

CÓDIGO MONOGRÁFICO	NOME
O24	OCIMUM GRATISSIMUM

Informações Comuns a Todos os Derivados Vegetais da Espécie

1. IDENTIFICAÇÃO DA ESPÉCIE VEGETAL

1.1. Nome científico: *Ocimum gratissimum*

1.2. Sinonímias: *Ocimum guineense* schumach; *Ocimum suave* wills; *Ocimum urticifolium* roth; *Ocimum viride* willd

1.3. Nome comum: Alfavaca

1.4. Classificação taxonômica:

1.4.1. Reino: *Plantae*

1.4.2. Divisão: *Magnoliophyta*

1.4.3. Classe: *Magnoliopsida*

1.4.4. Ordem: *Lamiales*

1.4.5. Família: *Lamiaceae*

1.4.6. Gênero: *Ocimum*

1.4.7. Espécie: *Ocimum gratissimum* L.

1.5. Substâncias presentes na planta de interesse toxicológico:

O nome alfavaca caracteriza várias plantas do mesmo gênero, muito semelhantes entre si. Porém esta é facilmente reconhecida pelo aroma que lembra o cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllata* Thumb). Possui as flores e frutículos dispostos em numerosas inflorescências eretas típicas do gênero.¹

Os extratos apresentaram testes positivos para esteroides, terpenoides, glicosídeos cardíacos, alcaloides, saponinas, taninos e flavonoides. Triagem fitoquímica preliminar do extrato alcoólico e frações mostraram a presença de flavonoides, esteroides, terpenoides, taninos e compostos fenólicos. Foram quantificados os constituintes presentes no óleo essencial: timol (32,6-47,0%), p-cimeno (9,30-16,2%), g-terpineno (5,84%), β-cariofileno (4,49%), terpinen-4-ol (4,40%), α-terpeno (6,2%), mirceno (3,30%), α-tujeno (2,12%), limoneno (2,12%), carvacrol (2,09%) (7, 109), eugenol (43,70-68,8%), 1,8-Cineol (4,1-32,70%); trans-Cariofileno (4,10%), β-selineno (4,0%), β-elemene (10,9 %), metileugenol (13,21%), cis-ocimeno (7,47%), germacreno-D (4,25%), trans-cariofileno (1,69%) e β-pineno (1,10%).¹

Entre os compostos de interesse toxicológico que podem estar presentes nos derivados vegetais à base de alfavaca, destacam-se: metileugenol (CAS nº 93-15-2), estragol (CAS nº 140-67-0), p-cimeno (CAS nº 99-87-6) e γ-terpineno (CAS nº 99-85-4). A presença e a concentração desses constituintes são fortemente influenciadas pelo quimiotipo da planta, bem como por fatores ambientais, práticas de cultivo e pelo método de extração empregado. Em determinados quimiotipos ou condições de processamento, tais substâncias podem até mesmo estarem ausentes do produto.

Metileugenol

O alquilbenzeno metileugenol está classificado pela Agência Alemã GESTIS² e possui notificações no âmbito do regulamento REACH da EFSA³ para mutagenicidade em células germinativas, categoria 2 (H341), e carcinogenicidade, categoria 2 (H351). Publicação da

Comissão Europeia confirma que o metileugenol apresenta atividade genotóxica e carcinogênica.⁴ Devido ao seu perfil toxicológico, a Comissão Europeia não estabelece concentrações seguras ou níveis aceitáveis de exposição para esta substância. Ademais, o metileugenol foi removido da lista GRAS (Generally Recognized as Safe) da FDA.⁵

Estragol (também chamado de methyl chavicol)

O alquilbenzeno estragol está listado no âmbito do regulamento REACH da EFSA com notificações para classificação toxicológica como mutagênico em células germinativas, categoria 2 (H341), e carcinogênico, categoria 2 (H351).⁶ Publicação da Comissão Europeia confirma atividade genotóxica e carcinogênica do estragol.⁵ Devido ao seu perfil toxicológico, não é possível para a Comissão Europeia definir concentrações seguras ou estabelecer limites aceitáveis de exposição para essa substância. Além disso, destaca-se que o estragol foi removido da lista GRAS (Generally Recognized as Safe) da FDA.⁷ O estragol não é frequentemente encontrado no *Ocimum gratissimum*, contudo a sua presença representa riscos toxicológicos significativos, devendo ser investigado no contexto regulatório.

p-Cimeno

Segundo pesquisa no site da Agência Europeia de Substâncias Químicas (ECHA), não há alertas harmonizados de preocupação toxicológica para o p-cimeno. Entretanto, existem declarações fornecidas pelas empresas sob o regulamento CLP que indicam risco reprodutivo, com classificação na categoria 2 - H361: Suspeito de causar dano à fertilidade ou ao feto (Suspected of damaging fertility or the unborn child).⁸

γ-Terpineno

De acordo com a Agência Europeia de Substâncias Químicas (ECHA), não há alertas toxicológicos harmonizados a respeito do gama-terpineno. Porém, há declarações sob o regulamento CLP, indicando risco reprodutivo, com a classificação categoria 2 - H361: Suspeito de causar dano à fertilidade ou ao feto.⁹

No âmbito da Agência Australiana (APVMA), o uso do γ-terpineno está sujeito a restrições quanto à concentração: máximo de 5% para uso como flavorizante em medicamentos e 1% para fragrâncias em medicamentos.¹⁰

Ressalta-se que os dados toxicológicos se referem aos perigos intrínsecos dessas substâncias avaliadas isoladamente.

Informações Específicas por Derivado Vegetal

O24.1 - Extrato de *Ocimum gratissimum*

1. IDENTIFICAÇÃO DO INGREDIENTE ATIVO

1.1. Parte da planta utilizada: parte aérea (caule e folhas).

1.2. Tipo de derivado vegetal: extrato de *Ocimum gratissimum* utilizando extração por arraste a vapor.

1.3. Identificação do marcador fitoquímico:

1.3.1. Nome do marcador fitoquímico em português (nome em inglês): Eugenol (Eugenol)

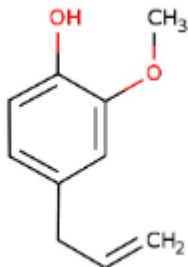
1.3.2. Nº CAS: 97-53-0

1.3.3. Nome químico: 4-Alil-2-Metoxifenol (4-allyl-2-methoxyphenol)

1.3.4. Grupo químico: Monoterpeno fenólico

1.3.5. Fórmula bruta: $C_{10}H_{12}O_2$

1.3.6. Fórmula estrutural:



1.3.7. Recomendações específicas:

O detentor do registro fica obrigado a manter as condições apresentadas para o derivado vegetal aos órgãos federais, no momento do registro ou de alterações pós registro, garantindo as condições na qual tenha sido aprovado.

2. CARACTERÍSTICAS AGRONÔMICAS

2.1. Classe agronômica: Nematicida

2.2. Uso agrícola autorizado: Em qualquer cultura de ocorrência dos alvos biológicos aprovados pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento*, podendo ser aplicado por meio de pulverização foliar utilizando equipamento terrestre ou aéreo.

2.3. Intervalo de Segurança: Não determinado em função da não necessidade de estipular o Limite Máximo de Resíduo - LMR para este ingrediente ativo.

2.4. Intervalo de reentrada de pessoas nas culturas e áreas tratadas: Informar que não se deve entrar na área em que o produto foi aplicado antes da secagem completa da calda (no mínimo 24 horas após a aplicação). Informar que caso seja necessário entrar antes deste período, devem ser utilizados os Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) recomendados para o uso durante a aplicação.

2.5. Estudos de resíduos: Não foi solicitada a apresentação de estudos de resíduos.

3. CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

3.1. Classificação toxicológica: Não há comunicações de perigo específicas para o ingrediente ativo. A classificação toxicológica dos produtos formulados será realizada individualmente para cada produto, considerando todos os aspectos relevantes da formulação, incluindo a presença ou ausência de metabólitos secundários de interesse toxicológico, bem como os demais componentes da formulação.

3.2. Pictogramas: Devem ser determinados para cada produto formulado.

3.3. Palavras de advertência: Devem ser determinadas para cada produto formulado.

3.4. Frases de perigo: Devem ser determinadas para cada produto formulado, de acordo com os estudos apresentados.

3.5. Os desfechos agudos deverão ser avaliados para cada produto formulado. De acordo com a legislação em vigor, considerando o Anexo IV da RDC nº 294, de 29 de julho de 2019, Seção 1, item 1.5 b7, devido às informações disponíveis na literatura para o extrato de *Ocimum gratissimum*, suas impurezas e seu constituinte utilizado como marcador fitoquímico (eugenol), a classificação toxicológica menos restritiva aplicada aos produtos comerciais deve ser o enquadramento na Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo. Essa classificação poderá ser modificada de forma mais restritiva, conforme formulação do produto comercial.

4. INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS NA LITERATURA CIENTÍFICA

O nome alfavaca caracteriza várias plantas do mesmo gênero, muito semelhantes entre si. Porém esta é facilmente reconhecida pelo aroma que lembra o cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllata* Thumb). Possui as flores e frutículos dispostos em numerosas inflorescências eretas típicas do gênero.¹¹ Além de seu uso como tempero na culinária, por possuir sabor e odor similar ao Cravo-da-Índia, os extratos obtidos dessa planta possuem inúmeros benefícios medicinais. Uma de suas propriedades farmacológicas mais exploradas é sua atividade antibacteriana, além de também apresentar potencial de relaxamento da musculatura lisa do trato gastrointestinal, ação hipoglicemiante, antioxidante, anti-inflamatória e antidiarreica. As propriedades antimicrobianas da alfavaca são atribuídas principalmente ao eugenol, óleo essencial identificado como o principal componente da planta, podendo variar de 11% a 98%, a depender da luz solar, entre outros fatores.¹² O eugenol é uma molécula fenólica naturalmente presente em uma ampla variedade de plantas, como canela, cravo e louro, além de ser também o principal óleo essencial da alfavaca. Extratos de cravo contendo eugenol são encontrados em muitos cosméticos de uso tópico, loções e óleos de banho e, ocasionalmente, em pastas de dentes por seu possível efeito como analgésico.¹³

Como praguicida, o eugenol possui diversos tipos de aplicação, apresentando eficácia como inseticida, moluscicida, herbicida e fungicida.¹⁴ Adicionalmente, diversos estudos na literatura têm demonstrado a atividade nematicida do eugenol, sendo eficaz contra espécies do gênero *Meloidogyne*.¹⁵

Nos Estados Unidos, o eugenol é considerado GRAS (Generally Recognized as Safe) quando utilizado como alimento para consumo humano direto, na forma de derivado de cravo.¹⁶

Nos estudos publicados por agências internacionais, EFSA (European Food Safety Authority), OMS, NTP (National Toxicology Program - EUA), Health Canada e ECHA (European Chemicals Agency), o eugenol apresenta rápida absorção e metabolização, sendo excretado principalmente pela urina, sem indícios de bioacumulação. Em estudos de doses repetidas, o principal efeito foi redução do peso corpóreo em doses elevadas, sem evidências de toxicidade para desenvolvimento ou reprodução. O eugenol não é considerado genotóxico ou mutagênico, baseado em testes de Ames, aberração cromossômica e mutação gênica em animais. Estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos não identificaram carcinogenicidade, com NOAEL variando entre 300 e 390 mg/kg/dia.

Na Agência Australiana APVMA, esse monoterpeno possui restrição de uso quanto a sua concentração, sendo de no máximo 5% para uso como flavorizante em medicamentos e de 1% em fragrâncias para medicamentos.

Os extratos apresentaram testes positivos para esteroides, terpenoides, glicosídeos cardíacos, alcaloides, saponinas, taninos e flavonoides. Triagem fitoquímica preliminar do extrato alcoólico e frações mostraram a presença de flavonoides, esteroides, terpenoides, taninos e compostos fenólicos.¹ Foram quantificados os constituintes presentes no óleo essencial: timol (32,6-47,0%), p-cimeno (9,30-16,2%), g-terpineno (5,84%), β -cariofileno (4,49%), terpinen-4-ol (4,40%), α -

terpeno (6,2%), mirceno (3,30%), α -tujeno (2,12%), limoneno (2,12%), carvacrol (2,09%) (7, 109), eugenol (43,70-68,8%), 1,8-Cineol (4,1-32,70%); transCariofileno (4,10%), β -selineno (4,0%), β -elemene (10,9 %), metileugenol (13,21%), cis-ocimeno (7,47%), germacreno-D (4,25%), transcariofileno (1,69%) e β -pineno (1,10%).¹

Segundo a Agência Europeia de Substâncias Químicas (ECHA), os extratos à base de *Ocimum gratissimum* não apresentam classificação toxicológica de perigo.¹⁷

5. MEDIDAS DE MITIGAÇÃO DO RISCO OCUPACIONAL, DE RESIDENTES E TRANSEUNTES

Recomendações para manipuladores e aplicadores: uso de equipamentos de proteção individual que evitem o contato com a pele e olhos. Recomenda-se também o uso de máscaras com filtros.

Nota

* A consulta de alvos biológicos poderá ser feita junto ao sítio eletrônico Agrofit em https://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons

Referências

- ¹ <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2017/arquivos/MonografiaOcimumversopdf.pdf>
- ² <https://gestis-database.dguv.de/data?name=101158#1100>
- ³ <https://echa.europa.eu/pt/substance-information/-/substanceinfo/100.002.022>
- ⁴ https://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out102_en.pdf
- ⁵ https://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out104_en.pdf
- ⁶ <https://echa.europa.eu/pt/substance-information/-/substanceinfo/100.004.935>
- ⁷ <https://www.fda.gov/food/hfp-constituent-updates/fda-removes-7-synthetic-flavoring-substances-food-additives-list>
- ⁸ <https://chem.echa.europa.eu/100.002.542/overview?searchText=99-87-6>
- ⁹ <https://chem.echa.europa.eu/100.002.540/overview?searchText=99-85-4>
- ¹⁰ <https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Terpinene,%20terpinolene%20and%20phellandrene%20Human%20health%20tier%20II%20assessment>
- ¹¹ FRANCO, Ana L. P.; OLIVEIRA, Tiago B.; FERRI, Pedro H.; BARA, Maria Teresa F.; PAULA, José Realino de. Avaliação da composição química e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook) Tronc. (alfazema), *Ocimum gratissimum* L. (alfavaca-cravo) e *Curcuma longa* L. (açafrão). Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 4, n. 2, p. 208-220, 2007.
- ¹² SANTOS, J.P.C., et al. *Ocimum gratissimum* Lineu: Uma revisão de seus efeitos farmacológicos e usos medicinais. Brazilian Journal of Health Review, v.4, n.6, p.28716-28732, 2021
- ¹³ NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury - Eugenol (Clove Oil). Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551727/#:~:text=Eugenol%20\(ue%20gen%27%20ol\),cinamon%20and%20other%20aromatic%20spices](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551727/#:~:text=Eugenol%20(ue%20gen%27%20ol),cinamon%20and%20other%20aromatic%20spices)
- ¹⁴ NEW YORK STATE INTEGRATED PEST MANAGEMENT. Eugenol Profile - Active Ingredient Eligible for Minimum Risk Pesticide Use. Cornell University, Geneva NY, USA. 2017.

Disponível em: <https://ecommons.cornell.edu/server/api/core/bitstreams/8e4e1757-01d8-476f-9d21-e0fc1aa87c71/content>. Acesso em 7 nov. 2024. [9] SARRI, K., et al. Recent Advances and Developments in the Nematicidal Activity of Essential Oils and Their Components against Root-Knot Nematodes. *Agronomy*, 14(1), 213, 2024. [10] U.S. CODE OF FEDERAL REGULATIONS. § 184.1257 Clove and its derivatives. Washington DC, USA: 2023. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-184/subpart-B/section-184.1257>.

¹⁵ SARRI, K., et al. Recent Advances and Developments in the Nematicidal Activity of Essential Oils and Their Components against Root-Knot Nematodes. *Agronomy*, 14(1), 213, 2024.

¹⁶ U.S. CODE OF FEDERAL REGULATIONS. § 184.1257 Clove and its derivatives.

Washington DC, USA: 2023. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-184/subpart-B/section-184.1257>

¹⁷ <https://chem.echa.europa.eu/100.086.166/self-classified/28628?searchText=ocimum%20gratissimum>

Instrução Normativa - IN nº 424, de 11/02/26 (DOU de 12/02/26)