizou solução extrativa de *L. alba* obtida por percolação com etanol 40%, 60% e 80% (v/v), utilizando uma relação droga: solvente 1:10 (m/v). Após concentradas e diluídas a 20mg/mL em resíduo seco, as soluções extrativas foram testadas em camundongos suíços quanto às ações sedativa e anticonvulsivante. A solução de 80% de etanol foi a que apresentou mais efeitos significativos de sedação e relaxamento muscular.

O efeito anticonvulsivante dos óleos essenciais de três quimiotipos de *L. alba* foi estudado por Barros et al. em 2000, os quais verificaram que a associação dos óleos essenciais com o diazepam promoveu um efeito significativamente potencializador, sendo o citral, o β -mirceno e limoneno, os prováveis componentes ativos dos óleos essenciais.

Atividade antiulcerogênica de *L. alba* estudada por Pascual et al. em 2001, mostrou que tal atividade apresentada pela infusão das folhas, não modificou o pH gástrico e a acidez total em ratos machos Wistar.

Estudos tecnológicos, fitoquímico e biológico de *L. alba*, realizados por Soares em 2001, mostraram que soluções extrativas hidroalcoólicas a 70, 80 e 90% obtidas por maceração (SEM) e percolação (SEP), apresentam uma relação inversa entre o teor de resíduo seco (RS) e o teor de flavonóides totais (FT). Os flavonóides totais para as soluções extrativas hidroalcoólicas a 90% foram os mais altos, as quais foram testadas frente a ação

anticonvulsivante nos modelos de convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ) e eletrochoque máximo (ELM). Para os estudos fitoquímicos resultados promissores foram obtidos na análise da atividade antimicrobiana sobre *Staphylococcus aureus*. O modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ) foi considerado o método mais adequado para a avaliação da atividade anticonvulsivante de preparações extrativas a partir de folhas de *L. alba* e suas frações.

Ações do citral, mirceno e limoneno (constituintes do óleo essencial de um quimiotipo de *L. alba*) sobre o sistema nervoso central, avaliadas por Vale et al. em 2002, mostraram que todos estes componentes apresentaram efeitos sedativo e relaxante motor. Em altas doses, produziram uma potencialização do sono induzido pelo pentobarbital em camundongos, o que foi mais intenso na presença de citral. Nenhum dos componentes mostrou efeito ansiolítico.

Avaliação da atividade anticolinesterase de componentes extraídos de algumas plantas entre as quais representantes do gênero *Lippia* (*Lippia alba* e *Lippia sidoides*) para o tratamento da doença de Alzheimer feitas por Trevisan & Macedo em 2003, mostraram que extratos metanólico e etanólico das folhas de *L. sidoides* inibiram 60% e 77% respectivamente, a enzima acetilcolinesterase. Esses percentuais de inibição, segundo os autores, são indicativos para um aprofundamento dos estudos através do fracionamento dos extratos. Já os extratos hexânico e etanólico das folhas de *L. alba* não apresentaram percentuais de inibição.

Ações antimicrobianas e citotóxica foram avaliadas para extratos de *L. alba*, por alguns pesquisadores como Abraham et al. (1979), que testaram a ação dos extratos aquoso, alcoólico e acetônico, frente a *Neurospora crassa*. Os resultados mostraram efeitos citostáticos indicando uma provável relação antitumoral.

Screening de 68 plantas que são utilizadas na Guatemala no tratamento de doenças respiratórias, foram realizados por Cáceres et al. em 1991. Três bactérias Gram-positivas que causam infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*) foram utilizadas nos testes para verificação da atividade antimicrobiana das plantas selecionadas para o estudo. Entre as plantas originárias da América com grande atividade antibacteriana destacaram-se duas espécies do gênero *Lippia* (*Lippia alba* e *Lippia dulcis*) entre outras plantas de outros gêneros. *L. alba* inibiu principalmente *S. aureus* e *S. pneumoniae* e moderadamente *S. pyogenes* enquanto que *L. dulcis* inibiu mais efetivamente *S. pneumoniae* e *S. aureus* e não inibiu *S. pyogenes*.

Atividade antimicrobiana do óleo essencial

de *L. alba* extraído de toda a planta, sobre bactérias de interesse clínico foram avaliadas por Alea et al. em 1997. O óleo essencial apresentou atividade antibacteriana principalmente sobre bactérias Gram-positivas com concentração inibitória mínima variando entre 0,3 e 0,63mg mL⁻¹. De todas as bactérias testadas apenas *Pseudomonas aeruginosa* mostrou-se resistente às diferentes concentrações testadas. Todas as demais bactérias Gram positivas foram sensíveis, sendo o *S. aureus* inibido com a menor dose do agente antibacteriano.

A atividade de óleos essenciais e exsudatos de *L. alba* sobre fungos isolados de frutas *in natura* (acerola, laranja, mamão, manga e tomates) visivelmente deterioradas, foram analisados por Oliveira em 2000, que testou os óleos essenciais com atividade antifúngica para aumentar o tempo de vida útil dessas frutas. Os resultados mostraram efeito inibidor sobre *Geotrichum spp.*

Também visando avaliar atividade antifúngica para o óleo essencial das folhas de *L. alba*, Rao et al. em 2000, detectaram vapores do óleo que possuem forte atividade antifúngica contra patógenos da cana-de-açúcar. O óleo mostrou-se altamente efetivo no controle da germinação de telesporos de *Ustilago scitaminea* e conídios de *Colletotrichum falcatum* e *Curvularia lunata* na concentração de 3x10³ mml L⁻¹. Também mostrou efeito superior a fungicidas comerciais no controle de fungos patogênicos de plantas.

Atividade antibacteriana do mel produzido por *Apis mellifera* L. a partir do néctar das flores de *L. alba* foi avaliada por Camargo em 2001. O estudo foi realizado através da técnica de diluição da amostra de mel em meio de cultura líquido em concentrações a partir de 5% a 80% (v/v). Semeadura em placas de Mueller-Hinton ágar foi feita, para determinação da concentração bactericida mínima (CBM) das linhagens padrão de *S. aureus* e *Escherichia coli*. Os resultados mostraram que a concentração inibitória mínima (CIM) para *S. aureus* foi de 45% (ação bacteriostática) e 60% o valor para CBM. Para *E. coli* verificou-se que o valor da CMI foi de 35% e de 60% para a ação bactericida.

Screening de plantas usadas na medicina popular brasileira para tratamento de doenças infecciosas realizado por Holetz et al. em 2002, mostrou que extratos hidroalcoólicos das folhas de *L. alba* testados frente a *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*, exibiram concentrações inibitórias mínimas maiores que 1.000µg/mL para todos os microrganismos, indicando inatividade de todos os extratos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ABRAHAM, A.M.L. et al. Extractos de plantas con propiedades citostáticas que crecen en Cuba. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v.31, n.2, p.105-11, 1979.
- ALEA, J.A. et al. Composición y propiedades antibacteriana de aceite esencial de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. **Revista Cubana de Farmacia**, v.30, n.1, p.29-35, 1997.
- BAHL, J.R. et al. Composition of linalool rich essential oil from *Lippia alba* grown in Indian plants. **Flavour and Fragrance Journal**, v.15, n.3, p.199-200, 2000.
- BARROS, V.G.S. et al. Anticonvulsant activity of essential oils and active principles from chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.23, n.11, p.1314-17, 2000.
- BARROSO, G.M. **Sistemática de angiospermas do Brasil**. Viçosa: UFV, 1991. v.3, 255p.
- CACERES, A. Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. 1. Screening of 68 plants against gram-positive bacteria. **Journal of Ethnopharmacology**, v.31, p.193-208, 1991.
- CAMARGO, R.C.R. **Biologia floral da Lippia alba (Verbenaceae), atividade antibacteriana e caracterização de amostras de méis de Apis mellifera L.** 2001. 99p. Dissertação (Doutorado em Zootecnia - Nutrição e Produção Animal) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu.
- CARRICONDE, C. et al. **Plantas medicinais & plantas alimentícias**. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco, 1996. 153p.
- CASTRO, D.M. **Efeito da variação sazonal, colheita selecionada e diferentes temperaturas de secagem sobre a produção de biomassa, rendimento e composição de óleos essenciais das folhas Lippia alba**. 2001. 134p. Dissertação (Doutorado em Agronomia – Horticultura) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu.
- CASTRO, D.M. et al. Biomass production and chemical composition of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. Ex Britt & Wilson in leaves on different plant parts in different seasons. **Acta Horticulturae**, v.1, n.51, p.569, 2002.
- CORREA, C.B.V. Anatomical and histochemical study of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. Ex Britt & Wilson, known as erva-cidreira. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.73, n.3, p.57-64, 1992.
- ELDER, H.V. et al. Cosmetologic uses of essential oil of *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown (Lipia). **Rivista Italiana EPPOS**, p. 712-4, 1997.
- GRUPTA, S.K.; KHANUJA, S.P.S.; KUMAR, S. *In vitro* micropropagation of *Lippia alba*. **Current Science Bangalore**, v.81, n.2, p.206-10, 2001.

- HOLETZ, F. B. et al. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memoria Instituto Oswaldo Cruz**, v.97, n.7, p.1027-31, 2002.
- LORENZI, H.; MATOS, J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002. 512p.
- LORENZO, D. et al. Composition of a new essential oil type of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown from Uruguay. **Flavour and Fragrance Journal**, v.16, n.5, p.356-9, 2001.
- MALLAVARAPU, G.R. et al. Essential oil of *Lippia alba*, a rich source of linalool. **Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences**, v.22, n.1B, p.765-7, 2000.
- MATOS, F.J.A. As ervas-cidreira do Nordeste do Brasil – Estudo de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae) Parte I – Farmacognosia. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.77, n.2, p.65-7, 1996a.
- MATOS, F.J.A. As ervas-cidreira do Nordeste do Brasil – Estudo de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (Verbenaceae).- Parte II – Farmacoquímica. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.77, n.4, p.137-41, 1996b.
- MATOS, F.J.A. et al. Essential oil composition of two chemotypes of *Lippia alba* grown in northeast Brasil. **Journal Essential Oil Research**, v.8, n.6, p.695-8, 1996.
- MATOS, F.J.A. **Farmácias Vivas**. Fortaleza: EUFC, 1998. 220p.
- MENDES, M.M.F.S. **Caracterização morfo-anatômica, fitoquímica e molecular de oito formas de *Lippia alba* (Mill.) E. Br. Ex Britt & Wilson**. 2001. 102p. Dissertação (Doutorado em Agronomia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu.
- OLIVEIRA, A.C. **Atividade de óleos essenciais e exsudatos de plantas sobre espécies fúngicas isoladas de frutas in natura**. 2000. 86p. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologia de alimentos)- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.
- PASCUAL, M.E. et al. Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown (Verbenaceae). **II Farmaco**, v.56, p.501-4, 2001.
- PINO, J.A.; ORTEGA, A. Chemical composition of the essential oil of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown from Cuba. **Journal, Essential Oil Research**, v.8, n.4, p.445-6, 1996.
- RAO, G.P. et al. Studies on chemical constituents and antifungal activity of leaf oil of *Lippia alba* (Mill.) **Indian Journal of Chemical Technology**, v.7, n.6, p.332-5, 2000.
- SENATORE, F.; RIGANO, D. Essential oil of two *Lippia* ssp. (Verbenaceae) growing wild in Guatemala. **Flavour and fragrance Journal**, v.16, n.3, p.169-71, 2001.
- SOARES, L. **Estudo tecnológico, fitoquímico e biológico de *Lippia alba* (Miller) N. E. Br. Ex Britt. & Wills (falsa-melissa) Verbenaceae**. 2001. 122p. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina.
- STASHENKO, E.E. et al. Comparison of different extraction methods for the analysis of volatile secondary metabolites of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown, grown in Colombia, and evaluation of its in vitro antioxidant activity. **Journal of Chromatography A**, v.1025, n.1, p.93-103, 2004.
- TREVISAN, M.T.S.; MACEDO, F.V.V. Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento de doença de Alzheimer. **Química Nova**, v.26, n.3, p.301-4, 2003.
- VALE, T.G. **Estudo farmacológico comparativo de óleos essenciais de quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown**. 1999. 150p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará. Ceará.
- VALE, T.G. et al. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. **Phytomedicine**, v.9, n.8, p.709-14, 2002.
- VENTRELLA, M.C. **Produção de folhas, óleo essencial e anatomia foliar quantitativa de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (Verbenaceae) em diferentes níveis de sombreamento e épocas de colheita**. 2000. 86p. Dissertação (Doutorado em Agronomia – Horticultura) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu.
- VIANA, G.S.B. et al. Analgesic and antiinflammatory effects of two chemotypes of *Lippia alba*: a comparative study. **Pharmaceutical Biology**, v.36, n.5, p.347-51, 1998.
- ZÉTOLA, M. **Desenvolvimento de preparações extrativas de *Lippia alba* (Miler) N. E. Brown ex Britt & Wills (falsa-melissa) Verbenaceae**. 2000. 115p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- ZOGHBI, M.D.G.B et al. Essential oils of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. Growing wild in the Brazilian Amazon. **Falvour and Fragrance Journal**, v.13, n.1, p.47-8, 1998.