

A fração volátil da camomila alemã (*Matricaria recutita* L.)

The volatile fraction of the German chamomile (*Matricaria recutita* L.)

La fracción volátil de la manzanilla alemana (*Matricaria recutita* L.)

Recebido: 04/04/2020 | Revisado: 22/04/2020 | Aceito: 25/04/2020 | Publicado: 26/04/2020

Iara Elizabeth Abi-Zaid Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7820-4255>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: iara.abizaid@gmail.com

Thaisa Santos Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-2921>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: thaisa.santosmarques@gmail.com

Cristiane Barbosa Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1322-3353>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Email: krirocha@yahoo.com.br

Ricardo Felipe Alves Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7823-9615>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Email: ricfelipe1@yahoo.com.br

Resumo

A camomila alemã (*Matricaria recutita* L.) é uma planta da família Asteracea amplamente utilizada pela população mundial por conta de seu sabor e aroma característicos e de algumas propriedades medicinais marcantes como sua ação calmante, sedativa, anti-inflamatória, antimicrobiana e carminativa. O aroma e parte das propriedades medicinais da camomila alemã podem ser associados à composição de sua fração volátil. Sendo assim, essa revisão bibliográfica procurou estabelecer as características da fração volátil da camomila alemã, indicando os teores, propriedades sensoriais e farmacológicas de seus principais constituintes. Essas informações foram obtidas em diferentes bases de dados disponíveis online, com a seleção de quarenta e três artigos científicos (últimas três décadas) que tratavam especificamente dos compostos voláteis dessa erva.

Palavras-chave: Camomila alemã; Fração volátil; Propriedades sensoriais e farmacológicas.

Abstract

The German chamomile (*Matricaria recutita* L.) is a plant of the Asteraceae family that is widely used by the world population due to its characteristic flavor and aroma and striking medicinal properties like its calming, sedative, anti-inflammatory, antimicrobial and carminative actions. The flavor, aroma and part of the medicinal properties of this herb can be associated with the composition of its volatile fraction. Thus, this bibliographic review sought to establish the characteristics of the volatile fraction of German chamomile, indicating the levels, sensory and pharmacological properties of its main constituents. This information was obtained from different databases available online, with the selection of forty-three scientific articles (last three decades) that specifically dealt with the volatile compounds of this herb.

Keywords: German chamomile; Volatile fraction; Sensory and pharmacological properties.

Resumen

La manzanilla alemana (*Matricaria recutita* L.) es una planta de la familia Asteracea ampliamente utilizada por la población mundial debido a su sabor y aroma característicos y algunas propiedades medicinales notables como su acción calmante, sedante, antiinflamatoria, antimicrobiana y carminativa. El aroma y parte de las propiedades medicinales de la manzanilla alemana se pueden asociar con la composición de su fracción volátil. Por lo tanto, esta revisión bibliográfica buscó establecer las características de la fracción volátil de la manzanilla alemana, indicando los contenidos, las propiedades sensoriales y farmacológicas de sus componentes principales. Esta información se obtuvo de diferentes bases de datos disponibles en línea, con la selección de cuarenta y tres artículos científicos (últimas tres décadas) que se ocuparon específicamente de los compuestos volátiles de esta hierba.

Palabras clave: Manzanilla alemana; Fracción volátil; Propiedades sensoriales y farmacológicas.

1. Introdução

A camomila da espécie *Matricaria recutita* L (família Asteraceae) é originária da Europa e chegou ao Brasil através dos imigrantes alemães, poloneses e ucranianos. A Alemanha é o maior consumidor dessa erva e a Argentina o maior produtor mundial, com cerca de 15 mil hectares cultivados. No Brasil, a região de maior produção é o Paraná, com

destaque para os municípios de Mandirituba, São José dos Pinhais e Campo Largo (Braga et al., 2011, Oliveira, 2009; Corrêa Jr., 2009; Santos et al., 2011). Embora a produção esteja concentrada no Paraná, o consumo desta erva é amplamente difundido em diferentes regiões brasileiras, o que levou a sua inclusão na lista do RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS) (Ritter et al., 2002; Pontes et al., 2006). Nessa lista, figuram as espécies vegetais com potencial para o desenvolvimento de cadeia produtiva a fim de gerar produtos de interesse ao SUS (Sistema Único de Saúde) (Brasil, 2008).

Atualmente são reconhecidas quatro principais espécies vegetais com a denominação de camomila: camomila romana (*Anthemis nobilis*), camomila amarela (*Anthemis tinctoria*), falsa camomila (*Anthemis mixta* L.) e camomila alemã (*Matricaria recutita*). Essa última é considerada a camomila verdadeira e é alvo da maioria dos estudos científicos sobre essa planta. O presente trabalho abordará exclusivamente informações relativas à *Matricaria recutita*. Além da designação de camomila alemã, essa erva também é comercializada no Brasil com os nomes populares de camomila comum, camomila da Alemanha, camomilinha, camomila vulgar, macela, massanilha e matricária (Costa et al., 2002; Lucca et al., 2010). Essa camomila teve sua nomenclatura modificada para *Chamomille recutita* em 1989, porém sem grande adesão da comunidade científica.

A camomila alemã é muito utilizada pela população mundial sob a forma de extrato aquoso (chá ou infusão). Essa parece ser a principal forma de consumo dessa matriz, que é normalmente produzida a partir dos capítulos florais dessa erva. Além do chá, um outro importante produto comercial pode ser obtido a partir dos capítulos florais da camomila: seu óleo essencial. Esse óleo essencial também pode ser extraído das glândulas secretoras de outras partes dessa planta e é utilizado principalmente para a fabricação de essências e elaboração de produtos nas indústrias cosmética e farmacêutica (Lima et al., 2013).

O consumo elevado da *Matricaria recutita* está associado principalmente às propriedades terapêuticas atribuídas a essa erva, tais como sua ação bactericida, giardicida, antimalária, antimutagênica, antígenotóxica, anticâncer, antiinflamatória, antioxidante, antiespasmódica, antiquimiostática, antiplaquetária, hipocolesterolêmica, calmante, carminativa e contra náuseas. Além disso, o agradável sabor e aroma característicos dessa erva também contribuem de forma relevante para sua ampla utilização mundial (Isaac, 1974; Szelenyi et al., 1979; Forster et al., 1980; Donalísio, 1985; Salamon, 1994; Kintzios & Michaelakis, 1999; Maciel et al., 2002; Di Stasi et al., 2002; Ritter et al., 2002; Franke & Schilcher, 2005; Soares et al., 2006; Kroll & Cordes, 2006; Yarosh et al., 2006; Crotteau et al., 2006; Borsato et al., 2006; Pontes et al., 2006; Gardiner et al., 2007; Petronillo, 2008;

Srivastava et al., 2009; Bhaskaran et al., 2010; Hernández-Ceruelos et al., 2010; Rahimia et al., 2011; Petronilho et al., 2012). Os compostos químicos que constituem a fração volátil da camomila alemã estão diretamente relacionados com seu sabor e aroma característicos e, adicionalmente, também podem explicar algumas das propriedades farmacológicas atribuídas a essa erva (Alves et al., 2010; Rocha et al., 2011; Machado & Bastos, 2007). Dessa forma, a presente revisão tem como objetivo avaliar a literatura científica a fim de estabelecer as características da fração volátil da camomila alemã, indicando os teores, propriedades sensoriais e farmacológicas de seus constituintes.

2. Metodologia

O presente estudo deve ser considerado uma pesquisa de revisão bibliográfica de natureza quali-quantitativa (Pereira et al., 2018). Nessa revisão bibliográfica foram incluídos textos integrais disponíveis em inglês, espanhol e/ou português, de acesso pago e/ou gratuito, com prioridade para artigos científicos, dissertações e teses. Foram rejeitados resumos de qualquer ordem; trabalhos apresentados em congressos, simpósios e similares, incluídos em anais; trabalhos de conclusão de cursos de graduação e trabalhos fora da linguagem definida. Inicialmente, para o estabelecimento dos alicerces dessa revisão, o foco da pesquisa foi direcionado para a captação de artigos científicos (produzidos nas últimas três décadas) que tratavam principalmente da composição da fração volátil da camomila alemã. Foram realizadas consultas às bases de dados Google Acadêmico, Periódicos CAPES, Scielo, Science Direct, Pubmed e Portal Brasileiro de Teses e Dissertações (BDTD), utilizando os descritores “*Matricaria recutita*”, “German chamomile”, “volatile fraction”, “volatile compounds” e “essential oils”. Os dois primeiros descritores foram utilizados separadamente e, depois, combinados aos pares aos três últimos descritores pelo emprego do operador booleano “and”. Os trabalhos que atenderam aos critérios de inclusão foram adicionados a uma planilha, facilitando assim o gerenciamento dos dados.

3. Fração volátil

3.1. Isolamento e análise

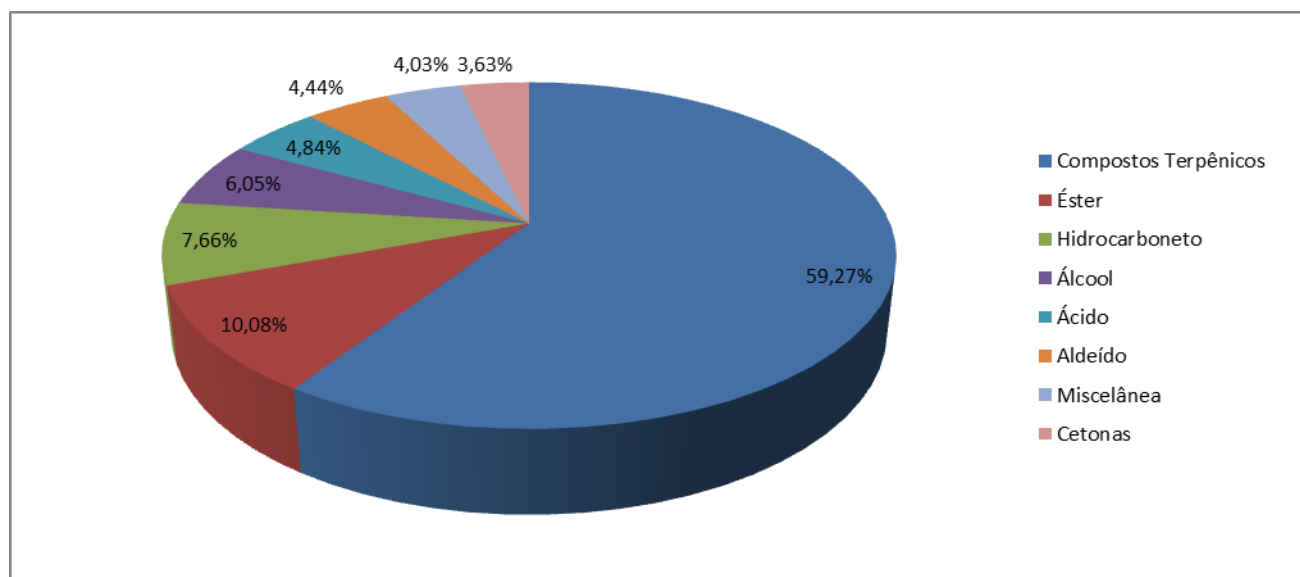
Diferentes técnicas têm sido empregadas para o isolamento dos compostos voláteis da camomila alemã: hidrodestilação, destilação e extração simultâneas, extração com solvente

orgânico, extração com CO₂ supercrítico, extração em fase sólida e micro-extração em fase sólida (Vuorela et al., 1990; Tschigerl & Bucar, 2012; Sashidhara et al., 2006; Amaral et al., 2008; Raal et al., 2003, Abi-Zaid et al., 2015). Diferentes partes da planta também têm sido analisadas: pétalas, centro da flor, capítulos florais (corola de pétalas + centro da flor), folhas, caule e raízes (Grgesina et al., 1995; Papazoglou et al., 1998; Das et al., 2002; Szoke et al., 2004). Na maioria desses estudos, a determinação da composição da fração volátil dessa erva tem sido realizada sobre o óleo essencial obtido a partir dos capítulos florais dessa matriz com o emprego de técnica de hidrodestilação (> 65% dos trabalhos publicados) (Matos et al., 1993; Das, 1999; Pino et al., 2002; Sashidhara et al., 2006; Borsato et al., 2008). O emprego de técnicas e parâmetros associados à olfatométrica [por exemplo: análise de diluição do extrato de aroma (ADEA), análise CHARM, espectro de impacto de odor (EIO) e valor de odor ativo (VOA)] são raros nos estudos conduzidos até o momento a respeito da fração volátil dessa erva. A exceção é o trabalho de Abi-Zaid et al. (2015), no qual é possível observar uma associação mais refinada entre a composição dessa fração volátil e o aroma da *Matricaria recutita*.

3.2. Composição global

Estimamos que 248 compostos já tenham sido indicados (nas últimas três décadas) como constituintes da fração volátil dos capítulos florais da camomila alemã. Esse montante foi estabelecido sem que houvesse discriminação em relação às técnicas empregadas para o isolamento dessa fração. A Figura 1 mostra a distribuição desses compostos em classes químicas.

Figura 1: Distribuição dos compostos voláteis do óleo essencial de camomila alemã em classes químicas.



Miscelânea: compostos furânicos, cumarinas, 4-metil-guaiacol, anetol, safrol e metil-
isoeugenol. Fonte: Própria (2020).

Os compostos voláteis da camomila alemã podem ser separados em oito grupos com base em suas funções químicas: compostos terpênicos, hidrocarbonetos, álcoois, ácidos carboxílicos, aldeídos, cetonas, ésteres e o grupo miscelânea.

3.3. Compostos Terpênicos

Esse grupo possui o maior número de representantes (59,27%, 147 compostos). Além disso, responde por cerca de 70% a 98% do teor total dos óleos essenciais obtidos a partir dessa matriz, ou seja, possui os compostos de maior concentração (Raal et al., 2011; Tschiggerl & Bucar, 2012). A Tabela 1 mostra os teores (%) nos óleos essenciais, os limiares de odor em água e as descrições dos aromas dos principais constituintes desse grupo. Quanto menor é o limiar de odor de uma substância volátil e maior a sua concentração, maior será seu potencial para influenciar o aroma da matriz da qual faz parte (Abi-Zaid et al., 2015). Só foram considerados para a discussão e para a montagem dessa Tabela os compostos que foram indicados como constituintes da fração volátil da camomila alemã em pelo menos sete dos quarenta e três artigos científicos (específicos sobre compostos voláteis dessa erva) consultados durante a produção dessa revisão.

Tabela 1: Teores percentuais nos óleos essenciais, limiares de odor em água e características sensoriais dos principais compostos terpênicos da fração volátil da camomila alemã.

Composto	Limiar de odor em água	Descrição Sensorial	% óleo essencial
α -Bisabolol	nd	Leve e suave floral ¹	0,1 ² - 71,9 ³
Óxido de bisabolol A	nd	nd	0,2 ⁵ - 57,1 ³
Óxido de bisabolol B	nd	Mel e Floral ⁶	0,6 ⁷ - 35,6 ⁸
Espiroéter	nd	nd	0,2 ⁹ - 26,1 ²
Óxido de bisabolona	nd	nd	0,3 ³ - 24,8 ²
Camazuleno	nd	nd	0,8 ⁷ - 24,5 ⁸
β -Farneseno	(87 $\mu\text{g L}^{-1}$) ^{12,13}	Herbáceo cítrico e amadeirado ¹⁴ ; floral fresco ^{12,13}	Tr ¹⁵ - 24,2 ¹⁶
β -Cariofileno	(64 $\mu\text{g L}^{-1}$) ¹⁷	Terpeno, amadeirado-condimentado, seco, gorduroso ^{12,18}	0,07 ⁸ - 12,9 ¹⁹ ou 32,3 ²⁰
α -Pinoeno	(6 $\mu\text{g L}^{-1}$) ¹⁷	Agudo e penetrante de pinho ¹² ; floral, erva, cedro ¹³	Tr ²¹ - 11,75 ⁷
Artemísia cetona	nd	Verde e erva ²²	Tr ¹⁵ - 10,8 ⁹
α -Farneseno	(87 $\mu\text{g L}^{-1}$) ^{12,13}	Herbáceo cítrico e amadeirado ¹⁴ ; floral fresco ^{12,13}	Tr ² - 8,7 ¹⁶
Nerolidol	(12 $\mu\text{g L}^{-1}$) ²³	Amadeirado, maçã ²³ ; doce, cítrico ²⁴	0,1 ²¹ - 7,4 ²
Óxido de β -cariofileno	nd	Amadeirado, suave e morno ¹⁸	Tr ²¹ - 6,21 ²⁰
Espatuleno	nd	Erva, fruta e floral ^{24,25}	0,1 ²⁶ - 4,8 ²
Germancreno D	nd	Gorduroso, verde e amadeirado ²²	0,1 ² - 3,82 ¹⁶
γ -Terpineno	(260 $\mu\text{g L}^{-1}$) ²⁷	Doce, cítrico ¹¹	Tr ² - 2,4 ²⁸
β -Elemeno	nd	Herbácio, fresco ¹¹	Tr ¹⁵ - 2,3 ²⁸
Artemísia álcool	nd	nd	Tr ¹⁵ - 1,9 ⁹
p-Cimeno	(120 $\mu\text{g L}^{-1}$) ²⁷	Fresco, cítrico, apimentado ¹¹	Tr ¹⁵ - 1,9 ²⁸
γ -Cadineno	nd	nd	Tr ²¹ - 1,5 ²⁸
δ -Cadineno	nd	nd	Tr ²¹ - 1,5 ²⁸
Mirceno	(13-15 $\mu\text{g L}^{-1}$) ¹⁷	Picante, herbáceo, cítrico ¹¹	Tr ¹⁵ - 1,3 ²⁸
Limoneno	(10 $\mu\text{g L}^{-1}$) ¹⁷	Pinheiro, fresco ¹¹	Tr ²¹ - 1,22 ²⁸
Borneol	nd	Balsâmico, herbáceo ¹¹	Tr ⁶⁰ - 1,20 ⁹
α -Terpineol	(330-353 $\mu\text{g L}^{-1}$) ¹⁷	nd	Tr ²¹ - 0,7 ²
Cânfora	(4600 $\mu\text{g L}^{-1}$) ²⁹	Cânfora, hortelã, amadeirada ¹¹	Tr ¹⁵ - 0,7 ⁹
Linalol	(6 $\mu\text{g L}^{-1}$) ¹⁷	Laranja, cítrico, floral ¹¹	Tr ² - 0,27 ¹⁶
4-Terpineol	(340 nL L ⁻¹) ³⁰	Picante, terroso, cítrico ¹¹	Tr ²¹ - 0,1 ²⁶
β -Ocimeno	nd	Cítrico, verde, amadeirado, tropical ¹¹	Tr ² -0,7 ⁴

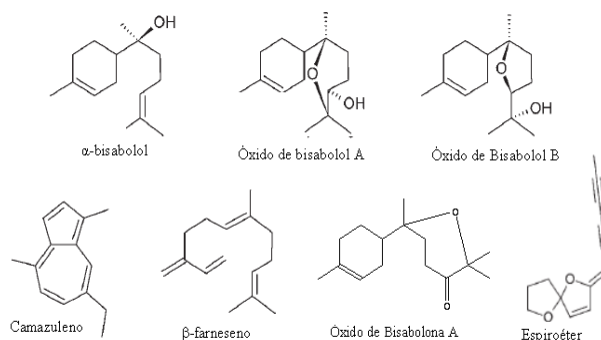
1,8-Cineol	12 $\mu\text{g L}^{-1}$) ³¹	Cânfora, eucalipto ¹¹	Tr ²¹ - 0,5 ²¹
Sabineno ²	(75 nL L ⁻¹) ³⁰ (980 $\mu\text{g L}^{-1}$) ²⁷	Arborizado, picante ¹¹	Tr ² - 0,5 ¹⁰

Tr - concentração traço (< 0,1% do teor do óleo essencial); nd - não disponível; Referências: 1 - Rocha et al., 2011; 2 - Orav et al., 2010; 3 - D'Andre, 2002; 4 - Kamatou & Viljoen., 2010; 5 - Waleczec et al., 2003; 6 - Shimin Wu et al., 2005; 7 - Salomón, 1992; 8 - Pirzad et al., 2006; 9 - Das et al., 2002; 10 - Raal et al., 2003; 11 - Safayhi et al., 1994; 12 - Mookdasmit et al., 2003; 13 - Tamura et al., 1999; 14 - The Good Scents Company, 1980; 15 - Pino et al., 2002; 16 - Ayoughi et al., 2011; 17 - Leffingwell & Leffingwell, 1991; 18 - Jirovetz et al., 2006; 19 - Borsato et al., 2007; 20 - Borsato et al., 2008; 21 - Orav et al., 2001; 22 - El-Sayed, 2003; 23 - Kim et al., 2000; 24 - Choi et al., 2002; 25 - Fanaro et al., 2011; 26 - Das et al., 1999; 27 - Boonbumrung et al., 2001; 28 - Papazoglou et al., 1998; 29 - Cheong et al., 2011; 30 - Buttery & Takeoka, 2013; 31 - Fazzalari, 1978.

Fonte: Própria (2020).

O α -bisabolol, óxido de bisabolol A, óxido de bisabolol B, óxido de bisabolona A, camazuleno, espiroéter e β -farneseno são provavelmente os componentes mais abundantes do óleo essencial da camomila alemã (24,2%-71,9% do teor de óleo essencial) (Raal et al., 2011; Matos et al., 1993; Pino et al., 2002; Sashidhara et al., 2006; Orav et al., 2001; Ayoughi et al., 2011). As estruturas químicas desses compostos são apresentadas na Figura 2.

Figura 2: Constituintes majoritários do óleo essencial da camomila alemã.



Fonte: Petronilho et al., 2012

O α -farneseno, α -pineno, β -cariofileno, óxido de β -cariofileno, artemísia cetona, espatulenol, nerolidol e germancreno D também estão presentes em concentrações significativas (vide Tabela 1) no óleo essencial dessa erva (3,8%-12,9%).

O α -bisabolol ou levomenol é um álcool sesquiterpênico monocíclico insaturado. Alguns autores referem-se ao α -bisabolol como sendo uma substância sem odor (Braun et al., 2003; Mörgenthaler & Spitzner, 2004) e outros atribuem a essa substância um leve e suave aroma floral (Rocha et al., 2011). Apesar de apresentar provavelmente um limiar de odor

elevado, o α -bisabolol pode compensar isso com sua elevada concentração na camomila alemã. Esse composto pode representar até 71,9% da composição do óleo essencial dessa matriz (D'Andrea, 2002). Dessa forma, o α -bisabolol pode contribuir significativamente para o aroma global da camomila alemã.

Na Tabela 2 são apresentadas as propriedades farmacológicas atribuídas aos principais compostos terpênicos encontrados na fração volátil da camomila alemã.

Tabela 2: Propriedades farmacológicas dos principais compostos terpênicos da fração volátil da camomila alemã.

Composto	Propriedades Farmacológicas
α -Bisabolol	Antisséptico ^{1,2} ; Aumento da absorção dérmica ³ ; Antifúngico ^{4,5,6} ; Antinoceptiva ^{7,8,9} ; Antiinflamatório ^{8,9,10} ; Proteção da mucosa gástrica ^{11,12,13,14,15} ; Espasmolítico ^{16,17} ; Antioxidante ¹⁸ ; Ação antimutagênica ¹⁹ ; Efeito Citotóxico ^{20,11} ; Atividade Antimalária ²¹
Óxido de bisabolol A	Antiinflamatório ^{13,22,23} ; Espasmolítica ^{14,16} ; Efeito Citotóxico ²⁴
Óxido de bisabolol B	Antiinflamatório ^{13,22,23} ; Espasmolítica ¹⁴
Espiroéter	Antiflogística ²⁵ ; Antibacteriana ²⁵ ; Fungicida ²⁵ ; Espasmolítica ²⁵
Óxido de bisabolona	nd
Camazuleno	Fungicida ⁶ ; Antiinflamatório ^{26,27} ; Antioxidante ²⁸
β -Farneseno	*Antigenotóxico ²⁹ ; *antiquimiostático ²⁹ ;
β -Cariofileno	Espasmolítica ³⁰ ; Insetífuga ³⁰ ; Bactericida ³⁰ ; Antiinflamatória ³⁰ ; Antiedêmica ³⁰ ; Antitumoral ³⁰
α -Pino	Bactericida ^{31,32}
Artemísia cetona	nd
α -Farneseno	*Antigenotóxico ²⁹ ; *Antiquimiostático ¹
Nerolidol	Ação antimicrobiana ^{1,2,4,5} ; Antioxidante ⁴ ; antimalária ⁴
Óxido de β -cariofileno	Antiedêmica ³⁰ ; Antitumoral ³⁰
Espatuleno	Bactericida ³³ ; Ação citotóxica ³³
Germanceno D	Inseticida (mosquitos) ³⁴ ; Repelente (afídeos e carrapatos) ³⁴ ; Bactericida ^{5,35,36} ; Fungicida ^{5,35,36}
γ -Terpineno	Antimicrobiano ³⁷
β -Elemeno	Anticancerígeno ³⁸
Artemísia álcool	nd
p-Cimeno	Potencializador da ação bactericida do carvacrol ³⁹
γ -Cadineno	nd
δ -Cadineno	Anticariogênico ⁴⁰ ; Bactericida ⁴⁰
Mirceno	Sedativo ⁴¹ ; Miorrelaxante ⁴¹
Limoneno	Antimicrobiana ⁴²

Borneol	Antibacteriano ⁴³ ; Antifúngico ⁴³ ; Antiespasmódico ⁴³ ; Tranquilizante ⁴³
α -Terpineol	Antimicrobiano ⁴⁴ ; Antifúngico ⁴⁵
Cânfora	Antibacteriano ⁴³
Linalol	Acaricida ⁴⁶ ; Bactericida ⁴⁶ ; Fungicida ⁴⁶
4-Terpineol	Antibacteriano ⁴⁵ ; Combate protozoários ⁴⁵ ; Antiinflamatório ⁴⁵
β -Ocimeno	nd
1,8-Cineol	Antimicrobiano ⁴⁷ ; Antifúngico ⁴⁷ ; Antiinflamatória ⁴⁸ ; Gastroprotetor ⁴⁹
Sabineno ²	Antibacteriano ⁵⁰

*Ação não testada nos compostos na forma pura; nd - não disponível; Referências: 1 - Brehm-Stecher & Jhonson, 2003; 2 - Kamatou & Viljoen., 2010; 3 - Cornwell et al., 1994; 4 - Van Zyl et al., 2006; 5 - Simões et al., 2008; 6 - Franke & Schilcher, 2005; 7 - Aron de Miranda et al., 2010; 8 - Wehba et al., 2013; 9 - Leite et al., 2011; 10 - Tubaro et al., 1984; 11 - Petronilho et al., 2012; 12 - Torrado et al., 1995; 13 - Bezerra et al., 2009; 14 - McKay & Blumberg, 2006; 15 - Rocha et al., 2010; 16 - Neuhaus-Carlisle et al. 1997; 17 - Braga et al., 2009; 18 - Gomes-Carneiro et al., 2005; 19 - Cavalieri et al., 2009; 20 - Carvalieri et al., 2004; 21 - Gosztola et al., 2006; 22 - Waleckzec et al., 2003; 23 - Silva et al., 2005; 24 - Ogata et al., 2010; 25 - Raal et al., 2003; 26 - Nogueira & Minetto, 2005; 27 - Safayhi et al., 1994; 28 - Rekka et al., 1996; 29 - Hernández-Ceruelos et al., 2002; 30 - Carneiro et al., 2010; 31 - Leite et al., 2007; 32 - Chagas et al., 2002; 33 - Linberger et al., 2004; 34 - Noge & Becerra, 2009; 35 - Sahin et al., 2004; 36 - Zarai et al., 2011; 37 - Cleff et al., 2010; 38 - Wang et al., 2005; 39 - Silva, 2010; 40 - Júnior & Pinto, 2002; 41 - Heinzmann & de Barros, 2007; 42 - Junior & Pastore, 2007; 43 - Tabanca et al., 2001; 44 - Cosentino et al., 1999; 45 - Sibanda et al., 2004; 46 - Blank et al., 2007; 47 - Franco et al., 2005; 48 - Juergens et al., 2004; 49 - Santos & Rao, 2001; 50 - Filipowicz et al., 2003.

Fonte: Própria (2020).

Como pode ser percebido pela avaliação da Tabela 2, ao α -bisabolol já foram atribuídas diversas propriedades farmacológicas. Sua ação antisséptica, por exemplo, pode estar associada ao fato desse composto ser capaz de desestabilizar a membrana celular bacteriana. Por conta disso, antibióticos como a ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, tetraciclina e vancomicina têm acesso facilitado à bactéria *Staphylococcus aureus* (Brehm-Stecher & Johnson, 2003; Kamatou & Viljoen, 2010). O α -bisabolol também pode auxiliar no combate a outras bactérias como: *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacillus phlei*. Além disso, possui ação fungicida contra *Candida albicans*, *Trichophyton menthagrophytes* e *Trichophyton rubrum* (Van Zyl et al., 2006; Kamatou & Viljoen, 2010, Franke & Schilcher, 2005). O α -bisabolol é capaz de aumentar a absorção dérmica de certas substâncias, sendo usado como veículo em formulações cosméticas e preparações farmacêuticas (Cornwell & Barry, 1994). Sua baixa toxicidade e propriedade calmante também o tornam um ingrediente desejável principalmente para a formulação de produtos para o cuidado da pele como, por exemplo, loções pós-barba, emulsões para peles sensíveis e cremes para crianças (Bhatia et al., 2008; Maxleene Sandasi & Kamatou, 2012). Essa ação calmante pode ser explicada por suas propriedades antinociceptiva e antiinflamatória. Um estudo indicou que a ação antinociceptiva do α -bisabolol pode estar associada a sua capacidade de reduzir a

excitabilidade neuronal através de um bloqueio irreversível dos canais de sódio dependentes de voltagem (Aron de Miranda et al., 2010). Em outro estudo mais recente, demonstrou-se que essa substância funciona como uma droga antiinflamatória e antinociceptiva periférica. Essas atividades parecem estar relacionadas à capacidade do α -bisabolol diminuir a produção do fator de necrose tumoral α (TNF- α), embora outros mediadores inflamatórios (prostaglandinas e leucotrienos) também sejam alvo desse composto. Além disso, ele exerce um efeito inibitório sobre a ativação e migração de neutrófilos polimorfonucleares associados ao processo inflamatório (Rocha et al., 2011; Wehba et al., 2013). O α -bisabolol também é capaz de inibir a dermatite em orelha de camundongo induzida por ácido araquidônico, fenol ou capsaicina, sugerindo uma ação antiinflamatória tópica (Leite et al., 2011). O α -bisabolol foi descrito como um protetor da mucosa gástrica, o que favorece sua utilização no lugar de antiinflamatórios como a benzidamina (Tubaro et al., 1984; Petronilho et al., 2012). Ele foi capaz de promover proteção contra a ação gastrotóxica do ácido acetilsalicílico (Torrado et al., 1995) e reduzir a lesão gástrica induzida por etanol em ratos em uma extensão de 87% a 96% (Bezerra et al., 2009). Também em ratos, esse composto foi capaz de inibir o desenvolvimento de úlceras induzidas por indometacina, estresse e álcool e reduzir o tempo de cura das úlceras induzidas pelo estresse químico ou pela coagulação com sonda de aquecimento (Mckay & Blumberg, 2006; Rocha et al., 2010). O α -bisabolol possui atividade espasmolítica, sendo 91% mais efetivo em controlar espasmos induzidos pelo cloreto de bário do que a papaverina (relaxante da musculatura lisa) (Mckay & Blumberg, 2006). Um estudo desenvolvido em 2009 mostrou que o α -bisabolol é capaz de inibir a produção de espécies reativas de oxigênio durante a liberação de neutrófilos humanos induzida por estímulos corpusculares (*Candida albicans*) ou solúveis (N-formil-metionil-leucil-fenilalanina). Os resultados desse estudo indicaram que o α -bisabolol possui potencial para reforçar a rede antioxidante e restaurar o balanço redox do organismo, antagonizando o estresse oxidativo (Braga et al., 2009). Segundo um estudo de 2005, o α -bisabolol é capaz de inibir os efeitos da aflatoxina B1 e de outros mutágenos de ação indireta. A ação antimutagênica do α -bisabolol parece estar associada a sua capacidade de inibir a conversão metabólica citocromossomial de pró-mutágenos a mutágenos (Gomes-Carneiro et al., 2005). Ele também demonstrou ser um promissor indutor de apoptose em células (humanas e de ratos) de glioma altamente malignas (Cavalieri et al., 2004; Cavalieri et al., 2009). O α -bisabolol é capaz de inibir o crescimento do parasita (*Plasmodium falciparum*) responsável pela malária. A concentração desse terpenóide que foi capaz de inibir em 50% o crescimento desse parasita foi de 68 mg L⁻¹ (IC₅₀ = 68 mg L⁻¹), um pouco superior ao valor obtido para a quinina (IC₅₀ = 23 mg L⁻¹), que foi

usada como agente antimalária de referência (Lopes et al., 1999; Van Zyl et al., 2006; Petronilho et al., 2012).

Os óxidos de bisabolol A e B são os principais produtos de oxidação do α -bisabolol. O óxido de bisabolol A pode estar presente em uma concentração de até 57,1% do óleo essencial da camomila alemã, enquanto que o óxido de bisabolol B pode atingir valores de até 35,6% dessa matriz (D'Andrea, 2002; Pirzad et al., 2006). O óxido de bisabolol B já foi associado a um aroma de mel e floral (Shimin Wu et al., 2005). Esses dois óxidos apresentam ação antiinflamatória, porém com uma eficiência reduzida em 50% em comparação ao seu precursor α -bisabolol (Bezerra, et al., 2009; Silva et al., 2005). Atribui-se também a ambos atividade espasmolítica, sendo considerados de 46-50% mais efetivos do que a papaverina em controlar espasmos (Mckay & Blumberg, 2006). Nesse caso, também, a atividade do α -bisabolol mostrou ser superior a de seus óxidos. Talvez essa atividade espasmolítica esteja associada à atividade bloqueadora de canais de cálcio que foi observada, por exemplo, quando o óxido de bisabolol A foi testado *in vitro* em um modelo de músculo papilar de porquinho-da-índia (Neuhaus-Carlisle et al., 1997). Ogata et al. (2010) observaram o efeito citotóxico do óxido de bisabolol A sobre timócitos de ratos. Nesse estudo, após a incubação dessas células com o óxido de bisabolol A, foi possível perceber um aumento do número de células mortas, encolhidas e com moléculas de fosfatidilserina expostas sobre suas superfícies. Essas duas últimas condições são características de um estágio inicial de apoptose. Também observou-se um aumento do número de timócitos contendo DNA hipodiplóide em relação às células haplóides. Esse processo envolvia provavelmente a ativação de caspases, já que era completamente atenuado na presença de um inibidor (Z-VAD-FMK) desse tipo de cisteína protease, essencial para a apoptose, necrose e inflamação.

O óxido de bisabolona A pode representar até 24,8% da composição do óleo essencial da camomila (Orav et al., 2010). Não foram encontradas na literatura científica informações sobre o aroma, limiar de odor e bioatividades específicas desse composto.

O camazuleno é o composto responsável pela coloração azulada do óleo essencial da camomila alemã obtido através de hidrodestilação (Nogueira & Minetto, 2005). Esse sesquiterpeno é derivado da lactona matricina sob condições de temperatura e pressão específicas, normalmente atingidas durante a hidrodestilação. Diferente do que acontece com relação ao aroma e ao limiar de odor do camazuleno, são várias as informações disponíveis sobre suas ações farmacológicas. Ele pode ser encontrado no óleo essencial da camomila em concentrações de até 24,5% (Pirzad et al., 2006). Possui atividade fungicida, porém maiores concentrações são necessárias para que sejam observados os mesmos efeitos produzidos com

o α -bisabolol (Franke & Schilcher, 2005). Ao camazuleno também é atribuída ação antiinflamatória pelo bloqueio da enzima ciclooxigenase na biossíntese de prostaglandinas (Nogueira & Minetto, 2005). Safayhi et al. (1994) mostraram que o camazuleno inibe a formação do leucotrieno B₄ (LTB₄) em células intactas e na fração sobrenadante de um modo dependente da concentração. Esse composto bloqueia a peroxidação química do ácido araquidônico. O LTB₄ é um produto da via 5-lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico e é um fator quimiostático potente para neutrófilos. O camazuleno também parece possuir ação antioxidante. Rekka et al. (1996), por exemplo, mostraram que o camazuleno inibe a peroxidação lipídica induzida por Fe²⁺/ascorbato através de ensaio com substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Essa atividade antioxidante do camazuleno foi indicada como sendo superior à atividade do α -bisabolol. Nesse mesmo estudo, mostrou-se que o camazuleno também era capaz de inibir a autoxidação do sulfóxido de dimetila e que possuía uma capacidade fraca de interagir com o radical livre estável difenilpicrilidrazil (DPPH•).

O maior valor de concentração já atribuído ao β -farneseno como componente do óleo essencial de camomila alemã foi de 24,2%, enquanto que para o isômero α a maior concentração já relatada foi de 8,7% (Ayoughi et al., 2011). O aroma de ambos pode ser descrito como floral fresco e atribui-se, também a ambos, limiares de odor em água de 87 $\mu\text{g L}^{-1}$ (Mookdasanit et al., 2003; Tamura et al., 1999). É muito provável que a influência do β -farneseno sobre o aroma global da camomila alemã seja maior do que a do α -farneseno. Não foram encontradas na literatura científica informações sobre as bioatividades específicas do β -farneseno e do α -farneseno puros. Porém, Hernández-Ceruelos et al. (2002) indicaram efeito antígeno-tóxico para o óleo essencial da camomila alemã e os farnesenos α e β como constituintes do grupo de compostos terpênicos com esse potencial antimutagênico. Presibella et al. (2006) também indicaram o β -farneseno como um dos possíveis constituintes responsáveis pela atividade anti-quimiostática observada para o óleo essencial dessa erva.

O espiroéter (eno-ino-dicicloéter ou chamo-espiroéter) é um terpeno característico da camomila e pode representar até cerca de 26,1% da composição de seu óleo essencial (Orav et al., 2010). Esse composto possui propriedades antiflogística, antibacteriana, fungicida (Raal et al., 2003) e espasmolítica (Ingianna et al., 1999). Ganzera et al. (2006) avaliaram o efeito inibitório do óleo essencial da camomila alemã em quatro enzimas citocromossomiais P450 humanas (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4). Nesse estudo, além do camazuleno, o cis- e o trans-espiroéter mostraram-se inibidores potentes da enzima CYP1A2, sendo considerados também ativos contra as outras supracitadas isoformas dessas enzimas

metabolizadoras de drogas em humanos. Dessa forma, o óleo essencial da camomila e essas substâncias possuem potencial para influenciar a metabolização de determinados fármacos coadministrados ao ser humano.

O α -pineno possui aroma agudo e penetrante de pinho, floral, tipo erva e madeira de cedro (Mookdasanit et al. 2003; Tamura et al., 1999). Esse composto possui um baixo limiar de odor em água ($6,0 \mu\text{g L}^{-1}$) e já foi encontrado no óleo essencial da camomila alemã em concentrações de até 11,75% (Buttery et al., 1974; Borsato et al., 2008). Dessa forma, esse terpeno também tem potencial para figurar entre os principais compostos de odor ativo dessa matriz. No que diz respeito à ação farmacológica, Dorman e Deans (2000) estabeleceram que o α -pineno era uma substância inativa como agente bactericida se comparada ao seu isômero β -pineno. Para chegarem a essa conclusão testaram esses compostos terpênicos *in vitro* contra 25 diferentes bactérias gram-positivas (nove) e gram-negativas (dezesseis). Entretanto, um estudo desenvolvido em 2007 mostrou que este composto era capaz de inibir determinadas cepas de bactérias gram-positivas (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) causadoras de endocardite infecciosa (Leite et al., 2007). Em outro estudo mais recente (Stojkovic et al., 2008) foi demonstrado que o α -pineno também possui toxicidade altamente seletiva contra três cepas de *Actinomyces madurae*. Essas bactérias são responsáveis pelo micetoma actinomicótico (lesão inflamatória subcutânea granulomatosa crônica). Essa doença infecciosa ocorre principalmente em países tropicais e subtropicais (Fahal, 2004). Por último, ao α -pineno atribui-se ação inseticida (Chagas et al., 2002).

O β -cariofileno é responsável por até 12,9% da composição do óleo essencial da camomila alemã (Borsato et al., 2007) e a ele atribui-se um limiar de odor em água baixo ($64 \mu\text{g L}^{-1}$) (Leffingwell & Leffingwell, 1991). Dessa forma, esse sesquiterpeno também tem potencial para ser incluído no grupo de compostos de odor ativo dessa erva. Ao β -cariofileno são atribuídos os aromas de terpeno, amadeirado-condimentado, seco e de algo gorduroso (Mookdasanit et al., 2003; Jirovetz et al., 2006). Já o aroma do óxido de β -cariofileno foi descrito como amadeirado suave e morno (Jirovetz et al., 2006) ou herbáceo e condimento (Zellner et al., 2009). Esse óxido também está presente na camomila alemã e pode atingir concentrações de até 6,21% da composição de seu óleo essencial (Borsato et al., 2008). Ao β -cariofileno são atribuídas ação espasmolítica, anestésica local, insetífuga, bactericida, antiinflamatória, antiedêmica e antitumoral, sendo essas duas últimas relacionadas também ao seu produto de oxidação, o óxido de β -cariofileno (Carneiro et al., 2010; Costa et al., 2000).

Na camomila alemã, a concentração máxima relatada para a artemísia cetona foi de 10,8% da composição de seu óleo essencial (Das et al., 2002). Atribui-se ao aroma desse

terpenóide notas verde e de erva (El-Sayed, 2003), porém não há disponível na literatura científica informações sobre seu limiar de odor. Também não são conhecidas atividades farmacológicas que possam ser atribuídas de forma específica à artemísia cetona, muito provavelmente porque a bioatividade desse composto puro ainda não foi testada (da Silva, 2004).

Nos estudos sobre a composição do óleo essencial da camomila alemã, o valor máximo relatado para o espatulenol foi de 4,8% (Orav et al., 2010). Ao aroma desse composto pode-se atribuir as descrições odoríferas de erva, fruta, floral e mofado (Fanaro et al., 2011; Choi et al., 2002; Zellner et al., 2009). Ele apresenta atividade antibacteriana e citotóxica (Limberger et al., 2004; Abi-Zaid et al., 2015).

O nerolidol apresenta aroma amadeirado e de maçã (Kim et al., 2000), mas também já foi associado a um odor doce, de fruta e tipo cítrico (Choi et al., 2002). Seu limiar de odor em água é de 12 $\mu\text{g L}^{-1}$ e a concentração máxima já relatada para esse composto na camomila alemã foi de 7,4% de seu óleo essencial (Orav et al., 2010). Dessa forma, o nerolidol pode ser um composto de odor ativo importante para o aroma global dessa erva. No que diz respeito às ações farmacológicas, o nerolidol é capaz de aumentar a suscetibilidade de microorganismos a agentes antimicrobianos como, por exemplo, os antibióticos (Brehm-Stecher & Johnson, 2003; Kamatou & Viljoen, 2010; Simões et al., 2008). Os estudos realizados por van Zyl et al. (2006) e Kamatou e Viljoen (2010) mostraram que esse composto terpenico é um inibidor eficiente do crescimento de *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli* e *C. albicans*. Nesses estudos, concluiu-se que o nerolidol possui uma ação antibacteriana similar a do α -bisabolol, porém uma atividade antifúngica mais discreta. O nerolidol também possui atividade antioxidante similar à observada para o α -bisabolol, porém inferior à descrita para o camazuleno (Van Zyl et al., 2006). O nerolidol é capaz de interferir no desenvolvimento da malária pela inibição da biossíntese de glicoproteínas (Lopes et al., 1999). Ele inibiu o crescimento do *Plasmodium falciparum* com uma atividade ($\text{IC}_{50} = 0,20 \text{ mg L}^{-1}$) superior à atividade do α -bisabolol e da própria quinina (Van Zyl et al., 2006).

A concentração máxima já relatada para o germacreno D no óleo essencial da camomila alemã foi de 3,82% (Ayoughi et al., 2011). Seu aroma foi descrito como gorduroso, verde e amadeirado (El-Sayed, 2003). Não há informações disponíveis sobre seu limiar de odor. Entretanto, a avaliação do odor de um padrão desse composto, na mesma concentração na qual ele foi identificado em extratos de cloreto de metileno contendo a fração volátil da batata doce ($0,9 \mu\text{g kg}^{-1}$ de peso fresco), mostrou que ele era essencialmente inodoro nessa concentração (Wang & Kays, 2000). Ao germacreno D já foram associadas as seguintes

propriedades: atividade inseticida contra mosquitos e ação repelente contra afídeos e carrapatos (Noge & Becerra, 2009). Segundo Simões et al. (2008), esse hidrocarboneto sesquiterpênico também é capaz de sensibilizar bactérias patogênicas, aumentando sua suscetibilidade a agentes farmacológicos. Sua ação antibacteriana e, adicionalmente, sua atividade antifúngica foram indicadas também por Sahin et al. (2004) e Zarai et al. (2011).

Alguns dos principais compostos terpênicos discutidos anteriormente são utilizados como marcadores para classificar a camomila alemã em diferentes quimiotipos (Petronilho et al., 2011; Rubiolo et al., 2006). A composição dessa erva pode variar substancialmente em função do solo onde foi plantada, de seu histórico genético, das condições ambientais e das práticas agrícolas utilizadas em seu manejo (Mohammad et al., 2010; Szoke et al., 2004). O estabelecimento e ajuste precisos de certos parâmetros (por exemplo, a melhor data e local de plantio, a densidade de cultivo, a época de coleta e a disponibilidade hídrica) podem viabilizar a obtenção de um produto mais rico em determinados componentes bioativos que, dessa forma, teria mais valor e eficiência para o tratamento de patologias específicas (Mohammad et al., 2010; Petronilho et al., 2011). Raal et al. (2003) estudaram a composição dos óleos essenciais de amostras comerciais de camomila alemã de diferentes países da Europa. Os óleos da França, Bélgica e Estônia pertenciam ao quimiotipo do óxido de bisabolol A, enquanto o óleo originário da Inglaterra pertencia ao quimiotipo rico em óxido de bisabolol B e camazuleno. Já o óleo essencial da Hungria pertencia ao quimiotipo rico em α -bisabolol. Posteriormente, Rubiolo et al. (2006) estabeleceram seis quimiotipos de camomila alemã com base na composição de seus óleos essenciais: (1) tipo A – óxido de bisabolol A é o componente majoritário; (2) tipo B – o óxido de bisabolol B é o principal componente; (3) tipo C – α -bisabolol é o componente mais abundante; (4) tipo D – α -bisabolol e óxidos de bisabolol A e B estão presentes em quantidades equivalentes; (5) óxido de bisabolona A é o componente majoritário e (6) óleo essencial é verde ao invés de azulado, em função da pouca quantidade de matricina e, conseqüentemente, de camazuleno. Em outro estudo, 13 amostras comerciais de camomila alemã de diferentes países foram analisadas por pesquisadores da Estônia (Raal et al., 2012). Os óxidos de bisabolol A e B foram os compostos majoritários de doze dessas treze amostras. Na amostra dos Estados Unidos da América (EUA), entretanto, esses compostos foram detectados em quantidades bem menores (óxido de bisabolol B - 1,2% do óleo essencial; óxido de bisabolol A - < 0,05%). Nesse caso, o principal composto terpênico encontrado foi o cis-espiroéter (25,8% do óleo essencial). Em um estudo mais recente, Abi-Zaid et al. (2015) isolaram por extração em fase sólida e avaliaram a fração

volátil dos chás preparados com amostras comerciais de camomila da cidade do Rio de Janeiro. Os autores concluíram que essas amostras eram provavelmente do quimiotipo A.

Além dos compostos terpênicos discutidos acima, há vários outros na fração volátil da camomila alemã que estão presentes em concentrações bem menores (< 3,0% da composição de seu óleo essencial). Apesar disso, em alguns casos, a contribuição que esses compostos podem dar para o aroma global dessa matriz não deve ser negligenciada, visto que determinados compostos terpênicos minoritários apresentam baixos limiares de odor. Esse é o caso, por exemplo, do p-cimeno ($120 \mu\text{g L}^{-1}$ em água), mirceno ($13 - 15 \mu\text{g L}^{-1}$ em água), limoneno ($10 \mu\text{g L}^{-1}$ em água), linalol ($6 \mu\text{g L}^{-1}$ em água) e 1,8-cineol ($12 \mu\text{g L}^{-1}$ em água) (vide Tabela 1) (Boonbumrung et al., 2001; Leffingwell & Leffingwell, 1991; Fazzalari, 1978; Abi-Zaid et al., 2015). Alguns desses compostos também são bioativos e, dessa forma, têm potencial para contribuir com algumas das propriedades farmacológicas relacionadas à camomila alemã. Esse é o caso, por exemplo, do linalol que pode intensificar algumas das atividades biológicas associadas ao α -bisabolol, visto que já mostrou possuir efeitos antiinflamatório, anti-hiperalgésico e antinociceptivo em vários modelos animais (Vila et al., 2010). O 1,8-cineol (eucaliptol) possui ação antimicrobiana e antifúngica (Franco et al., 2005). Esse composto também apresenta ação antinflamatória associada à inibição do TNF- α e da IL-1 β (interleucina-1 β), podendo auxiliar no tratamento da asma, sinusite e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Juergens et al., 2004). Ele também foi apontado como um agente gastroprotetor em ratos que ingeriram etanol (Santos et al., 2001). Ao limoneno são atribuídas ações antimicrobiana e anticâncer (Miller et al., 2010; Júnior & Pastore, 2007). Já o mirceno parece funcionar como sedativo e miorelaxante (Heinzmann & de Barros, 2007). O p-cimeno é precursor do carvacrol, também indicado como um dos constituintes da fração volátil da camomila alemã (Ayoughy et al., 2011). Ao carvacrol atribui-se atividade bactericida que é potencializada por meio do sinergismo existente com o p-cimeno. Apesar do p-cimento ter baixa capacidade bactericida, ele age desestabilizando a membrana plasmática de alguns patógenos, deixando-os mais suscetíveis a ação do carvacrol (Silva, 2010, Mariano et al., 2019).

3.4. Hidrocarbonetos

Somente 7,66% dos compostos já identificados na fração volátil da camomila alemã podem ser classificados como pertencentes a esse grupo. A contribuição quantitativa desse grupo para o teor dos óleos essenciais dessa erva também é muito baixa. Em sua maioria,

esses hidrocarbonetos são compostos alifáticos acíclicos saturados não-ramificados (octano, nonano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, octadecano, nonadecano, eicosano, tricosano, tetracosano, pentacosano, hexacosano, heptacosano e nonacosano) ou ramificados (2-metil octano e 3-metil octano). Dois exemplares de hidrocarbonetos aromáticos (1,2,4-trimetil benzeno e estireno) também já foram detectados na fração volátil da camomila alemã (Orav et al., 2001, Abi-Zaid et al., 2015). Não foram encontradas na literatura informações sobre as propriedades sensoriais dos hidrocarbonetos. Em função de estarem presentes em baixíssimas concentrações nessa matriz e de provavelmente possuírem limiares de odor muito elevados, nenhum dos compostos desse grupo deve ser considerado de impacto para o aroma da camomila alemã. Também não há relatos na literatura científica sobre a contribuição desses compostos para as propriedades farmacológicas dessa erva.

3.5. Álcoois

Esse grupo é formado por 15 membros, representando 6,05% da diversidade de compostos voláteis já indentificados na camomila. No aspecto quantitativo, esse grupo também contribui muito pouco para a composição do óleo essencial dessa erva. Os principais representantes dessa classe funcional na fração volátil da camomila alemã são álcoois superiores alifáticos com mais de cinco átomos de carbono e saturados (n-octanol, 2-octanol, 3-octanol, 2-etil-hexanol, nonanol, decanol, 3-decanol, 4-metil-5-decanol, 1-dodecanol) ou insaturados (2-hexenol, 3-hexenol, 6-metil-5-hepten-2-ol e 1-octen-3-ol). Os álcoois benzílico e fenil-etílico são os únicos representantes aromáticos desse grupo (Pino et al., 2002; Abi-Zaid et al., 2015). Apesar das baixas concentrações, alguns desses álcoois têm potencial para contribuir para o aroma da camomila alemã em função dos reduzidos valores de limiar de odor que apresentam. Esse é o caso, por exemplo, do 1-octen-3-ol. Seu odor é descrito como semelhante a cogumelo (Garcia et al., 2012) e ele apresenta um valor de limiar de odor em água extremamente reduzido ($1 \mu\text{g L}^{-1}$) (Buttery et al., 1988). Os limiares de odor do octanol ($50 \mu\text{g L}^{-1}$ em água) e do nonanol ($110 - 130 \mu\text{g L}^{-1}$ em água) também podem ser considerados baixos (Buttery et al., 1988). Componentes do grupo dos álcoois também podem apresentar atividades biológicas interessantes. O álcool benzílico, por exemplo, funciona como um fluidificador que afeta a estrutura da bicamada lipídica das membranas celulares (Ebihara et al., 1979). Além disso, esse álcool apresenta atividade antioxidante (Politeo et al., 2007). Como a concentração desse componente é muito baixa na fração volátil da camomila alemã, sua contribuição para as propriedades farmacológicas dessa erva provavelmente está

associada a efeitos sinérgicos sobre outros componentes mais abundantes e biologicamente ativos. O odor desse álcool aromático é descrito como doce, tipo flor ou amêndoa amarga (Acree & Arn, 2004; Tao et al., 2008) e ele possui um elevado limiar de odor em água ($10.000 \mu\text{g L}^{-1}$) (Buttery et al., 1988), não devendo ser relevante para o aroma da camomila alemã.

3.6. Ácidos Orgânicos

Esse grupo é composto por 12 representantes, sendo um beta hidróxi ácido aromático, vulgarmente conhecido como ácido salicílico (ácido 2-hidróxi-benzóico), dois insaturados (ácidos linoléico e linolênico) e 9 ácidos graxos saturados (butanóico, hexanóico, octanóico, nonanóico, decanóico, undecanóico, dodecanóico, tetradecanóico e hexadecanóico). Os componentes desse grupo representam 4,84% da variedade de compostos já identificados nessa matriz.

O ácido salicílico (assim como o ácido acetilsalicílico e salicilatos de sódio) pode ser usado para aliviar dores de cabeça, artrites e processos inflamatórios (Fadeyi et al., 2004). Seu modo de ação parece estar associado à inibição da síntese de prostaglandinas e de derivados que causam a inflamação, dor, aumento de temperatura e doenças relacionadas (Moncada & Vane, 1979; Meade et al., 1993). O ácido linoleico é o principal ácido graxo poliinsaturado da família n-6 e é precursor do ácido araquidônico ($20:4n-6$) e de eicosanóides. Já o ácido linolênico corresponde à forma predominante dos ácidos graxos poliinsaturados da família n-3 e é precursor do ácido docosaexaenóico ($22:6n-3$). Esses ácidos e seus metabólitos possuem várias funções essenciais para o bom funcionamento do organismo, sendo considerados essenciais para a espécie humana (Goodhart & Shils, 1980, Catalá, 2010). O ácido linoleico e os ácidos tetradecanóico e hexadecanóico apresentam atividade bactericida e antifúngica contra *Candida albicans*, *Clostridium welchii* e *Staphylococcus aureus* (Bodoprost & Rosemeyer, 2007; Cañas-Rodríguez & Smith, 1966).

Normalmente, a influência desses ácidos para o aroma global da camomila alemã deve ser desprezível, visto que estão em concentrações muito baixas, além de apresentarem limiares de odor considerados elevados. Por exemplo, os limiares de odor em água dos ácidos butanóico, hexanóico e tetradecanóico são, respectivamente, $1.400 \mu\text{g L}^{-1}$, $1.840 \mu\text{g L}^{-1}$ e $10.000 \mu\text{g L}^{-1}$ (Boonbumrung et al., 2001). As notas odoríferas mais comumente associadas a esses ácidos graxos são suor, ranço e odor tipo queijo (Boonbumrung et al., 2001; Jiang et al., 2008; Comuzzo et al., 2006). O ácido decanóico (ácido cáprico) pode ser considerado uma

exceção dentro desse grupo, pois tem uma frequência de ocorrência em trabalhos sobre a fração volátil da camomila alemã bem superior aos demais membros (Orav et al., 2001; Orav et al., 2010; Raal et al., 2003; Raal et al., 2011; Raal et al., 2012; Sashidhara et al., 2006 e Tschiggerl & Bucar, 2012). Esse ácido e seus ésteres apresentam excelentes atividades antibacteriana e antifúngica (Kumar et al., 2011). A presença do ácido decanóico na camomila alemã já foi associada a uma concentração significativa de 5,1% da composição de seu óleo essencial (Orav et al., 2010). Como seu limiar de odor em água não é muito elevado ($130 \mu\text{g L}^{-1}$) (Boonbumrung et al., 2001), esse ácido graxo de aroma desagradável (Comuzzo et al., 2006) tem potencial para ser um composto *off-flavour* nessa matriz.

3.7. Aldeídos

Onze aldeídos (hexanal, octanal, nonanal, decanal, tridecanal, octadecanal, 5-metil-2-hexanal, 2,6-dimetil-5-heptanal, 2-hexenal, 2,4-decadienal e p-anisalaldeído) já foram indicados como pertencentes à fração volátil da camomila alemã, correspondendo a 4,44% da diversidade de compostos identificados até o momento nessa matriz.

O hexanal e o 2-hexenal possuem um efeito inibitório significativo contra microorganismos patogênicos comumente isolados de matérias-primas alimentares (*E. coli*, *S. enteritidis* e *L. monocytogenes*) (Lanciotti et al., 2003). O 2-hexenal também foi proposto como agente antimicrobiano contra *Salmonella spp.*, *Pseudeomonas aeruginosa* e novamente contra *E. coli*, sendo o principal agente desse tipo nos pseudofrutos de caju e no óleo de oliva (Kubo et al., 1996; Kubo & Fujita, 2001). Alguns estudos também mostram uma aplicação clinicamente útil para a classe dos aldeídos no tratamento de tumores devido à inibição da glutationa-S-transferase (Hayes & Wolf, 1990; Van Iersel et al., 1997). Além disso, Kubo et al. (1999) sugeriram o uso do 2-hexenal, em combinação com outros agentes antimicrobianos, na erradicação da *Helicobacter pylori* em pacientes com gastrite aguda.

Alguns desses aldeídos possuem limiares de odor em água bem reduzidos. Esse é o caso, por exemplo, dos seguintes aldeídos: hexanal (odor de grama oleosa ou grama cortada; limiar de odor = $4,5-10 \mu\text{g L}^{-1}$), 2-hexenal (odor de grama, frutal, tipo vegetal pungente, grama oleosa; limiar de odor = $10 \mu\text{g L}^{-1}$), octanal (odor gramíneo, tipo cítrico; limiar de odor = $1-30 \mu\text{g L}^{-1}$) e nonanal (odor gorduroso e cítrico; limiar de odor = $5,0 \mu\text{g L}^{-1}$) (Buttery et al., 1971; Du et al., 2010; Janeš et al., 2010; Mookdasanit et al., 2003; Tamura et al., 1999).

Com as informações disponibilizadas anteriormente, é possível inferir que alguns componentes desse grupo (aldeídos) apresentam importantes atividades biológicas e potencial para influenciar o aroma global dessa erva.

3.8. Cetonas

São nove as cetonas já identificadas na fração volátil da camomila alemã, representando 3,63% de todos os compostos identificados até o momento nessa matriz. Fazem parte desse grupo a 6-metil-5-hepten-2-ona, 2-heptanona, 3-octen-2-ona, 3,5-octadien-2-ona, 2,2,6-trimetilcicloexanona, 6,10,14-trimetil-2-pentadecanona, 3-dodecanona, 3-hidróxi-2-butanona e 1-hidróxi-propanona. A 2-heptanona possui limiar de odor em água de 140-3.000 $\mu\text{g L}^{-1}$ (Buttery et al., 1988) e aroma descrito como cítrico de toranja (*grapefruit*), limoneno, floral ou de queijo (Ba et al., 2010). Já a 2,2,6-trimetilcicloexanona tem seu aroma descrito como semelhante à hortelã e acetona (Ba et al., 2010) e um limiar de odor razoavelmente baixo (100 $\mu\text{g L}^{-1}$) (Takeoka et al., 1990). A 6-metil-5-hepten-2-ona também tem um limiar de odor em água baixo (50 $\mu\text{g L}^{-1}$) (Buttery et al., 1990). O aroma da 3-octen-2-ona foi caracterizado como de rosa, noz, inseto triturado, terroso, condimentado, doce e de fungo (Ba et al., 2010; Yang et al., 2008), porém não foi possível estabelecer seu limiar de odor. Nenhum efeito farmacológico importante sobre o organismo humano foi indicado pelos artigos consultados para as supracitadas cetonas.

3.9. Ésteres

Até o momento, 25 ésteres já foram relatados como componentes da fração volátil da camomila alemã, representando 10,08% do total compostos identificados nessa matriz. São eles: acetato de 3-metil-butila, acetato de hexenila, acetato de 3-hexenila, butanoato de metil-etila, butanoato de propila, butanoato de butila, butanoato de 2-metil butila, butanoato de 3-metil butila, 2-metilbutanoato de etila, 3-metilbutanoato de etila, 2-metilbutanoato de 2-metilbutila, 2-metilbutanoato de hexila, 3-metilbutanoato de hexila, 3-metilbutanoato de *cis*-3-hexenila, hexanoato de etila, octanoato de etila, decanoato de metila, decanoato de etila, hexadecanoato de etila, benzoato de benzila, éster dioctílico do ácido hexanodióico, éster metílico do ácido 2,8-decadieno-4,6-diinóico (éster de matricaria ou éster de camomila), linoleato de metila, linolenato de metila e palmitolactona (éster cíclico de um ácido hidróxi-hexadecanóico).

Com relação à atividade biológica desse grupo, podemos destacar o benzoato de benzila por sua ação acaricida (Kalpaklioglu et al., 1996). A sua utilização é indicada, principalmente, no tratamento da escabiose em seres humanos e cães, porém, o tratamento costuma ser mais eficaz quando outros produtos acaricidas são utilizados concomitantemente (Leone, 2007). Esse éster apresenta um leve aroma balsâmico doce e floral (Jirovetz et al., 2002).

Já com relação às propriedades sensoriais desses ésteres, é interessante mencionar que o 2-metilbutanoato de etila tem seu aroma descrito como frutal (Dragone et al., 2009) e apresenta um limiar de odor em água de $0,006 \mu\text{g L}^{-1}$ (Echeverría et al., 2004). O hexanoato de etila possui limiar de odor em água variando de $1-5 \mu\text{g L}^{-1}$ (Echeverría et al., 2004; Du et al., 2010) e seu aroma é de maçã, frutal, adocicado, tipo éster e anis (Dragone et al., 2009). O 2-metilbutanoato de hexila tem limiar de odor em água = $6 \mu\text{g L}^{-1}$ (Du et al., 2010; Echeverría et al., 2004). Outro éster cujo aroma também é associado à maçã é o acetato de 3-metil-butila. A ele também se atribui a nota odorífera de banana. Seu limiar de odor em água, entretanto, é mais elevado ($200 \mu\text{g L}^{-1}$) (Dragone et al., 2009), próximo ao apresentado pelo acetato de hexenila ($210 \mu\text{g L}^{-1}$) (Du et al., 2010). Como alguns dos ésteres mencionados apresentam limiares de odor extremamente reduzidos, conclui-se que eles têm potencial para influenciar de forma relevante o aroma da camomila alemã.

3.10. Miscelânea

Nesse grupo encontramos os seguintes compostos: 5-(1,1,5-trimetil-5-hexenil)-2-metilfurano, 2,5-diidro-2,5-dimetilfurano, furfural, safrol, cumarina, umbeliferona (7-hidróxi-cumarina), metil-umbeliferona (7-metóxi-cumarina), 4-metil-guaiacol, anetol e metil-isoeugenol. Esse conjunto de substâncias representa 4,03% da diversidade de compostos já identificados na camomila alemã.

Em função de seu baixo limiar de odor no ar ($1,4586 \text{ mg m}^{-3}$) (Ruth, 1986), o safrol se destaca como um composto de odor ativo no grupo miscelânea. Seu aroma pode ser descrito como aromático, anis, tipo sassafrás, vegetal e picante (Zarzo & Stanton, 2009). O 4-metil guaiacol e o anetol também podem ter importância para o aroma da camomila alemã. O 4-metil guaiacol apresenta baixo limiar de odor em água ($10 \mu\text{g L}^{-1}$) (Kennison et al., 2007) e seu aroma é descrito como apimentado, doce e com notas fenólicas (El-Sayed, 2003). O anetol tem um aroma doce, herbáceo e de anis (El-Sayed, 2003) e apresenta um limiar de odor em água de $73 \mu\text{g L}^{-1}$ (Zeller & Rychlik, 2006; Buttery et al., 1971). O metil-isoeugenol

possui aroma de fumaça e tipo cravo e um limiar de odor em água de $68 \mu\text{g L}^{-1}$ (Abi-Zaid et al., 2015). A 7-metóxi-cumarina, com seu aroma amadeirado, balsâmico e de caramelo, possui um limiar de odor de $9.500 \mu\text{g kg}^{-1}$ em celulose (Zeller & Rychlik, 2007; Chisholm et al., 2003).

No que diz respeito às ações farmacológicas do grupo miscelânea, podemos destacar a presença das cumarinas. Muitas cumarinas são reconhecidas como agentes antitumor, antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatórios e, principalmente, como anticoagulantes (Patonay et al., 1984; Raev et al., 1990; El-Faragy, 1991; Manolov & Danchev, 1995; Shaker, 1996; Pratibha & Shreeya, 1999; Nofal et al., 2000, El-Agrody et al., 2001; Emmanuel-Giota et al., 2001; Al-Haiza et al., 2005). Dentre as cumarinas encontradas na camomila alemã, a umbeliferona, por exemplo, possui atividade antiespasmódica, antibacteriana e antifúngica (Berry, 1995). Alguns pesquisadores da área indicam que doses excessivas de camomila alemã poderiam interferir em uma terapia anticoagulante, exatamente por conta da presença desses constituintes cumarínicos (Newall et al., 1996; Gardiner, 1999; Abi-Zaid et al., 2015). Ações antimicrobiana e antioxidante já foram atribuídas ao anetol. (Teixeira et al., 2013).

É possível concluir que alguns compostos do grupo miscelânea podem contribuir para o aroma da camomila alemã e para algumas de suas propriedades farmacológicas. Por conta da presença de certos compostos desse grupo, recomenda-se que alguns grupos populacionais tenham cautela no consumo desta erva.

4. Considerações Finais

A presente revisão indica quais devem ser os compostos voláteis mais importantes para o aroma global da camomila alemã. Além disso, com base nessa revisão, percebe-se que todas as atividades medicinais atribuídas à camomila alemã podem ser associadas a alguns dos compostos pertencentes à fração volátil dessa erva. Isso não significa que os componentes da fração não-volátil são menos importantes para as características medicinais da camomila alemã. A apigenina (1,3,4-triidróxi-flavona) e a quercitina (3,5,7,3'-4'-pentaidróxi-flavona), por exemplo, são compostos não-voláteis aos quais atribui-se diferentes efeitos terapêuticos: ação anti-inflamatória, antioxidante e sedativa (Tavano et al., 2009). Entretanto, fica óbvio que não devemos negligenciar de forma alguma a contribuição crucial dos componentes da fração volátil dessa erva para suas propriedades medicinais, visto que vários desses

componentes apresentam atividades farmacológicas intimamente associadas às propriedades medicinais descritas para a mesma.

A composição da fração volátil da camomila alemã pode variar substancialmente em função, por exemplo, das condições ambientais e das práticas agrícolas utilizadas em seu manejo (Mohammad et al., 2010; Szoke et al., 2004). Com isso, temos diferentes quimiotipos dessa erva, sendo que cada um deles deve ser mais eficiente para o tratamento de um conjunto específico de patologias. Portanto, estudar a fração volátil dessa erva e os fatores que interferem em sua composição é essencial para que possamos controlar e escolher melhor os produtos gerados a partir da mesma, fazendo um uso mais consciente desses produtos para o tratamento eficiente de certas patologias.

Esperamos que essa revisão motive os pesquisadores da área a realizarem estudos originais (empregando técnicas olfatométricas) que possam confirmar ou contradizer as informações disponibilizadas no presente trabalho sobre os compostos de odor ativo da camomila alemã.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ e UNIRIO.

Referências

Abi-Zaid, I.E., Riachi, L.G., De Maria, C.A.B., & Moreira, R.F.A. (2015). Investigation of the volatile fraction of chamomile (*Matricaria recutita* L.) infusions prepared from Brazilian commercial sachets. *International Food Research Journal*, 22 (5), 2133–2140.

Acree, T. & Arn, H. (2004) Flavornet and human odor space. Datu Inc., Cornell University, New York, USA. Retrieved December 6, 2019, from <http://www.flavornet.org/flavornet.html>.

Al-Haiza, M.A., Mostafa, M.S., & El-Kady, M.Y. (2005). Preparation of Some New Coumarin Derivatives with Biological Activity. *Scientific Journal of King Faisal University (Basic and Applied Sciences)*, 6 (1), 1426.

Alves, A.M.H., Gonçalves, J.C.R., Cruz, J.S., & Araújo, D.A.M. (2010). Evaluation of the sesquiterpene (–)- α -bisabolol as a novel peripheral nervous blocker. *Neuroscience Letters*, 472 (1), 11-15.

Amaral, W., Deschamps, C., Favaretto, N., Koeler, H.S., Sheer, A.P.3., Yamamoto, C., & Côcco, C.L. (2008). Desenvolvimento, rendimento e composição de óleo essencial de camomila [Chamomilarecutita (L.) Rauschert] sob adubação orgânica e mineral. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 10 (4), 1-8.

Aron De Miranda, H.A.; Gonçalves, J.C.R., Cruz, J.S., & Araújo, D.A.M. (2010). Evaluation of the sesquiterpene (–)- α -bisabolol as a novel peripheral nervous blocker. *Neuroscience Letters*, 472 (1), 11-15.

Ayoughi, F., Barzegar, M., Sahari, M.A., & NaghdibadI, H. (2011). Chemical Compositions of Essential Oils of *Artemisia dracunculus* L. and Endemic *Matricaria chamomilla* L. and an Evaluation of their Antioxidative Effects. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 13 (1), 79-88.

Ba, H.V., Hwang, I., Hwang, I., Jeong, D., & Toussef, A. (2010) *Principle of Meat Aroma Flavors and Future Prospect*. Rijeka, Croatia: Isin Akyar.

Berry, M. (1995). Herbal products. Part 6. Chamomiles. *Pharmaceutical Journal*, 254, 191-193.

Bezerra, S.B., Leal, L.K.A.M., Nogueira, N.A.P., & Campos, A.R. (2009). Bisabolol-induced gastroprotection against acute gastric lesions: role of prostaglandins, nitric oxide, and K⁺ ATP channels. *Journal Medical Food*. 12 (6), 1403–1406.

Bhaskaran, N.; Shukla, S.; Srivastava, J.K., & Gupta, S. (2010) Chamomile: an antiinflammatory agent inhibits inducible nitric oxid synthase expression by blocking RelA/p65 activity. *International Journal of Molecular Medicine*, 26 (6), 935-940.

Bhatia, S.P., McGinty, D.; Letizia, C.S., & Api, A.M. (2008). Fragrance material review on α -bisabolol. *Food Chemica lToxicology*, 46 (11), 572-576.

Blank, A.F., de Souza, E.M., Blank, M.F.A., de Paula, J.W.A., & Alves, P.B. (2007). Maria Bonita: cultivar de manjeriço tipo linalol. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 42 (12), 1811-1813.

Bodoprost, J., & Rosemeyer, H. (2007). Analysis of Phenacyl ester Derivatives of Fatty Acids from Human Skin Surface Sebum by Reversed-Phase HPLC: Chromatographic Mobility as a Function of Physico-Chemical Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 8 (11), 1111–1124.

Boonbumrung, S., Tamura, H., Mookdasanit, J., Nakamoto, H., Ishihara, M., Yoshizawa, T., & Varayanond, W. (2001) Characteristic Aroma Components of the Volatile Oil of Yellow Keaw Mango Fruits Determined by Limited Odor Unit Method. *Food Science Technology Research*, 7(3), 200-206.

BORSATO, A. V. (2006). Rendimento e composição química do óleo essencial de camomila submetida à secagem de camada fixa. (Tese de Doutorado). Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Borsato, A.V., Doni-Filho, L., Côcco, L.C., & Paglia E.C. (2007) Rendimento e composição química do óleo essencial da camomila [*Chamomilla recutita*(L.) Rauschert] submetida à secagem à 70°C. *Semina: Ciências Agrárias*, 28 (4), 635-644.

Borsato, A.V., Doni-Filho, L.; Côcco, L.C., & Paglia E.C. (2008) Rendimento e composição química do óleo essencial da camomila [*Chamomilla recutita*(L.) Rauschert] extraído por arraste de vapor d'água, em escala comercial. *Semina: Ciências Agrárias*, 29 (1), 129-136.

Braga, C.M. (2011). Histórico da utilização de plantas medicinais (Trabalho de conclusão de curso). Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brasil.

Braga, P.C., Dal Sasso, M., Fonti, E., & Culici, M. (2009) Antioxidant activity of bisabolol: inhibitory effects on chemiluminescence of human neutrophil bursts and cellfree systems. *Pharmacology*, 83 (2), 110-115.

Brasil. (2008). Política Nacional de Fitoterápicos e o Impacto nas Farmácias. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/palestras/cancer/politica_nacional_fititerapicos.pdf.

Braun, N.A., Meier, M., Schmaus, G., Holscher, B., & Pickenhagen, W. (2003). Enantioselectivity in Odor Perception: Synthesis and Olfactory Properties of Iso-- β -bisabolol. *New Natural Product. HelveticaChimical Acta*, 86(7), 2698-2708.

Brehn-stecher, B.F., & Jhonson, E. (2003). Sensitization of *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* to antibiotics by the sesquiterpenoids nerolidol, farnesol, bisabolol and Apritone. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 47(10), 3357-3360.

Buttery, R.G., Seifert, R.M., Guadagni, D.G. & Ling, L.C. (1971). Characterization of Additional Volatile Components of Tomato. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 19(3), 524-529.

Buttery, R.C., Black, D.R., Guadagni, D.G., Ling, L.C., Connolly, G. & Teranishi, R. (1974). California Bay Oil. I. Constituents, Odor Properties. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 22 (5), 773-777.

Buttery, R.G., Turnbaugh, J G. & Ling, L.C. (1988). Contributions of volatiles to rice aroma. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 36(5), 1006 – 1009.

Buttery, R.G., Teranishi, R., Ling, L.C & Turnbaugh, J.G J. (1990). Quantitative and sensory studies on tomato paste volatiles. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 38(1), 336-340.

Buttery, R.G. & Takeoka, G.R. (2013). Cooked Carrot Volatiles. AEDA and Odor Activity Comparisons Identification of Linden Ether as an Important Aroma Component. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 61(38), 9063–9066.

Cañas-Rodríguez, A. & Smith, H.W. (1966). The Identification of the Antimicrobial Factors of the Stomach Contents of Sucking Rabbits. *Biochemical Journal*, 100(1), 79–82.

Carneiro, F.B., Júnior, I.D., Lopes, P.Q. & Macêdo, R.O. (2010). Variação da quantidade de β -cariofileno em óleo essencial de *Plectranthusamboinicus* (Lour.) Spreng., Lamiaceae, sob diferentes condições de cultivo. *Revista Brasileira de Farmacognósia*, 20(4), 600-606.

Catalá, A. (2010). A synopsis of the process of lipid peroxidation since the discovery of the essential fatty acids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 399 (3), 318-323.

Cavaliere, E., Mariotto, S., De Prati, A.C., Gottardo, R., Leone, S., Berra, L.V., Lauro, G.M., Ciampa, A.R. & Suzuki, H. (2004). α - Bisabolol, a nontoxic natural compound, strongly induces apoptosis in glioma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 315(3), 589-594.

Cavaliere, E., Bergamini, C., Mariotto, S., Perbellini, L. & Darra, E. (2009). Involvement of microbial permeability transition pore opening in alpha-bisabolol induced apoptosis. *The FEBS Journal*, 276(1), 3990-4000.

Chagas, A.C.S., Passos, W.M., Prates, H.T., Leite, R.C., Furlong, J. & Fortes, I.C.P. (2002). Efeito acaricida de óleos essenciais e concentrados emulsionáveis de *Eucalyptusspp* em *Boophilusmicroplus*. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 39(5), 247-253.

Cheong, M.W., Liu, S.Q., Yeo, J., Chionh, H.K., Pramudya, K., Curran, P. & Yu, B. (2011). Identification of Aroma-Active Compounds in Malaysian Pomelo (*Citrus grandis* (L.) Osbeck) Peel by Gas Chromatography-Olfactometry. *Journal of Essential Oil Research*, 23(6), 34-42.

Chisholm, M.G., Wilson, M.A. & Gaskey, G.M. (2003). Characterization of aroma volatiles in key lime essential oils (*Citrus aurantifolia*Swingle). *Flavour and Fragrance Journal*, 18(3), 106-115.

Choi, H.S., Sawamura, M. & Kondo, Y. (2002) Characterization of the Key Aroma Compounds of *Citrus flaviculpus*Hort. ex Tanaka by Aroma Extraction Dilution Analysis. *Journal of Food Science*, 67(5), 1713 - 1718.

Cleff, M.B., Meinerz, A.R., Xavier, M., Schuch, L.F., Meireles, M.C.A., Rodrigues, M.R.A & Mello, J.R.B. (2010). In vitro activity of *Origanum vulgare* essential oil against *Candida* species. *Brazilian Journal Microbiology*, 41(1), 116-123.

Comuzzo, P., Tat, L., Tonizzo, A. & Battistutta, F.(2006). Yeast derivatives (extracts and autolysates) in winemaking: Release of volatile compounds and effects on wine aroma volatility. *Food Chemistry*, 99(2), 217–230.

Cornwell, P.A., Barry, B.W., Stoddart, C.P. & Bouwstra, J.A. (1994). Wide-angle X-ray diffraction of human stratum corneum: effects of hydration and terpene enhancer treatment., *Journal Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 46(12), 938-950.

Corrêa, J. (2009) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert: características, aplicação e curiosidade. *Revista Globo Rural*. Acesso em 17 de dezembro de 2019 em <http://www.revistagloborural.com.br/globorural>.

Cosentino, S., Tuberoso, C.I.G., Pisano, B., Satta, M., Mascia, V., Arzedi, E. & Palmas, F. (1999). *In-vitro* antimicrobial activity and chemical composition of Sardinian *Thymus* essential oils. *Letters in Applied Microbiology*, 29, 130–135.

Costa, M.D.A. & Doni Filho, L. (2002). Aspectos do Processo de Produção Agrícola na Cultura da Camomila [*Chamomillarecutita* (L.) Rauschert] no Município de Mandirituba, Paraná. *Visão Acadêmica*, 3(1), 49-56.

Costa, T.R., Fernandes, O.F.L., Santos, S.C., Oliveira, C.M.A., Lião, L.M., Ferri, P.H., Paula, J.R., Ferreira, H.D., Sales, B.H.N. & Silva, M.R.R. (2000). Antifungal activity of volatile constituents of *Eugenia dysenterica* leaf oil. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(2), 111-117.

Crotteau, C.A., Wrisght, S.T. & Eglash, A. (2006). Clinical inquiries: what is the best treatment for infants with colic? *Journal of Family Practice*, 55(7), 634-636.

D'Andrea, L. (2002). Variation of Morphology, Yield and Essential oil Components in common Chamomile (*Chamomillarecutita* (L.) Rauschert) Cultivars Grown in Southern Italy. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 9(4), 359-365.

Da Silva, J.T.A. (2004). Mining the essential oils of the Anthemideae. *African Journal of Biotechnology*, 3 (12), 706-720.

Das, M., Kumar, S., Mallavarapu, G.R., & Ramesh, S. (1999). Composition of the essential oil of the Flowers of Three Accessions of *Chamomillarecutita* (L.) Rausch. *Journal Essential Oil Research*, 11(5), 615-618.

Das, M., Govind, R., Archana, S., Gopal, R.M., Srinivasaiyer, R., Muni, R. & Sushil, K. Volatile constituents of different plant parts of *Chamomilla recutita* L. Rausch grown in the Indo-Gangetic plains. *Flavour and Fragrance Journal*, 17(1), 9–12.

Di Stasi, L.C., Oliveira, G.P., Carvalhaes, M.A., Queiroz-Junior, M., Tiena, O.S., Kakinamia, S.H., & Reis, M.S. (2002). Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. *Fitoterapia*, 73(1), 69–91.

Donalísio, M.G.R. (1985). Determinações preliminares do teor de óleo essencial em camomila cultivada no Brasil. *Bragantia*, 44(1), 407-410.

Dorman, H.J.D., & DEANS, S.G. (2000). Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal Application Microbiology*, 88(2), 308-316.

Dragone, G., Mussatto, S.I., Oliveira, J.M., & Teixeira, J.A. (2009) Characterisation of volatile compounds in an alcoholic beverage produced by whey fermentation. *Food Chemistry*, 112(4), 929–935.

Du, X., Finn, C.E., & Qian, M.C. (2010). Volatile composition and odour-activity value of thornless 'Black Diamond' and 'Marion' blackberries. *Food Chemistry*, 119(3), 1127-1134.

Ebihara, L., Hall, J.E., Mac Donald, R.C., Mcintosh, T.J., & Simon, S.A. (1979). Effect of benzyl alcohol on lipid bilayers a comparison of bilayer systems. *Biophysical Journal*, 28(2), 185-196.

Echeverría, G., Fuentes, T., Graell, J., Lara, I., & López, M.L. (2004). Aroma volatile compounds of 'Fuji' apples in relation to harvest date and cold storage technology. A comparison of two seasons. *Postharvest Biology and Technology*, 32(1), 29–44.

EL-Agrody, A.M., El-Latif, M.S.A., El-Hady, N.A., Fakery, A.H., & Bedair, A.H. (2001) Heteroaromatisation with 4-hydroxycoumarin part 2. *Molecules*, 6 (6), 519-527.

El-Farargy, A.F. (1991). Synthesis and some reactions of 8-terti-butyl-6-hydroxy-4-methylcoumarin. *Egyptian Journal Pharmaceutical Science*, 32(1), 625.

El-Sayed, A.M. (2003). The Pherobase: Database of Pheromones and Semiochemicals. Retrieved November 16, 2019, from <<http://www.pherobase.com>>.

Fadeyi, O.O., Obafemi, C.A., Adewunmi, C.O., & Iwalewa, E.O. (2004). Antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and cytotoxic effects of four derivatives of salicylic acid and anthranilic acid in mice and rats. *African Journal of Biotechnology*, 3 (8), 426-431.

Fahal, A.H. (2004). Mycetoma thorn on the flesh. Review article. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(1), 3-11.

Fanaro, G.B., Duarte, R.C., Araújo, M.M., Purgatto, E., & Villavicencio, A.L.C.H. (2011). Evaluation of γ -radiation on green tea odor volatiles. *Radiation Physics and Chemistry*, 80(1), 85–88.

Fazzalari, F.A. (1978). Compilation of Odor and Taste Threshold Data, Data Series DS 48 A, American Society for Testing and Materials (ASTM), Baltimore, EUA.

Filipowicz, N., Kamin'ski, M., Kurlenda, J., Asztemborska, M., & Ochocka, (2003) J.R. Antibacterial and Antifungal Activity of Juniper Berry Oil and its Selected Components. *Phytotherapy Research*, 17(3), 227-231.

Forster, H.B., Niklas, H., & Lutz, S. (1980). Antispasmodic effects of some medicinal plants. *Planta Medica*, 40(12), 309–319.

Franco, J., Nashima, T., & Boller, C. (2005). Composição química e atividade antimicrobiana *in vitro* do óleo essencial de *Eucalyptus cinerea* F. Mull. Ex Benth., Myrtaceae, extraído em diferentes intervalos de tempo. *Revista Brasileira de Farmacognósia*, 15(3), 191-194.

Franke, R., & Schilcher, K.H. (2005). Chamomile: Industrial Profiles. *Medicinal and Aromatic Plants*. 2(3), 253-263.

Ganzer, M., Schneider, P., & Stuppner, H. (2006). Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Science*, 78(8), 856-861.

Garcia, C.V., Quek, S.Y., Stevenson, R.J., & Winz, R.A. (2012). Characterisation of bound volatile compounds of a low flavour kiwifruit species: *Actinidia chinensis*. *Food Chemistry*, 134(2), 655–661.

Gardiner, P. (1999). Chamomile (*Matricaria recutita*, *Anthemis nobilis*); *Longwood Herbal Task Force*, Retrieved January 16, 2020, from <http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>.

Gomes-Carneiro, M.R., Dias, D.M.M., De-Oliveira, A.C.A.X., & Paumgarten, F.J.R. (2005). Evaluation of mutagenic and antimutagenic activities of α -bisabolol in the Salmonella/microsome assay. *Mutation Research*, 585(1-2), 105–112.

Goodhart, R.S., & Shils, M.E. (1980). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins. 134–138.

Gosztola, B., Németh, É., Sárosi, S.Z., Szabó, K., & Kozak, A. (2006). Comparative evaluation of chamomile (*Matricaria recutita* L.) populations from different origin. *International Journal of Horticultural Science*, 12(1), 91–95.

Grgesina, D., Mandic, M.L., Karusa, L., Klavec, T., & Bockinac, D. (1995). Chemical composition of different parts of *Matricaria chamomilla*. *Prehrambeno-tehnološki fakultet rev.*, 33(2-3), 111-113.

Hayes, J.D., & Wolf, C.R. (1990). Molecular mechanisms of drug resistance. *Journal Biochemical*, 272(2), 281-295.

Heinzmann, B.M., & De BARROS, F.M.C. (2007). Potencial das plantas nativas brasileiras para o desenvolvimento de fitomedicamentos tendo como exemplo *Lippia alba* (mill.) N.E brown (verbenaceae). *Revista Saúde*, 33(1), 43-48.

Hernandez-Ceruelos, A., Madrigal-Bujaidar, E., & De La Cruz, C. (2002). Inhibitory effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow. *Toxicology Letters*, 135(1-2), 103-110.

Issac, O. (1974). Pharmacological investigations with compounds of chamomile. The pharmacology of (-) α -bisabolol and bisabolol oxides. *Planta Medica*, 35(1), 118-124.

Janeš, D., Prosen, H., Kreft, I., & KREFT, S. (2010). Aroma Compounds in Buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) Groats, Flour, Bran, and Husk. *Cereal Chemistry*, 87(2), 141–143.

Jiang, J.J., Zeng, Q.X., & Zhu, Z.W. (2008). Analysis of Volatile Compounds in Traditional Chinese Fish Sauce (Yu Lu). *Food Bioprocess Technology*, 4, 266-271. doi 10.1007/s11947-008-0173-8.

Jirovetz, L., Buchbauer, G., Ngassoum, M.B., & Geissler, M. (2002). Aroma compound analysis of *Piper nigrum* and *Piper guineense* essential oils from Cameroon using solid-phase microextraction–gas chromatography, solid-phase microextraction–gas chromatography–mass spectrometry and olfactometry. *Journal of Chromatography A*, 976(1-2), 265–275.

Jirovetz, L., Bail, S., Buchbauer, G., Denkova, Z., Slavchev, A., Stoyanova, A., Schmidt, E., & Geissler, M. (2006). Antimicrobial testings, gas chromatographic analysis and olfactory

evaluation of an essential oil of hop cones (*Humulus lupulus* L.) from Bavaria and some of its main compounds. *Scientia Pharmaceutica*, 74, 189-201.

Juergens, U.R., Engelen, T., Racke, K., Stober, M., Gillissen, A. & Vetter, H. (2004). Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 17(5), 281–287.

Júnior, M.R.M., & Pastore, G.M. (2007). Biotransformação de limoneno: uma revisão das principais rotas metabólicas. *Química Nova*, 30(2), 382-387.

Júnior, V.F.V., & Pinto, A.C. (2002). O gênero *Copaifera* L. *Química Nova*, 25(2), .273-286.

Kalpaklioglu, A.F., Ferizli, A.G., Misirligil, Z., Demirel, Y.S., & Gurbiiz, L. (1996). The effectiveness of benzyl benzoate and different chemicals as acaricides. *Allergy*, 51(3), 164-170.

Kamatou, G.P.P., & Viljoen, A.M. (2010). A Review of the Application and Pharmacological Properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-Rich Oils. *Journal of the American Chemists` Society*, 87(1), 1-7.

Kennison, K.R., Wilkinson, K.L., Williams, H.G., Smith, J.H., & Gibberd, M.R. (2007). Smoke-derived Taint in Wine: Effect of Postharvest Smoke Exposure of Grapes on the Chemical Composition and Sensory Characteristics of Wine. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 55(26), 10897-10901.

Kim, T.H., Thuy, N.T., Shin, J.H., Baek, H.H., & Lee, H.J. (2000) Aroma-Active Compounds of Miniature Beefsteakplant (*Mosladianthera Maxim.*). *Journal Agriculture Food Chemistry*, 48(7), 2877-2881.

Kintzios, S., & Michaelakis, A. (1999). Induction of somatic embryogenesis and in vitro flowering from inflorescences of chamomile (*Chamomilla recutita* L.). *Plant Cell Reports*, 18, 684–690.

Kroll, U., & Cordes, C. (2006). Pharmaceutical prerequisites for a multi-target therapy. *Phytomedicine*, 13(1), 12–19.

Kubo, A., Lunde, C., & Kubo, I. (1996). Indole and (*E*)-2-hexenal, phytochemical potentiators of polymyxins against *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 40(6), 1438-1441.

Kubo, I., & FUJITA, K. (2001). Naturally occurring anti-Salmonella agents. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 49(12), 5750-5754.

Kubo, J., Lee, J.R., & Kubo, I. (1999). Anti-*Helicobacter pylori* agents from the cashew apple. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 47(2), 533-537.

Kumar, A., Singh, S., Jain, S., & Kumar, P. (2011). Synthesis, antimicrobial evaluation, qsar and in silico admet studies of decanoic acid derivatives. *Acta Polonia e Pharmaceutica Drug Research*, 68(2), 191-204.

Lanciotti, R., Belletti, N., Patrignani, F., Gianotti, A., Gardini, F., & GUERZONI, M.E. (2003). Application of Hexanal, (*E*)-2-Hexenal, and Hexyl Acetate To Improve the Safety of Fresh-Sliced Apples. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 51(10), 2958-2963.

Leffingwell, J.C., & Leffingwell, D. (1991). Gras flavor Chemicals-Detection Threshold. *Perfumer e Flavour*, 16(1), 2-19.

Leite, A.M., Lima, E.O., Souza, E.L., Diniz, M.F.F.M., Trajano, V.N., & Medeiros, I.A. (2007). Inhibitory effect of b-pinene, a-pinene and eugenol on the growth of potential infectious endocarditis causing Gram-positive bacteria. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(1), 121-126.

Leite, G.O., Leite, L.H.I., Sampaio, R.S., Araruna, M.K.A., Menezes, I.R.A., Costa, J.G.M., & Campos, A.R. (2011). (-)- α -Bisabololattenuates visceral nociception and inflammation in mice. *Fitoterapia*, 82(2), 208-211.

Leone, P.A. (2007). Scabies and Pediculosis Pubis: An Update of Treatment Regimens and General Review. *Clinical Infectious Diseases*, 44(3), 153-159.

Lima, L.L., Polizelli, M., Miranda, T.L., De; Araújo, I.M.D.E., & Pinto, D.S. (2013). Prática da fitoterapia a partir do conhecimento popular em três comunidades do Valentina João Pessoa – Paraíba. *Revista Ciências da Saúde*, 11(3), 20-31.

Limberger, R.P., Sobral, M., & Henriques, A.T. (2004). Óleos voláteis de espécies de *Myrcianativas* do rio grande do sul. *Química Nova*, 27(6), 916-919.

Lopes, D.C., Fraga, S.R., & Rezende, C.M. (1999). Principais substâncias responsáveis pelo aroma de mangas comerciais brasileiras identificadas por cromatografia gasosa de alta resolução/olfatometria/espectrometria de massas. *Química Nova*, 22(1), 31-36.

Lucca, P.S.R., Eckert, R.G., Smanhotto, V., Kuhn, L.M., & Minanti, L.R. (2010). Avaliação farmacognóstica e microbiológica da droga vegetal camomila (*Chamomillarecutita* L.) comercializada como alimento em Cascavel, Paraná. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 12(2), 153-156.

Machado, C.C.B., & Bastos, D.H.M. (2007). Determinação do perfil de compostos voláteis e avaliação do sabor e aroma de bebidas produzidas a partir da erva-mate (*Ilexparaguaiensis*). *Química Nova*, 30(3), 513-518.

Maciel, M.A.M, Pinto, A.C., & Júnior, F.V.F. (2002). Plantas Mediciniais: a necessidade de estudos Multidisciplinares. *Química Nova*, 25(3), 429-438.

Manolov, I., & Danchev, N.D. (1995). Synthesis, toxicological and pharmacological assessment of some 4-hydroxycoumarin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30(6), 531-536.

Mariano, X.M., Souza, W.F.M., Rocha, C.B., & Moreira, R.F.A. (2019). Bioactive volatile fraction of Chilean boldo (*Peumus boldus* Molina) – an overview. *The Journal of Essential Oil Research*, 31(6), 474-486.

Matos, J.A., Machado, M.I.L., Alencar, J.W., & Craveiro, A.A. (1993). Constituents of Brazilian chamomile oil. *Journal of Essential Oil Research*, 5(3), 337-339.

Mckay, D.L., & Blumberg, J.B. (2006). A review of the bioactive and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research*, 20(7), 519–530.

Meade, E.A., Smith, W.L., & Dewitt, D.L. (1993). Differential inhibition of prostaglandin endoperoxidase synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Biological Chemistry*, 268, 6610-6614.

Miller, J.A., Thompson, A., Hakim, I.A., Chow, H.H.S., & Thomson, C.A. (2010). d-Limonene: a bioactive food component from citrus and evidence for a potential role in breast cancer prevention and treatment. *Oncology Review*, 5, 31–42.

Emmanuel-Giota, A.A., Fylaktakidou, K.C., Hadjipavlou-Litina, D.J., Litinas, K.E., & Nicolaidis, D.N. (2001). Synthesis and biological evaluation of several 3-(coumarin-4-yl)tetrahydroisoxazole and 3-(coumarin-4-yl)dihydropyrazole derivatives. *Journal Heterocyclic Chemical*, 38(3), 717-722.

Mohammad, R., Hamida, S., Adams, A.N., Norbert, K., & Patrick, V.D. (2010). Effects of planting date and seedling age on agro-morphological characteristics, essential oil content and composition of German chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) grown in Belgium. *Industrial Crops and Products Journal*, 31(1), 145–152.

Moncada, S., & Vane, J.R. (1979). Mode of action of aspirin-like drugs. *Journal of Advances in Internal Medicine*, 24, 1-22.

Mookdasanit, J., Tamura, H., Yoshizawa, T., Tokunaga, T., & Nakanishi, K. (2003). Trace Volatile Components in Essential Oil of *Citrus sudachi* by Means of Modified Solvent Extraction Method, *Food Science Technology Research*, 9(1), 54–61.

Morgenthaler, J.M., & Spitzner, D. (2004). Ring-closing olefin metathesis reactions; synthesis of iso- β -bisabolol. *Tetrahedron Letters*, 45(6), 1171-1172.

Neuhaus-Carlisle, K., Vierling, W., & Wagner, H. (1997). Screening of plant extracts and plant constituents for calcium-channel blocking activity. *Phytomedicine*, 4(1), 67-69.

Newall, C.A., Anderson, L.A., & Phillipson, J.D. (1996). *Herbal medicines: a guide for health-care professionals*. London, England: The Pharmaceutical Press.

Nofal, Z.M., El-Zahar, M., & El-Karim, S.A. (2000). Novel coumarin derivatives with expected biological activity. *Molecules*, 5(2), 99-113.

Noge, K., & Becerra, J.X. (2009). Germacrene D, A Common Sesquiterpene in the Genus *Bursera* (Burseraceae). *Molecules Journal*, 14, 5289-5297. doi:10.3390/molecules14125289.

Nogueira, M.A., & Mineto, A. (2005). Controle de qualidade de chás de camomila (*Matricaria recutita* L.) comercializados na cidade de Cascavel e regiões. *Revista Varia Scientia*, 4(8), 113-120.

Ogata, I., Kawanai, T., Hashimoto, E., Nishimura, Y., Oyama, Y. & Seo, H. (2010). Bisabololoxide A, one of the main constituents in German chamomile extract, induces apoptosis in rat thymocytes. *Archive Toxicology*, 84, 45-52.

Oliveira, R. (2009). Paraná mantém liderança na produção de camomila. *Paraná Online*. Retrieved February 6, 2020, from <http://www.parana-online.com.br>

Orav, A., Kailas, T., & Ivask, K. (2001). Volatile Constituents of *Matricaria recutita* L. from Estônia. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*, 50(1), 39-41.

Orav, A., Raal, A., & Arak, E. (2010). Content and composition of the essential oil of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert from some European countries. *Natural Product Research*, 24(1), 48-55.

Papazoglou, V., Anastassaki, T., Costas, D., & Loukis, A. (1998). Composition of the Essential Oils of Wild *Chamomilla recutita* (L.) Rausch. Grown in Greece. *Journal Essential Oil Research*, 10(6), 635-636.

Patonay, T., Litkei, G.Y., Bogнар, R., Erdei, J., & Misztic, (1984). C. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4- hydroxy-coumarin derivatives, Analogues of Novobiocin. *Pharmazie*, 39(2), 86-91.

Pereira, A.S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em: 22 Abril 2020.

Petronilho, S.L. (2008). Caracterização da fracção sesquiterpénica de populações de camomila (*Matricaria recutita* L.) (Dissertação de Mestrado). Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal.

Petronilho, S., Maraschin, M., Delgadillo, I., Coimbra, M.A., & Rocha, S.M. (2011). Sesquiterpenic composition of the inflorescences of Brazilian chamomile (*Matricaria recutita* L.): Impact of the agricultural practices. *Industrial Crops and Products*, 34(3), 1482– 1490.

Petronilho, S., Maraschin, M., Coimbra M.A., & Rocha, S.M. (2012) *In vitro* and *in vivo* studies of natural products: a challenge for their valuation. The case study of chamomile (*Matricaria recutita* L.), *Industrial Crops and products*, 40, 1 –12.

Pino, J.A., Bayat, F., Marbot, R., & Agüero, J. (2002). Essential Oil of Chamomille (*Matricaria recutita* L.) Rausch. From Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 14(6), 407-408.

Pirzad, A., Alyari, H., Zehtab-Salmasi, S. & Mohammadi, A. (2006). Essential Oil Content and composition of German Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) at different irrigation regimes. *Journal of Agronomy*, 5(3), 451-455.

Politeo, O., Juki, M., & Milo, M. (2007). Chemical Composition and Antioxidant Activity of Free Volatile Aglycones from Laurel (*Laurus nobilis* L.) Compared to Its Essential Oil, *Croatia Chemica Acta*, 80(1), 121-126.

Pontes, R.M.F., Monteiro, P.S., & Rodrigues, M.C.S. (2006). O uso da fitoterapia no cuidado de crianças atendidas em um centro de saúde do Distrito Federal. *Comunicação em Ciências da Saúde*, 17(12), 129-139.

Pratibha, S., & Shreeya, P. (1999). Synthesis, Characterization and antimicrobial studies of some novel 3-aryloxy-7-hydroxy-4-methyl-coumarin. *Indian Journal Chemistry*, 38B(9), 1139-1142.

Presibella, M.M., Villas-Bôas, L.B., Belletti, K.M.S., Santos, C.A.M., & Weffort-Santos, A.M. (2006). Comparison of chemical constituents of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert essential oil and its anti-chemotactic activity. *Brazil Archives Biological Technology*, 49(5), 717-724.

Raal, A., Arak, E., Orav, A., & Ivask, K. (2003). Comparación de aceites esenciales de *Matricaria recutita* L. de origen diverso. *Ars Pharmaceutica*, 44(2), 159-165.

Raal, A., Orav, A., Pussa, T., Valner, C., Malmist, B., & Arak, E. (2012). Content of essential oil, terpenoids and polyphenols in commercial chamomile (*Chamomilla recutita* L. Rauschert) teas from different countries. *Food Chemistry*, 131(2), 632-638.

Raev, L., Voinov, E., Ivanov, I., & Popov, D. (1990). Antitumor activity of some coumarin derivatives. *Pharmazie*, 45, 696.

Rahimia, E., Pradob, J.M., Zahedic, G., & MEIRELES, M.A.A., (2011). Chamomile extraction with supercritical carbon dioxide: mathematical modeling and optimization. *Journal Supercritical Fluids*, 56(1), 80-88.

Rekka, E.A., Kourounakis, A.P., & Kourounakis, P.N. (1996). Investigation of the effect of chamazulene on lipid peroxidation and free radical process. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 92(3), 361-364.

Ritter, M.R., Sobierajski, G.R., Schenkel, E.P., & Mentz, L.A. (2002). Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognósia*, 12(2), 51-62.

Rocha, N.F.M., Venâncio, E.T., Moura, B.A., Silva, M.I.G., Neto, M.R.A., Riosa, E.R.V., Sousa, D.P., Vasconcelos, S.M.M., Fonteles, M.M.F., & Sousa, F.C.F. (2010).

Gastroprotection of (-)-alpha-bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 24(1), 63–71.

Rocha, N.F.M., Rios, E.R.V., Carvalho, A.M.R., Cerqueira, G.S., Lopes, A.A., Dias, M.L., De Sousa, D.P., & De Sousa, F.C.F. (2011). Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of (-)- α -bisabolol in rodents, Naunyn-Schmiedeberg's *Arch Pharmacology*, 384, 525–533.

Rubiolo, P., Belliardo, F., Cordeiro, C., Liberto, E., Sgorbini, B., & Bicchi, C. (2006). Headspace–Solid-phase Microextraction Fast GC in Combination with Principal Component Analysis as a Tool to Classify Different Chemotypes of chamomile flower-heads (*Matricaria recutita* L.). *Phytochemical Analysis*, 17(4), 217–225.

Ruth, J.H. (1986). Odor Thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 47(3), 142–151.

Safayhi, H., Sabiera, J., Sailer, E.R., & Ammon, H.P. (1994). Chamazulene: an antioxidant type inhibitor of leukotriene B₄ formation. *Planta Medica*, 60(5), 410–413.

Sahin, F., Gulluc, M., Daferera, D., Sokmen, A., Sokmen, M., Polissiou, M., Agar, G., & OZER, H. (2004). Biological activities of the essential oils and methanol extract of *Origanum vulgare* ssp. *vulgare* in the eastern Anatolia region of Turkey. *Food Control*, 15(7), 549–557.

Salamon, I. (1994). Changes in quantitative-qualitative composition of chamomile essential oil during the three harvests of a year. *Herba Polonica*, 11(1-2), 17–25.

Salamon, I. (1992). Production of Chamomile, *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, in Slovakia. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 1(1-2), 37–45.

Santos, F.A. & Rao, V.S.N. (2001). 1,8-Cineol, a Food Flavoring Agent, Prevents Ethanol-Induced Gastric Injury in Rats. *Digestive Diseases and Sciences*, 46(2), 331–337.

Santos, L.M., Sens, R.C.V., Dias, J.F.G., Borsato, A.V., & Miguel, O.G., Miguel, M.D. (2011). Contribuição ao Estudo Alelopático de Água Recuperada de [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert]. *Visão Acadêmica*, 12(1), 18–25.

Sandasi, M.G.P.P., & Kamatou, A.M.V. (2012). An untargeted metabolomic approach in the chemotaxonomic assessment of two *Salvia* spices as a potential source of α -bisabolol. *Phytochemistry*, 84, 94-101.

Sashidhara, K-V., Verma, R.S. & Ram, P. (2006). Essential oil composition of *Matricaria recutita* L. from the lower region of the Himalayas. *Flavour and Fragrance Journal*, 21(2), 274-276.

Shaker, R.M. (1996). Synthesis and reactions of some new 4H-pyrano[3,2-c]benzopyran-5-one derivatives and their potential biological activities. *Pharmazie*, 51(3), 148-151.

Shimin W.U., Ulrich K., Holger, Z., & Berger, R.G. (2005). Volatile compounds from the fruiting bodies of beefsteak fungus *Fistulina hepatica* (Schaeffer: Fr.) Fr. *Food Chemistry*, 92(2), 221–226.

Sibanda, S., Chigwada, G., Poole, M., Gwebu, E.T., Noletto, J.A., Schimidt, J.M., Rea, A.I., & Satzer, W.N. (2004). Composition and bioactivity of the leaf essential oil of *Heteropyxis dehniae* from Zimbabwe. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(1), 107–111.

Silva, L.D. (2010). Ação Antiespasmódica do Trans-Cariofileno e o Bloqueio de Canais para Ca^{2+} em Músculo Liso Traqueal de Rato. (Dissertação de Mestrado). Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Silva, M.G., Oliveira, S.F., Quintans-Junior, L.J., Oliveira, T.M.L., & Diniz, M.F.F.M. (2005). Investigação do Efeito Analgésico Central e Antiinflamatório de *Conoclinio psisprasiifolia* (DC) R.M. King & H. Robinson em Roedores. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 24(4)533-537.

-Simões, M., Rocha, S., Coimbra, M.A., & Vieira, M.J. (2008). Enhancement of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* antibiotic susceptibility using sesquiterpenoids. *Medicinal Chemical*, 4(6), 616–623.

Soares, S.D.G., Oliveira, C.B.G., Leal, C., Drumond, M.R.S., & Padilha, W.W.N. (2006). Susceptibilidade *in vitro* de bactérias bucais a tinturas fitoterápicas. *Revista Odonto Ciência*, 21(53).

Srivastava, J.K., Pandey, M., & Gupta, S. (2009). Chamomile, a novel and selective Cox-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Science*, 85(19-20), 663–669.

Stojković, D., Soković, M., Glamočlija, J., Džamić, A., Ristić, M., Fahal, A., Khalid, S., Djuić, I., & Petrović, S. (2008). Susceptibility of three clinical isolates of *Actinomoduramaduraeto* α -pinene, the bioactive agent of *Pinuspinaster* turpentine oil. *Archives of Biological Science*, 60(4), 697-701.

SzelenyiI, I., Isaac, O., & Thiemer, K. (1979). Pharmacological experiments with compounds of chamomile. III. Experimental studies of the ulcerprotective effect of chamomile. *Planta Medica*, 35, 218–227.

Szoke, E., Máday, E., Tyihák, E., & Kuzovkina, I.N., & Lemberkovics, E. (2004). New terpenoids in cultivated and wild chamomile (*in vivo* and *in vitro*). *Journal of Chromatography B*, 800(1-2), 231–238.

Tabanca, N., Kirimer, N., Demirci, B., Demirci, F., & BASER, K.H.C. (2001). Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils of *Micromeria cristata* subsp. *phrygia* and the Enantiomeric Distribution of Borneol. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 49(9), 4300-4303.

Takeoka, G.R., Flath, R.A., Mon, T.R. (1990). TERANISHI R. & GUENTERT, M. Volatile constituents of apricot (*Prunusarmeniaca*). *Journal Agriculture Food Chemistry*, 38(2), 471 - 477.

Tamura, H., Padrayuttawat, A., & Tokunaga, T. (1999). Seasonal change of volatile compounds of *Citrus sudachi* during maturation. *Food Science Technology Research*, 5(2), 156–160.

Tao, Y., LI, H., Wang, H., & Zhang, L. (2008). Volatile compounds of young Cabernet Sauvignon red wine from Changli County (China). *Journal of Food Composition and Analysis*, 21(8), 689 – 694.

Tavano, E.C.R., Tavares, E.R., Takaki, M. & Lima, G.P.P. (2009). Conteúdos de compostos fenólicos e flavonóides em plantas de camomila (*Matricaria recutita* L. Asteraceae) cultivadas *in vivo* e *in vitro*. *Naturalia*, 32(1), 67-77.

Teixeira, E.N.M., Silva, J.H.V., Costa, F.G.P., Silva, C.T., Goulart, C.C., & Melo, T.S. (2013). Óleo essencial de erva-doce na ração de frangos de corte alojados em cama nova e reciclada. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 65(3), .874-884.

The Good Scents Company (tgsc) (1980). *The Good Scents Company Information System: providing information for the flavor, fragrance, food and cosmetic industries*. Retrieved January 20, 2020, from <http://www.thegoodscentscompany.com/>.

Torrado, S., Agis, A., Jiménez, M.E. & Cadorniga, R. (1995). Effect of dissolution profile and (-)-alpha-bisabolol on the gastrotoxicity of acetylsalicylic acid. *Pharmazie*, 50(2), 141–143.

TschiggerL, C., & Bucar, F. (2012). Guaianolides and Volatile Compounds in Chamomile Tea. *Plant Foods Human Nutrition*, 67, 129–135.

Tubaro, A., Zilli, C., Redaelli, C., & Della-Loggia, R. (1984). Evaluation of antiinflammatory activity of a chamomile extract after topical application. *Planta Medica*, 50, 359, 1984.

Van-Iersel, M.L.P.S., Ploemen, J.P.H.T.M., Lo Bello, M., Federici, G., & Van Bladeren, P.J. (1997). Interaction of R,â-unsaturated aldehydes and ketones with human glutathione S-(E)ferase P1-1. *Chemico-Biological Interactions*, 108, 67-78.

Van Zyl, R.L., Seatlholo, S.T., Van Vuuren, S.F., & Viljoen, A.M. (2006). The biologicalactivities of 20 nature identical essential oil constituents. *Journal of Essential Oil Research*, 18(1), 129–133.

Vila R., Santana, A.I., Pérez-Rosés, R., Valderrama A., Castelli M.V., Mendonça S., Zacchino S., Gupta M.P. & Cañigueral S. (2010). Composition and biological activity of the essential oil from leaves of *Pliniacerrocampaensis*, a new source of α -bisabolol. *Bioresource Technology*, 101(7), 510 – 2514.

Vuorela, H., Holm, Y., & Hiltunen, R. (1990). Extraction of the Volatile Oil in Xhamomile Flowerheads Using Supercritical Carbon Dioxide. *Flavour and Fragrance Journal*, 5(2), 81-84.

Waleczek, K.J., Marques, C.H.M., Hempel, B., & Schmidt, P.C. (2003). Phase solubility studies of pure (2)-a-bisabolol and camomile essential oil with b-cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 55, 247–251.

Wang, X.L., Zhao, H.J., Ding, H., Cunningham, C., Coad, J.E., Flynn, D.C., Reed, E., & Li, Q.Q. (2005). Antitumor effect of *b*-elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 881–893.

Wang, Y., & Kays, S.J. (2000). Contribution of Volatile Compounds to the Characteristic Aroma of Baked ‘Jewel’ Sweetpotatoes. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, 125(5), 638–643.

Wehba, C., Fernandes, F., & Oppi, E.C. (2013). Aplicação de pomada a base de extrato de camomila como coadjuvante na redução de sintomatologia dolorosa das lesões ulceradas de mucosa oral. *Revista Brasileira de Medicina*, 8(1), 129-132.

Yang, S.D., Lee, K.S., Jeong, O.Y., Kee-Jong K., & Kays, S.J. (2008). Characterization of Volatile Aroma Compounds in Cooked Black Rice. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 56(1), 235–240.

Yarosh, D.B., Galvin, J.W., Nay, S.L., Pena, A.V., Canning, M.T., & Brown, D.A. (2006). Antiinflammatory activity in skin by biomimetic of *Evodiarutaecarpa* extract from traditional Chinese medicine. *Journal Dermatology Science*, 42(1), 13–21.

Zarai, Z., Kadri, A., Chobba, I.B., Mansour, R.B., Bekir, A., Mejdoub, H., & Gharsallah, N. (2011). The in-vitro evaluation of antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of *Marrubium vulgare* L. essential oil grown in Tunisia. *Lipids in Health and Disease*, 10(161), 2-8.

Zarzo, M., & Stanton, D.T. Understanding the underlying dimensions in perfumers' odor perception space as a basis for developing meaningful odor maps. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 71(2), 225-247.

Zeller, A., & Rychlik, M. (2006). Character Impact Odorants of Fennel Fruits and Fennel Tea. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 54(10), 3686-3692.

Zeller, A., & Rychlik, M. (2007) Impact of estragole and other odorants on the flavour of anise and tarragon. *Flavour and Fragrance Journal* , 22(2), 105–113.

Zellner, B.D., Amorim, A.C.L., De Miranda, A.L.P., Alves, R.J.V., Barbosa, J.P., Da Costa, G.L., & Rezende, C.M. (2009). Screening of the Odour-Activity and Bioactivity of the Essential Oils of Leaves and Flowers of *Hyptis Passerina* Mart. from the Brazilian Cerrado. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20(2), 322-332.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Iara Elizabeth Abi-Zaid Teixeira – 30%

Thaís Santos Marques – 20%

Cristiane Barbosa Rocha – 20%

Ricardo Felipe Alves Moreira – 30%