

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Matricaria chamomilla* L.
(= *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, CAMOMILA)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa

Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2013

Brasília

2015

FICHA DE CATALOGAÇÃO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae), aspecto geral do ramo e detalhes da inflorescência e suas partes constituintes (<i>Matricaria recutita</i> , publicada em 1887, Franz Eugen Köhler, in Köhler's Medizinal-Pflanzen. Domínio público).....	12
Quadro 1 – Atividades farmacológicas de estudos <i>in vitro</i> para camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	65
Quadro 2 – Atividades farmacológicas de estudos <i>in vivo</i> para camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	94
Quadro 3 – Atividades farmacológicas de estudos <i>ex vivo</i> para camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	117
Quadro 4 - Estudos clínicos com camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	128
Quadro 5 - Relação das especialidades farmacêuticas contendo camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	168

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Usos populares e tradicionais de camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	31
Tabela 2 – Toxicidade de camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	42
Tabela 3 – Atividade antiacteriana de camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	48
Tabela 4 – Atividade antifúngica de camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	52
Tabela 5 – Atividade antiprotozoário e larvicida de camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L., Asteraceae).....	55
Tabela 6 - Depósitos de patentes para a espécie <i>Matricaria chamomilla</i> L. (= <i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert).....	170

ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de vigilância Sanitária

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Agência de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos

FFFB1 – Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (1ª Edição)

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

IARC – International Agency for Research on Cancer

IC50 - concentração inibitória média

I.M – Via intramuscular

IN – Instrução Normativa

INR - International normalized ratio

I.V. – Via intravenosa

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

V.O. – Via oral

RE – Resolução

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

S.C. - Via subcutânea

Sic - assim, deste modo, desta forma (*Sic et simpliciter*)

s.d. – Sem data

SUS – Sistema Único de Saúde

vol. - Volume

WHO – World Health Organization

ATCC - American Type Culture Collection

CIM - Concentração inibitória mínima (menor concentração em que não se observa qualquer crescimento visível)

CIMA - Concentração inibitória mínima de aderência

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	10
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA	10
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA	10
1.3 FAMÍLIA	10
1.4 FOTO DA PLANTA	11
1.5 NOMENCLATURA POPULAR.....	11
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	12
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS	12
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS.....	13
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL	13
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA.....	13
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	14
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES.....	15
3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	16
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL.....	16
3.1.1 Caracteres organolépticos	16
3.1.2 Requisitos de pureza.....	16
3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns	16
3.1.2.2 Microbiológico	16
3.1.2.3 Teor de umidade	16

3.1.2.4 Metal pesado.....	16
3.1.2.5 Resíduos químicos.....	17
3.1.2.6 Cinzas	17
3.1.3 Granulometria.....	17
3.1.4 Prospecção fitoquímica	17
3.1.5 Testes físico-químicos.....	17
3.1.6 Testes de identificação	18
3.1.7 Testes de quantificação	18
3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não	18
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade.....	19
3.2 DERIVADO VEGETAL	19
3.2.1 Descrição.....	19
3.2.1.1 Óleo essencial (85, 86, 94)	19
3.2.1.2 Extrato aquoso	19
3.2.1.3 Extratos líquidos.....	19
3.2.2 Método de obtenção	19
3.2.2.1 Óleo essencial	19
3.2.2.2 Extrato aquoso	19
3.2.2.3 Extratos líquidos.....	19
3.2.3 Caracteres organolépticos	20
3.2.3.1 Óleo essencial	20
3.2.3.2 Extrato aquoso	20
3.2.4 Requisitos de pureza.....	20
3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns	20

3.2.4.2 Microbiológico	20
3.2.4.3 Teor de umidade	20
3.2.4.4 Metal pesado.....	20
3.2.4.5 Resíduos químicos.....	20
3.2.5 Testes físico-químicos.....	20
3.2.6 Prospecção fitoquímica	21
3.2.6.1 Óleo essencial.....	21
3.2.6.2 Extrato aquoso	21
3.2.6.3 Extratos líquidos.....	21
3.2.7 Testes de identificação	22
3.2.8 Testes de quantificação	22
3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não	22
3.3 PRODUTO FINAL.....	26
3.3.1 Forma farmacêutica.....	26
3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica	26
3.3.3 Requisitos de pureza.....	26
3.3.4 Resíduos químicos.....	26
3.3.5 Prospecção fitoquímica	26
3.3.6 Testes de identificação	26
3.3.7 Testes de quantificação	26
3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não	27
4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA.....	28
4.1 USOS POPULARES E/ OU TRADICIONAIS.....	28

4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS.....	34
4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS	35
4.3.1 Estudos toxicológicos.....	35
4.3.1.2 Toxicidade subcrônica.....	37
4.3.1.3 Toxicidade crônica	39
4.3.1.4 Genotoxicidade.....	40
4.3.1.5 Sensibilização dérmica	43
4.3.1.6 Irritação cutânea	43
4.3.1.7 Irritação ocular.....	43
4.3.2 Estudos farmacológicos.....	44
4.3.2.1 Ensaios <i>in vitro</i>	44
4.3.2.2 Ensaios <i>in vivo</i>	79
4.3.2.3 Ensaios <i>ex vivo</i>	113
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS	121
4.4.1 Fase I	121
4.4.2 Fase II.....	121
4.4.3 Fase III.....	128
4.4.4 Fase IV	128
4.4.5 Estudos observacionais	136
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO.....	141
4.5.1 Vias de Administração	141
4.5.1.1 Droga Vegetal.....	141
4.5.1.2 Óleo essencial	141
4.5.1.3 Extrato aquoso	141

4.5.1.4 Extratos líquidos	141
4.5.1.5 Formas farmacêuticas	141
4.5.2 Dose Diária.....	142
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)	142
4.5.3.1 Uso interno	142
4.5.3.2 Uso externo.....	145
4.5.4 Período de Utilização	150
4.5.5 Contra Indicações	150
4.5.6 Grupos de Risco	150
4.5.7 Precauções de Uso.....	151
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados.....	152
4.5.8.1 Gerais.....	152
4.5.8.2 Dermatológicos.....	156
4.5.8.4 Oftalmológico.....	159
4.5.8.5 Pulmonar / Respiratório.....	160
4.5.9 Interações Medicamentosas.....	160
4.5.9.1 Descritas	160
4.5.9.2 Potenciais.....	162
4.5.10 Informações de Superdosagem.....	163
4.5.10.1 Descrição do quadro clínico	163
4.5.10.2 Ações a serem tomadas.....	163
5 INFORMAÇÕES GERAIS	163
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA	163

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS.....	165
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	165
5.4 ROTULAGEM	165
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	165
5.5.1 Compêndios oficiais.....	165
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	166
5.7 DIVERSOS	192
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	194

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Matricaria chamomilla L. (1-3)

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

A espécie possui muitos sinônimos, sendo as mais importantes: *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, *Matricaria recutita* L. e *Chamaemelum chamomilla* (L.) E.H.L. Krause. Para a espécie são também sinônimos citados: *Chamomilla chamomilla* (L.) Rydb., *Chamomilla courrantiana* (DC.) C. Koch, *Chamomilla vulgaris* Gray, *Chrysanthemum chamomilla* (L.) Bernh., *Chrysanthemum suaveolens* (L.) Cav., *Matricaria chamomilla* fo. *courrantiana* (DC.) Fiori, *Matricaria chamomilla* fo. *kochiana* (Sch. Bip.) Fiori, *Matricaria chamomilla* fo. *suaveolens* (L.) Fiori e Paol., *Matricaria chamomilla* var. *coronata* Boiss., *Matricaria chamomilla* var. *recutita* (L.) Fiori, *Matricaria coronata* (Boiss.) J. Gay ex W.D.J. Koch, *Matricaria courrantiana* DC., *Matricaria kochiana* Sch. Bip., *Matricaria recutita* L., *Matricaria recutita* var. *coronata* (Boiss.) Fertig, *Matricaria recutita* var. *kochiana* (Sch. Bip.) Greuter, *Matricaria suaveolens* L. (1-3).

1.3 FAMÍLIA

Asteraceae (1-3), anteriormente denominada Compositae.

1.4 FOTO DA PLANTA



Figura 1: Camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae). Aspecto geral do ramo e detalhes da inflorescência e suas partes constituintes (*Matricaria recutita*, publicada em 1887, Franz Eugen Köhler, in Köhler's Medizinal-Pflanzen. Domínio público).

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Babunah camomile (6); camamilla (6); camomila (7-37); camomila alemana (24, 25); camomila azul (24, 25, 38); camomila branca (39); camomila común (24, 25); camomila húngara (24, 25); camomila legítima (13); camomila perfumada (24, 25); camomila salvaje (24, 25); camomila vulgar (13); camomila-comum (13); camomila-dos-alemães (13); chamomile (40, 41); camomilla (6); camomille sauvage (6); campomilla (6); chamomile (6, 42-61); chamomille allemande (6); chamomille commune (6); falsa camomila dulce (24, 25); fleurs de petite camomille (6); german chamomile (6, 62-73); hungarian chamomile (6, 65, 74); ix bek'em paktda (nome Teenek, México) (75); kamilica, kamilica (sérvio) (76, 77); kamillekamillen (6); kamitsure (6); kamiture (6); macela (13, 78) ; manzanilla cimarrona

(espanhol) (64, 78); manzanilla dulce (6, 64, 78); manzanilla (espanhol) (24, 25, 46, 75, 79-81); manzanilla alemana (82); manzanilla chiquita (6); manzanilla comum (6); manzanilla de Castilla (78); manzanilla primavera Puelche (80); manzanilla (6); matricaire (6); matricária (13); matricaria (24, 25); matricaria flowers (6); papatya, dişi papatya (turco) (83, 84); pin heads (WHO 2); sweet false chamomile, wild chamomile (74); sweet false chamomile (6); sweet feverfew (WHO 2); wild chamomile (inglês) (76).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A espécie é originária do norte da Europa e cresce selvagem em países da Europa Central, sendo especialmente abundante na Europa Oriental. Também encontrada na Ásia ocidental, na região do Mediterrâneo do norte da África, e nos Estados Unidos da América. É cultivada em diversos países, entre eles o Brasil (6).

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

Matricaria inodora L., *M. maritima* L. (Portugal), plantas caracterizadas pela presença de essências de compostos de ligações etilênicas conjugadas, porém sem utilização conhecida. Outra espécie ruderal é a *M. discoidea* D.C. (= *Chamomilla suaveolens* (Pursh) Rydb.) conhecida como camomila-verde, macela-verde, marcela-verde e maçonilla-verde (85).

2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

Inflorescências secas (85, 86), capítulos florais e flores (13, 15, 24, 28, 44, 67, 83, 88-90), folhas (90), partes aéreas (76, 84, 91), planta toda (75, 77).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

A Farmacopeia Brasileira (FB) (86) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (6) fornecem descrições da morfologia externa da parte principal da planta utilizada, as inflorescências (capítulos).

A seguir a descrição mais completa, referente à descrição apresentada pela FB (86).

“Capítulos, 10-17 mm diâmetro constituído de receptáculo com flores tubulosas amarelas rodeadas de flores liguladas brancas, brácteas involucrais 2mm de comprimento e 0,5 mm de largura, 12-17(20), dispostas em duas ou três séries imbricadas, as externas mais grosseiras, aumentando em número nas séries internas, oblongas, com a zona central engrossada, mas interrompida longitudinalmente próximo à nervura mediana; bordos escariosos e transparentes, ápice obtuso, margem, inteira, sem tricomas tectores, mas com tricomas glandulares bisseriados na face abaxial. Receptáculo, (3) 6-8 (10) mm diâmetro, cônico e ôco, sem páleas. Flores marginais liguladas, femininas, brancas, 12-17, dispostas em série única, tubo da corola curto e reto, levemente amarelado, de até 1,5 mm comprimento, comprimido na altura da abertura da lígula. Lígula bem desenvolvida, tridentada, longo-ovalada a oblonga, até 10 mm comprimento por 2-3mm largura, marcada por 4 nervuras longitudinais, raramente ramificadas, unidas na região apical formando três arcos de venação, o central arredondado e os dois laterais frequentemente assimétricos, de tamanho igual. Pappus coroniforme, hialino, irregularmente laciniado, às vezes ausente. Estilete dividido em dois ramos papilosos, estigmas com aspecto penicilado devido a presença de tricomas coletores. Flores centrais tubulosas, hermafroditas, amarelas, numerosas, até 2,5 mm compr. Com tubo reto e limbo pentalobado; lobos agudos, iguais, alargando-se a partir de forte constrição, onde se observa grande densidade de tricomas glandulares. Pappus, normalmente, ausente; quando existente forma coroa hialina muito curta.

Cinco estames, sinanteros e epipétalos, sobressaindo um pouco na corola aberta; ovário ínfero, unilocular e monospermico, verde hialino na flor e marrom escuro na frutificação. Estilete igual ao da flor feminina. Aquênio obovóide, dorsalmente convexo, pentacostado.”

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Da mesma forma, a FB (86) e a OMS (6) possuem descrições da morfologia interna da parte principal da planta utilizada (inflorescência), sendo a da FB mais completa.

Internamente a planta caracteriza-se por:

“Células da epiderme do receptáculo, poligonais ou retangulares em vista frontal, dispostas radialmente nos pontos de inserção das flores. Brácteas involucrais, de margem escariosa, formada por células alongadas, de paredes finas e cutícula levemente estriada, estômatos anomocíticos, numerosos, especialmente próximo à base. Na região interna às células tem paredes bastante espessadas, lignificadas, com numerosas pontuações; encontram-se, frequentemente, grupos destes esclereídeos associados à células de paredes finas às margens das brácteas. Tricomas glandulares bisseriados, com pé de duas células e com cabeça formada por 2-4 células/série, com cutícula bem expandida, formando vesícula onde se deposita óleo essencial. Superfície adaxial da flor ligulada composta por células poligonais de paredes muito finas e levemente sinuosas, margem fortemente papilosa, com cutícula estriada e bordos inteiros; superfície abaxial não papilosa, com células de paredes periclinais sinuosas e cutícula fortemente estriada. Ocorrem tricomas glandulares esparsos na epiderme da lígula, entre as nervuras e no tubo da corola, particularmente numerosos na débil constrição que corresponde à abertura da lígula. Pápus da flor ligulada representado por coroa mais comprida do que o aquênio, e irregularmente laciniada, com células de paredes grossas com trabéculas escalariformes. Lobos da corola da flor tubulosa papilosos na face interna, papilas com margem finamente estriada, células da epiderme da face interna alongadas longitudinalmente e com paredes pouco espessadas; face externa com células longitudinalmente alongadas e de paredes muito finas; células da margem irregularmente sinuosas, face externa e margem com numerosos tricomas glandulares. No mesófilo da corola de ambas as flores ocorrem pequenos cristais de oxalato de cálcio. As células do ápice do estilete, nos estigmas, são nitidamente papilosos. Os filetes dos estames são cilíndricos e a epiderme é composta de células pequenas, quadradas a retangulares em vista frontal, com paredes levemente espessadas; nas paredes das anteras encontram-se agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio, e no seu interior, grãos de pólen esféricos com 3 poros e exina verrucosa; grupos de grãos de pólen imaturos apresentam exina indistinta. Ovários dos dois tipos de flores com anel de três camadas de esclereídeos de paredes espessadas e côncavas na base; a epiderme do ovário é formada por células alongadas com paredes sinuosas, apresentando fileiras longitudinais de tricomas glandulares bisseriados, alternadas com grupos de 20-40 células oblongas à fusiformes perpendiculares as anteriores de paredes muito finas; ocorrem numerosos cristais de oxalato de cálcio nas paredes internas do ovário. Aquênios com células produtoras de mucilagem e tricomas glandulares na

superfície; base formada por anel de esclerídeos isodiamétricos, com paredes grossas e lúmen pequeno.” (FB IV, 1996) (86)

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

A monografia da WHO (6) para a *Flos Chamomillae*, *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (= *Matricaria chamomilla*) cita que as espécies *Anthemis cotula* L. ou *Chamaemelum nobile* (L.) All. (= *A. nobilis* L.), ambas da família Asteraceae, podem ser utilizadas como adulterantes.

Nas demais referências consultadas, não há informação específica sobre o tema.

3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

As inflorescências apresentam odor aromático, agradável, adocicado e sabor ligeiramente amargo (6, 86, 92).

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

A FB (86) recomenda o máximo de 5% pedúnculos de capítulos ou de corpos estranhos, diferentemente da OMS (6), que estabelece o máximo de 10% de caules e 2% de matéria orgânica externa. Inflorescências de *Anthemis cotula* L. ou *A. nobilis* L. devem estar ausentes.

3.1.2.2 Microbiológico

O teste para *Salmonella* spp. em produtos contendo capítulos florais deve ser negativo. Os limites máximos aceitáveis de detecção de bactérias e fungos para os diferentes tipos de preparação são os seguintes: (a) decocção: bactérias aeróbicas, 10^7 /g; fungos, 10^5 /g; *Escherichia coli*, 10^2 /g; (b) preparações para uso interno: bactérias aeróbicas, 10^5 /g ou mL; fungos, 10^4 /g ou mL; enterobactérias e certas bactérias gram-negativas, 10^3 /g ou mL; *Escherichia coli*, 0 (zero)/g ou mL; (c) preparações para uso externo: bactérias aeróbica, 10^2 /g ou mL; fungos 10^2 /g ou mL; enterobactérias e certas bactérias gram-negativas, 10^1 /g ou mL (6).

Na FB (1996) (86) não constam informações específicas sobre o tema.

3.1.2.3 Teor de umidade

O teor de umidade tem limite máximo de 12% (6).

Na FB (1996) (86) não constam informações específicas sobre o tema.

3.1.2.4 Metal pesado

Os níveis de chumbo e de cádmio recomendados não podem ser superiores a 10 e 0,3 mg/ kg, respectivamente, sob a forma de dosagem final do material da planta (6).

Na FB (1996) (86) não constam informações específicas sobre o tema.

3.1.2.5 Resíduos químicos

Os limites de pesticidas são estabelecidos de acordo com os requisitos nacionais. A OMS (6) cita que, normalmente, o limite máximo de resíduos de aldrina e dieldrina para capítulos secos da planta não deve exceder 0,05 mg/ kg. Para outros pesticidas, é sugerida a consulta às diretrizes da OMS (6) sobre métodos de controle de qualidade para plantas medicinais e diretrizes para a estimativa da ingestão de resíduos de pesticidas.

Na FB (1996) (86) não constam informações específicas sobre o tema.

3.1.2.6 Cinzas

O teor de cinzas totais deve ser de, no máximo, 13% (6) ou 14% (86). Para cinzas insolúveis em ácido, o teor deve ser, no máximo, de 4% (6).

3.1.3 Granulometria

Descrição dos capítulos florais em pó (adaptado da OMS) (6): Pó amarelo-esverdeado a amarelo-acastanhado; grãos de pólen espinhosos numerosos, 18–25µm diâmetro; fragmentos da corola amarelos ou brancos, com células epidérmicas pequenas, poligonais, de paredes retas ou levemente sinuosas, muitas vezes papilosas e com tricomas glandulares tipo composta; fragmentos de fibras das anteras; fragmentos do ovário, com tricomas glandulares e fileiras de células mucilaginosas pequenas; fragmentos verdes do parênquima do involúcro; estigma papiloso; elementos de vaso dos aquênios com perfurações esclariiformes nas paredes; fragmentos dos feixes fibrovasculares com elementos de vaso espiralados, anelares e reticulados e das fibras de esclerênquima; fragmentos das brácteas involucrais presentes, representados por epiderme contendo estômatos elípticos com mais de 30 µm comprimento, vasos e fibras; fibras ocasionais do caule podem estar presentes; agrupamentos diminutos de cristais de oxalato de cálcio, com mais de 10 µm de diâmetro; fragmentos de parênquima lignificado de dos filetes e fragmentos ocasionais de vasos podem estar presentes.

A FB (1996) informa que o pó deve conter as estruturas microscópicas descritas.

3.1.4 Prospecção fitoquímica

A FB e a OMS estabelecem a cromatografia em camada delgada (CCD) para prospecção fitoquímica (WHO 2; F. BRAS. IV, 1996).

3.1.5 Testes físico-químicos

Informação específica não encontrada nas referências consultadas.

3.1.6 Testes de identificação

A amostra da planta é identificada por suas características macroscópicas, microscópicas (6) e por métodos de identificação fitoquímica, CCD (F. BRAS. IV, 1996 (86) e OMS (6)), cromatografia gasosa para constituintes voláteis, cromatografia líquida de alto desempenho para determinação de flavonoides e do teor de óleo essencial total, conforme o preconizado nas farmacopeias (6).

A CCD, na análise de solução da amostra (50 µL), permite a identificação das bandas dos seguintes componentes: (a) óxido de bisabolol (banda marrom clara na parte inferior, *R_f* aproximado de 0,25); (b) (-) α-bisabolol (banda violeta intensa na parte central); (c) *cis/trans*-*ino*-inodicioéter (banda marrom acima da banda do (-) α-bisabolol, *R_f* próximo de 0,6); (d) azuleno, pode estar presente (banda azul tendendo ao violeta, linha da frente do solvente) e sob luz ultravioleta, (e) cumarinas, umbeliferona (banda roxa fluorescente, próximo à linha de aplicação) e (f) hemiarina (banda roxa fluorescente, *R_f* aproximado de 0,35; logo abaixo da banda do (-) α-bisabolol) (F. BRAS. IV, 1996, 13-2) (86).

As amostras devem conter, no mínimo, 0,4% v/w de óleo essencial (WHO) (6) (F. BRAS. IV, 1996, 13) (86).

Conforme preconiza a FB (1996) (86) para doseamento, a determinação do teor de óleo essencial é realizada por arraste de vapor, utilizando 50 g das amostras da planta em 500 mL de água e 0,5 mL de xileno como líquido de destilação, com velocidade de 3-4 mL/minuto, durante 4 horas.

3.1.7 Testes de quantificação

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

A droga vegetal contém óleo essencial (0,4-1,5%) (F. BRAS. IV, 1996 (86) e OMS (6)) de cor azul intensa devido à presença do camazuleno (1-15%) (18, 31, 93).

Outros componentes importantes incluem α-bisabolol (F. BRAS. IV, 1996 (86) e OMS (6) (93)) e sesquiterpenos relacionados (até 50% do óleo). A apigenina e flavonoides glicosilados relacionados constituem até 8% (peso seco) do fármaco (6, 10, 31, 93).

Demais componentes são os ácidos fenólicos, esteróides, taninos, cumarinas (18), antemidina, ácido antémico, matricina, ácidos graxos, carotenos, ácido ascórbico e ácido salicílico (93).

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Informação específica não encontrada nas referências consultadas.

3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

3.2.1.1 Óleo essencial (85, 86, 94)

3.2.1.2 Extrato aquoso

Infusão (74).

3.2.1.3 Extratos líquidos

Hidroalcoólico, solventes etanol e água (54, 69, 95-103).

Metanólico, solvente metanol (66, 67, 71, 100, 104-110).

Outros solventes, metanol/éter dietílico/éter de petróleo (1:1:1) (111).

3.2.2 Método de obtenção

3.2.2.1 Óleo essencial

Destilação por arraste de vapor (F. BRAS. IV, 1996) (59, 112-114).

Hidrodestilação (10, 43, 115), Hidrodestilação em aparelho de Clevenger (52, 92, 116-123).

3.2.2.2 Extrato aquoso

Extração a quente em sistema aberto (infusão) (34, 70, 98, 124-131).

Extração a quente em sistema fechado (decoção) (72, 131, 132).

3.2.2.3 Extratos líquidos

Dispersão da matriz em fase sólida (104).

Extração fluída supercrítica (104).

Extração a frio (maceração) (101, 107, 133).

Extração a frio com sonificação (68, 69).

Extração a quente (64–65,5 °C, concentrado com evaporador rotatório) (66).

Extração a quente em sistema fechado (em aparelho de Soxhlet) (104, 109).

Extração a quente em sistema fechado (sob refluxo) (58).

Extração com sonicador à temperatura ambiente (106).

Extração fluída pressurizada (104).

Extração pressurizada (98).

Extração ultrassônica (104).

Métodos de extração rápida (SPE e HPLC preparativa) (108).

3.2.3 Caracteres organolépticos

3.2.3.1 Óleo essencial

Líquido levemente viscoso, azul-indigo (122).

3.2.3.2 Extrato aquoso

Cor: amarelo; aparência: transparente, floral; aroma: doce, planta seca, amargo; gosto: doce, floral; gosto residual: amargo (134).

3.2.4 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

3.2.6.1 Óleo essencial

Cromatografia gasosa (82, 112, 117, 135).

Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (10, 23, 35, 43, 52, 113, 114, 118-120, 122, 123, 129, 136, 137).

3.2.6.2 Extrato aquoso

HPLC/UV para determinação dos compostos fenólicos (70, 130).

Cromatografia em camada fina (72, 138).

Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (124, 129, 132).

Cromatografia líquida ultra-rápida (UFLC), acoplado ao detector de arranjo de fotodiodos (PDA) para detecção de ácidos orgânicos (70, 130).

HPLC e HPLC com espectrofotometria de massas (27, 139).

3.2.6.3 Extratos líquidos

3.2.6.3.1 Hidroalcoólico

Cromatografia líquida, HPLC-DAD, NMR (96).

Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (37).

Electrocromatografia capilar com coluna Hypersil SCX/C18 (69).

Eletroforese capilar para a quantificação da apigenina livre e total (95).

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (98).

HPLC com espectrofotometria de massas (140, 141).

3.2.6.3.2 Metanólico

HPLC/UV (104).

Eletroforese capilar para a quantificação da apigenina livre e total (95).

Electrocromatografia capilar com coluna Hypersil SCX/C18 (69).

Ressonância Magnética Nuclear ¹H (RMN-¹H) (58).

HPLC com espectrofotometria de massas (140, 141).

Cromatografia gasosa (104, 109).

Método colorimétrico com cloreto de alumínio (110).

3.2.6.3.3. Outros solventes

Cromatografia em coluna de sílica (111).

3.2.7 Testes de identificação

3.2.8 Testes de quantificação

3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

3.2.8.1.1 Óleo essencial

O óleo essencial é a principal classe de constituintes químicos da planta presente como um todo, sendo que a concentração e composição varia conforme a parte da planta utilizada (inflorescência, parte aérea, folhas), forma de extração, ambiente e país de origem. Nas inflorescências, que é a parte mais utilizada, a concentração de óleo essencial varia de 0,3-2% (42).

De forma geral os componentes majoritários reportados para os óleos essenciais de *M. chamomilla* são: óxidos bisabolol A e B (27,0% e 27,5%, respectivamente), (-)- α -bisabolol (6,6%), farneseno (4,5%), camazuleno (3,5%), cis-(6,1%) e trans-spiroether (0,6%) (10, 23, 35, 43, 52, 59, 82, 112, 114, 116, 117, 129, 138, 142-145). Esses componentes podem representar mais de 75% da composição total (59).

Entre os minoritários, encontra-se cis- e trans-en-in-dicicloéteres, sesquiterpenos e monoterpenos. Os sesquiterpenos citados são o trans cariofileno, α -cedrol, camazuleno, cis-beta-farneseno (que podem representar até 49,47% do total do óleo) (123). No grupo dos monoterpenos, são frequentemente citados para as raízes: artemisia-álcool, artemisia-cetona, l-borneol e limoneno, linalol (raízes); para as flores liguladas, a tujona (35, 43, 82, 122, 129, 145). Outros são encontrados como, o cis-ocimeno, canfeno, α -pineno (10, 58), eucaliptol, cânfora, timol, terpineno-4-ol, β -pineno (123).

Ainda, flavonoides, cumarinas (herniarina e umbeliferona), ácidos carboxílicos fenólicos, mucilagem, colina e aminoácidos também estão presentes no óleo essencial da planta (42, 59, 82, 113, 116, 117, 123, 129, 142, 145).

No grupo dos monoterpenos, os frequentemente citados para as raízes foram: artemisia-álcool, artemisia-cetona, l-borneol e limoneno, linalol (raízes); para as flores liguladas, a tujona (35, 43, 82, 122, 129, 145). Outros são encontrados como, o cis-ocimeno, canfeno, α -pineno (10, 58), eucaliptol, cânfora, timol, terpineno-4-ol, β -pineno (123).

Entre os flavonoides destacam-se as agliconas de flavonoides metoxilados (crisoeriol, isoramnetina, crisosplenol, jaceidina, eupalitina e crisosplenitina), agliconas de flavonoides não metoxiladas (luteolina, quercetina, apigenina e canferol) e os flavonoides glicosídicos

acilados, como a apigenina-7-(6''-O-acetil-glicosídeo) e a apigenina-7-(acetil-malonil-glicosídeo) (117)..

O teor e a composição do óleo essencial das flores de camomila foram analisados por hidrodestilação das flores (OE) e da infusão (HIDRO). A infusão foi submetida também à extração de fase sólida (SPE) (129).

Alguns componentes foram encontrados apenas no óleo essencial obtido diretamente das flores e na extração de fase sólida: ácidos decanoico, ácido tetradecanóico e α -costol (129). Os demais estiveram presentes nas três formas de obtenção, destacando-se para:

(a) óleo essencial das flores, óxidos (59,42%), α -bisabolol óxido A (29,92%), α -bisabolol óxido B (21,13%), cis-espiroéter (11,97%), α -bisabolone oxide A (7,87%), camazuleno (6,8%), lactonas sesquiterpênicas (6,8%), hidrocarbonetos (5,88%), β -farnesene (3,90%), ácidos e ésteres (3,87%) e espatulenol (1,06%);

(b) hidrodestilação da infusão, óxidos (60,56%), α -bisabolol óxido B (25,92%), camazuleno (19,11%), lactonas sesquiterpênicas (19,11%), éteres (4,76%), cis-espiroéter (4,69%), alcoóis (2,92%), ácido n-hexadecanóico (1,19%), aldeídos e cetonas (1,18%), artemisia cetone (0,85%) e

(c) extração de fase sólida da infusão, óxidos (32,48%), éteres (32,02%), cis-espiroéter (25,62%), lactonas sesquiterpênicas (11,10%), α -bisabolol óxido B (8,09), cumarinas (6,73%), trans-espiroéter (6,40%), camazuleno (1,77%) e pentacosano (1,02%).

O óleo essencial obtido de extrato metanólico, consiste de camazuleno, α -bisabolol, óxidos bisabolol A e B, e um éter cíclico de diferentes hidrocarbonetos que são insolúveis na fase aquosa (108).

3.2.8.1.2 Extrato aquoso

A análise do extrato aquoso é particularmente importante em função do uso popular como chá e tisanas. Para os extratos aquosos obtidos pelos processos de infusão (inf) ou decocção (dec) das inflorescências e ápices floridos (que incluem os pedicelos das flores) foram reportados ácidos orgânicos, compostos fenólicos, ácidos fenólicos, flavonoides, polifenóis, óleos essenciais (70, 72, 130, 132, 146).

Os principais ácidos orgânicos foram o ácido cítrico (6, 44% inf; 6,14% dec), málico (2,26% inf; 1,97% dec), oxálico (8,45% inf; 8,60% dec) e o succínico (7,00% inf; 5,74% dec) (70).

Os compostos fenólicos reportados foram: os ácidos 3,4-O- dicafeoilquínico, 3,5-O- dicafeoilquínico, 4-O- cafeoilquínico, cis-feruloyl hexosídeo, trans-5-O- cafeoilquínico, trans-feruloyl hexosídeo, di-feruloilquínicos e a luteolina O-acilhexosídeo. As concentrações individuais dos componentes foram de até 2% e as totais de 5,00% e 3,51%, na infusão e decocção respectivamente, sendo maiores na infusão do que na decocção (70, 132).

No entanto, o conteúdo de fenóis totais na infusão e decocção estimados pelo método de Folin-Ciocalteu modificado pela quantidade de ácido gálico, mostrou resultado diferente com a decocção apresentando 37,92% e a infusão, 20,14% (132).

Em estudo que analisou amostras comerciais de chás comercializados no México, extraídos por infusão, a quantidade de ácido gálico (AG) variou de 61,84 – 69,28 µg eq. AG/mL (130).

As concentrações totais (g/ 100 g peso seco) identificadas de ácidos fenólicos são 3,43% para infusão e 2,53% para a decocção (70).

Os flavonoides também apresentaram maiores concentrações na infusão (1,56%) do que na decocção (0,98%) (70), tendo sido reportados flavonoides glicosídicos (132, 146) e derivados do ácido hidroxicinâmico (132).

No chá de camomila houve maior abundância de flavonoides glicosídicos, como a rutina ou quercetina, enquanto a apigenina e apigenina-7-glicosídeo estavam presentes em menor quantidade (146).

De acordo com Nováková e colaboradores (146), o ácido clorogênico (polifenol), umbeliferona, apigenina e apigenina-7-O-glicósídeo são os compostos fenólicos mais abundantes nas flores de camomila e no chá (infusão). A apigenina-7-O-glicósídeo pode atingir mais de 60,0% no extrato aquoso (128).

Em infusão de amostras comerciais de chás, o ácido caféico, umbeliferona, apigenina e herniarina e quercetina também estiveram presente, estando a maioria apenas como traços (130).

3.2.8.1.3 Extrato líquido hidroalcoólico

Destacam-se como principais componentes presentes no extrato hidroalcoólico: α -bisabolol, óxidos de bisabolol A e B, apigenina, apigenina-7-O-glicosídeo, umbeliferona 7-O-b-D-glicósídeo, daphnetin-7-O-b-D-glicósídeo, daphnetina, umbeliferona, herniarina, cis- e

trans-espiroéteres, matricarina e pequenas quantidades dos ácidos palmítico, linoleico e esteárico (37, 42, 54, 95, 96, 133).

Outros glicosídeos de apigenina identificados em extratos de camomila foram: mono-caffeoil glucosídeo, mono-acetil glicosídeos e mono-malonil glicosídeos e mono-acetil/mono-malonil glicosídeos (133).

3.2.8.1.4 Extrato líquido metanólico

O extrato metanólico apresenta na sua composição: terpenóides, taninos, cumarinas (umbeliferona, herniarina), glicosídeos de flavonas (compostos fenólicos), flavonas (apigenina, apigenina-7-O-glicosídeo, luteolina, luteolina-7-O-glicosídeo), fenilpropanóides (ácidos cafeico e colorogênico), flavonoides (quercetina, rutina), flavanona (naringenina), ácido palmítico (ácido graxo), óxido de bisabolol A e derivados de ácidos hidroxicinâmicos (58, 66, 69, 95, 106, 108-110, 133). Outros glicosídeos da apigenina identificados em extratos metanólicos de camomila foram: mono-caffeoil glucosídeo, mono-acetil glicosídeos e mono-malonil glicosídeos e mono-acetil/mono-malonil glicosídeos (108, 133).

Há presença também de óleo essencial no extrato metanólico, cujo teor encontra-se descrito no item 3.2.8.1.1.

3.2.8.1.5 Extrato líquido (outros solventes)

Extratos obtidos com outros solventes (metanol/éter dietílico/éter de petróleo, 1:1:1) apresentaram: β -farneseno (15 mg), en-in-dicicloéter (cis/trans) (78 mg e 68 mg), (-)- α -bisabolol óxido A (43 mg), (-)- α -bisabolona óxido (71 mg), herniarina (32 mg), umbeliferona (41 mg), o estigmasterol (17 mg) e o estigmasterol-3-glicosídeo (32 mg) (111).

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

Nas referências consultadas foram citadas duas especialidades farmacêuticas, uma contendo extrato fluido das flores de camomila (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert), na concentração de 100 mg para cada grama da pomada e outro um creme dermatológico contendo para cada grama, 20 mg de extrato etanólico de flor de camomila, equivalente a no mínimo 0,05 mg de apigenina-7-glicosídeo e 0,07 mg de levomenol.

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura consultada. Os testes específicos devem seguir as orientações pertinentes da Farmacopeia Brasileira.

3.3.3 Requisitos de pureza

Os testes específicos devem seguir as orientações pertinentes da Farmacopeia Brasileira.

3.3.4 Resíduos químicos

Os testes específicos devem seguir as orientações pertinentes da Farmacopeia Brasileira.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Os testes específicos devem seguir as orientações pertinentes da Farmacopeia Brasileira.

3.3.6 Testes de identificação

Os testes específicos devem seguir as orientações pertinentes da Farmacopeia Brasileira.

3.3.7 Testes de quantificação

Os testes específicos devem seguir as orientações pertinentes da Farmacopeia Brasileira.

3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

No creme dermatológico comercial foi determinado um mínimo de 0,05 mg de apigenina-7-glicosídeo e 0,07 mg de levomenol para cada grama do produto. Para a pomada comercial, a informação não se encontra especificada.

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

A camomila é uma das plantas mais citadas para fins medicinais em estudos qualitativos, por levantamentos e questionários, para uso adulto ou pediátrico (26, 147-156). Além disso, tem usos citados em farmacopeias, estudos etnobotânicos, medicina popular, medicina complementar e alternativa. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 1.

Usos descritos em farmacopeias e nos sistemas de medicina tradicional: adjuvante no tratamento de condições inflamatórias menores do trato gastrointestinal (6).

Usos descritos em estudos etnobotânicos (quali e quantitativos), medicina popular e medicina complementar alternativa: acalmar a dentição (*sic*) e a coceira na gengiva de crianças (9); adstringente (16); aliviar a tensão do olho (6); alterações do aparelho genital (7, 16, 157); alterações do aparelho urinário (157, 158); alterações do sistema circulatório (157); alterações sistema nervoso (157) como histeria, convulsões e *delirium tremens* (67); analgésica (13, 16, 24, 67, 84); ansiolítica (16, 39, 67, 159, 160); antialérgica (16, 39); antibacteriana (6, 158); antiespasmódica e espasmolítica (14, 18, 39, 47); antiflatulência (15, 18, 161, 162); anti-inflamatória (13, 15, 16, 24, 39, 47, 76, 77, 83, 161, 163, 164); anticatarral (47); antifúngica (44, 47, 163); antimicrobiana (44, 47); antipéptica (15, 20, 24); antisséptico (16, 24, 47, 76); antiviral (6); ansiolítica (165); asma (156); calmante (16, 20, 28, 44, 90, 91, 161, 163, 166, 167); câncer (84); carminativa (14, 15, 39, 47, 168, 169); cicatrizante (14, 16, 24, 170); clareadora de cabelos (16, 20); cobreiro (167); cólicas de colite (161, 171); conjuntivite (75, 91); dar sabor ao chimarrão (20) ; desinfetante (13); diarreia (6, 75); dismenorrea (39, 46, 90, 171); dispepsia (16); diurética (24, 44, 168, 172); doenças respiratórias, asma, bronquite (83, 84); emenagogo (6, 16, 20); emético (6); emoliente (16, 173); expectorante (170); estomatites, aftas e feridas na boca (20, 42, 168); febre (15, 16, 20, 75); ferida estomacal e síndrome do intestino irritável (39, 174, 175); tônica (13, 16); flatulência (16); gota (67); gripes e resfriados (20, 44, 75, 77, 84, 167, 169); hemorroidas (67, 168, 172, 176); insônia e outros problemas de sono (16, 67, 77, 160, 164, 177-179); laxante (44); laringites, faringites (42, 44, 75); lavagem ginecológica (76); limpeza de úlceras e feridas (24); “mau olhado” (75); náuseas (16); neuralgias (24); pedras nos rins (83); pressão alta (75); refrescante (16); secretogogo para a bile (168); sedativa (15, 47, 76, 167, 168, 172); sinusite (16, 76); tosse (44, 83, 167, 172, 180, 181); tratamento de cólicas gástricas, gastrites, alterações inespecíficas do sistema digestório e estômago (dor, inflamação, digestão,

plenitude) (20, 28, 42, 44, 75-77, 84, 90, 157, 158, 164, 167, 169, 171, 172, 182); tratamento de eczemas (24); tratamento de cistites e infecções urinárias (6, 183); tratamento de lesões de pele, feridas, úlceras, queimaduras, irritações cutâneas (15, 67, 76, 77, 172, 184-186); vômitos (16, 167).

Tabela 1: Usos populares e tradicionais de camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Uso popular/tradicional	Parte utilizada/ Forma de Preparo	País(es)	Referências
Acalmar a dentição (<i>sic</i>) e a coceira na gengiva de crianças	N.I. / N.I.	Brasil	(9)
Alterações do aparelho genital	Capítulos / Infusão, decocção, xaropes, compressas, cataplasmas e banhos de assento Flores / Chá (decocção, infusão) N.I. / N.I.	Brasil	(7, 16, 157)
Alterações do aparelho urinário	N.I. / N.I. Flores / Chá (decocção, infusão)	Chile Brasil	(157, 158)
Alterações do sistema circulatório	Flores / Chá (decocção, infusão)	Brasil	(157)
Alterações sistema nervoso (histeria, convulsões e <i>delirium tremens</i>)	Flores / Chá (decocção, infusão) Flores (capítulos) / N.I.	Brasil Índia	(157)
Analgésica	N.I. / N.I. Flores / N.I. Capítulos / Óleo essencial Flores (capítulos) / N.I. Partes aéreas / Infusão, loção	Brasil Brasil EUA Índia Turquia	(13, 16, 24, 67, 84)
Ansiolítica	N.I. / N.I. N.I. / Tintura Flores (capítulos) / N.I.	Brasil Brasil Índia	(16, 39, 67, 159, 160)
Antialérgica	Flores / Droga vegetal	Brasil	(16, 39)
Antibacteriana	N.I. / N.I.	Chile	(6, 14, 158)
Antiespasmódica e espasmolítica	N.I. / Tintura N.I./Chá	Brasil Turquia	(14, 18, 39, 47)
Antiflatulência	N.I. / Chá (infusão, decocção) Flores/ N.I.	Brasil Palestina	(15, 18, 161, 162)
Anti-inflamatória	Flores / N.I. N.I. / Chá (infusão, decocção) N.I. / Tintura Capítulos / Óleo essencial N.I. / Chá Partes aéreas / Chá Flores / Infusão Planta toda / Infusão	Brasil, Brasil Brasil Brasil EUA Turquia Sérvia Turquia Sérvia	(13, 15, 16, 24, 39, 47, 76, 77, 83, 161, 163, 164)
Anticatarral	N.I. / Chá	Turquia	(47)
Antimicrobiana	N.I. / Chá Flores / N.I.	Turquia Palestina	(44, 47)

Tabela 1 (continuação)

Uso popular/tradicional	Parte utilizada/ Forma de Preparo	País(es)	Referências
Antipéptica	Flores / N.I. Flores (capítulos), parte aérea e folhas / Chá (infusão) Capítulos / Óleo essencial	Brasil Brasil EUA	(15, 20, 24)
Antisséptico	Capítulos / Óleo essencial N.I. / Chá Partes aéreas / Chá Flores / N.I.	EUA Turquia Sérvia Brasil	(16, 24, 47, 76)
Calmante	Flores / N.I. N.I. / N.I. N.I. / Chá Flores (capítulos), partes aéreas e folhas / Chá (infusão, decoção) Folhas, flores / Infusão, decoção Partes aéreas / Infusão, decoção Flor / Chá	Brasil, Palestina Brasil Brasil Brasil Guatemala Colômbia Brasil	(16, 20, 28, 44, 90, 91, 161, 163, 166, 167)
Câncer	Partes aéreas / Infusão, loção	Turquia	(84)
Carminativa	N.I. / N.I. Flores / N.I. N.I. / Tintura N.I. / Chá Partes aéreas / Infusão ou em pó Flores / Infusão	Brasil Brasil Brasil Turquia Turquia Turquia	(14, 15, 39, 47, 168, 169)
Cicatrizante	Flores / N.I. N.I. / N.I. Capítulos florais / Óleo essencial	Brasil EUA	(14, 16, 24, 170)
Clareadora de cabelos	N.I. / N.I. Flores (capítulo), partes aéreas e folhas / Chá (infusão)	Brasil	(16, 20)
Cobreiro	N.I. / Chá	Brasil	(167)
Cólicas de colite	N.I. / Chá N.I. / Chá (decoção, infusão)	Costa Rica Brasil	(161, 171)
Conjuntivite	Partes aéreas / Infusão, decoção Planta toda / Infusão	Colômbia México	(75, 91)

Tabela 1 (continuação)

Uso popular/tradicional	Parte utilizada/ Forma de Preparo	País(es)	Referências
Dar sabor ao chimarrão	Flores (capítulos), partes aéreas e folhas / Chá (infusão)	Brasil	(20)
Desinfetante	Flores / N.I.	Brasil	(13)
Diarréia	Planta toda / Infusão	México	(6, 75)
Dismenorréia	N.I. / Chá N.I. / N.I. Folhas e flores / Infusão, decocção	Costa Rica Brasil Guatemala	(39, 46, 90, 171)
Dispepsia	N.I. / N.I.	Brasil	(16)
Diurética	Capítulos florais / Óleo essencial Flores / N.I. Partes aéreas / Infusão, loção	EUA Palestina Turquia	(24, 44, 168, 172)
Doenças respiratórias, asma, bronquite	Flores (capítulos) / Infusão Partes aéreas / Infusão, loção	Turquia	(83, 84)
Emenagogo (provoca a menstruação)	N.I. / N.I.	Brasil	(6, 16, 20)
Emético			(6)
Emoliente	Flores / N.I.	Brasil	(16, 173)
Espetorante	Capítulos / Óleo essencial	EUA	(170)
Estomatites, aftas e feridas na boca	Inflorescências / N.I. Flores (capítulos), partes aéreas e folhas / Chá (infusão) Partes aéreas / Infusão, pó	Brasil Brasil Turquia	(20, 42, 168)
Febre	Flores / N.I. N.I. / N.I. Flores (capítulos), partes aéreas e folhas / Chá (infusão) Planta toda / Infusão	Brasil, México	(15, 16, 20, 75)
Ferida estomacal e síndrome do intestino irritável	N.I. / Tintura	Brasil	(39, 174, 175)
Tônica	Flores / N.I.	Brasil	(13, 16)
Flatulência	N.I. / N.I.	Brasil	(16)
Gota	Flores (capítulos) / N.I.	Índia	(67)

Tabela 1 (continuação)

Uso popular/tradicional	Parte utilizada/ Forma de Preparo	País(es)	Referências
Gripes e resfriados	Flores (capítulos), partes aéreas e folhas / Chá (infusão) Flores / N.I. Planta toda / Infusão Flores / Infusão Partes aéreas / Infusão, loção N.I. / Chá	Brasil Palestina México Turquia Sérvia	(20, 44, 75, 77, 84, 167, 169)
Hemorróidas	Partes aéreas / Infusão, loção Flores (capítulos) / N.I.	Turquia Índia	(67, 168, 172, 176)
Insônia e outros problemas de sono	N.I. / N.I. Flores (capítulos) / N.I. Planta toda / Infusão	Brasil Índia Sérvia	(16, 67, 77, 160, 164, 177- 179)
Laxante	Flores / N.I.	Palestina	(44)
Laringites, faringites	Inflorescências / N.I. Flores / N.I. Planta toda / Infusão	Brasil Palestina México	(42, 44, 75)
Lavagem ginecológica	Partes aéreas / Chá	Sérvia	(76)
Limpeza de úlceras e feridas	Capítulos florais / Óleo essencial	EUA	(24)
“Mau olhar”	Planta toda / Infusão	México	(75)
Náuseas	N.I. / N.I.	Brasil	(16)
Neuralgias	Capítulos / Óleo essencial	EUA	(24)
Pedras nos rins	Flores / Infusão	Turquia	(83)
Pressão alta	Planta toda / Infusão	México	(75)
Refrescante	Flores / N.I.	Brasil	(16)
Secretogogo para a bile	Partes aéreas / Infusão, loção	Turquia	(168)
Sedativa	Flores / N.I. N.I. / Chá Partes aéreas / Infusão, loção Partes aéreas / Chá N.I. / Chá	Brasil Turquia Turquia Sérvia Brasil	(15, 47, 76, 167, 168, 172)
Sinusite	N.I. / N.I. Partes aéreas / Chá	Brasil Sérvia	(16, 76)
Tosse	N.I. / N.I. Flores / N.I. Partes aéreas / Infusão, loção Flores / Infusão N.I. / Chá	Brasil Palestina Turquia Turquia Brasil	(44, 83, 167, 172, 180, 181)

Tabela 1 (continuação)

Uso popular/tradicional	Parte utilizada/ Forma de Preparo	País(es)	Referências
Tratamento de cólicas gástricas, gastrites, alterações inespecíficas do sistema digestório e estômago (dor, inflamação, digestão, plenitude)	N.I. / N.I. Inflorescência / N.I. Flores / Chá (decoção, infusão) N.I. / Chá Flores (capítulo), parte aérea e folhas / Chá Flores / N.I. Planta toda / Infusão Partes aéreas / Infusão, loção Partes aéreas / Chá N.I. / Chá Planta toda / Infusão Folhas e flores / Infusão e decoção Flores (capítulos) / Infusão N.I. / Chá Flor / Chá	Chile Brasil Brasil Costa Rica Brasil Palestina México Turquia Sérvia Brasil Sérvia Guatemala Turquia EUA Brasil	(20, 28, 42, 44, 75-77, 84, 90, 157, 158, 164, 167, 169, 171, 172, 182)
Tratamento de eczemas	Capítulos / Óleo essencial	EUA	(24)
Tratamento de lesões de pele, feridas, úlceras, queimaduras, irritações cutâneas	Flores / N.I. Flores (capítulos) / N.I. Partes aéreas / Infusão, loção Partes aéreas / Chá Planta toda / Infusão	Brasil Índia Turquia Sérvia Sérvia Azerbaijão	(15, 67, 76, 77, 172, 184-186)
Vômitos	N.I. / N.I. N.I. / Chá	Brasil	(16, 167)

Legenda: N.I., não informado.

4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A espécie fez parte da Relação de Drogas Vegetais da Resolução RDC nº. 10/2010, relacionada no Anexo 1 (187), atualmente revogada.

Nomenclatura botânica:	<i>Matricaria recutita</i>
Nomenclatura popular:	camomila
Parte utilizada:	Flores
Forma de Utilização:	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá) (a). Infusão: 6-9 g (2-3 col sopa) em 150 mL (xíc chá) (b).
Posologia e modo de usar:	(a) Utilizar 1 xíc chá de 3 a 4 x ao dia. (b) Utilizar 1 xíc chá de 3 a 4 x ao dia.
Via:	(a) Oral. (b) Tópico.
Uso:	Adulto/Infantil
Alegações:	(a) Cólicas intestinais. Quadros leves de ansiedade, como calmante

	suave.
	(b) Contusões e dos processos inflamatórios da boca e gengiva.
Contra Indicações:	----
Efeitos adversos:	(a) Podem ocorrer reações alérgicas ocasionais. Em caso de superdose, pode ocorrer o aparecimento de náuseas, excitação nervosa e insônia.
Informações adicionais em embalagem:	(b) Não aplicar a infusão na região próxima aos olhos.

Recentemente, passou a fazer parte da Relação de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado e de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado (Instrução Normativa nº. 02/2014) (188) na categoria de produto tradicional fitoterápico de registro simplificado com a seguinte especificação:

Nomenclatura botânica:	<i>Matricaria recutita</i> L.
Nomenclatura popular:	Camomila
Parte usada:	Capítulos florais
Padronização/Marcador:	Apigenina-7-glicosídeo e derivados bisabolônicos calculados como levomenol
Derivado vegetal:	Extratos/tintura
Alegação de uso:	Uso oral: antiespasmódico intestinal, dispepsias funcionais Uso tópico: anti-inflamatório
Dose Diária:	Uso oral: 4 a 24 mg de apigenina-7- glicosídeo Concentração da forma farmacêutica Uso tópico: 0,005 a 0,05 mg de apigenina-7-glicosídeo por 100 g ou 100 mL e 0,004 a 0,07 mg de derivados bisabolônicos calculados como levomenol por 100 g ou 100 mL
Via de Administração:	Oral e tópica, tintura apenas tópica
Restrição de uso:	Venda sem prescrição médica

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

4.3.1 Estudos toxicológicos

Os resultados estão apresentados por tipo de avaliação de toxicidade (aguda, sub-crônica ou crônica) e por derivado vegetal (óleo essencial, extrato hidroalcoólico/etanólico, extrato metanólico, extrato líquido – com outros solventes), componente isolado e preparação comercial. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 2.

4.3.1.1 Toxicidade aguda

A toxicidade aguda foi avaliada para o óleo essencial (123), extrato aquoso (41) e extratos líquidos (hidroalcoólico e metanólico) (66, 67, 102) administrados em dose única por via oral (V.O.) ou intraperitoneal (I.P.) em roedores (Tabela 2). De forma geral, os estudos realizados demonstraram que estes derivados vegetais não apresentam toxicidade aguda nas doses testadas.

Óleo essencial

Óleo essencial obtido por hidrodestilação das partes aéreas e rico em camazuleno (25,21%), cis-beta-farneseno 12.51%, eucaliptol (9,19%), cumarinas (7,92%), trans-cariofileno (6,85%) e galaxolideo (6,28%), foi administrado em roedores (camundongos Swiss, sexo não informado), na dose de 5 g/ kg, conforme protocolo da OECD Guideline 423 (OECD, 2002). A mortalidade em cada grupo dentro de 24 horas foi registrada e os animais sobreviventes foram observados por mais 14 dias para detectar quaisquer sinais de toxicidade retardada, alterações comportamentais e sinais de toxicidade. Todos os animais estiveram livres de qualquer sinal de toxicidade e mortalidade até à dose de 5 g/ kg (DL50 > 5000 mg/ kg). Segundo os autores deste estudo, o óleo essencial foi considerado seguro para a administração a longo prazo (123).

Extrato Aquoso

O extrato aquoso, obtido por infusão das flores tubulares e posteriormente liofilizado, foi administrado em dose única em roedores (camundongos, fêmeas), por via intraperitoneal (doses 20 e 1440 mg/ kg peso corporal). Os animais foram observados durante 24 horas e nenhum sinal de toxicidade foi observado nas doses testadas (41).

Extrato hidroalcoólico

O extrato das flores frescas em etanol a 70% foi administrado por via oral (V.O.) em roedores (ratos, linhagem não informada, machos e fêmeas), em dose única (2000, 5000 e 10000 mg/ kg), de acordo com o Protocolo 423 da “Organization for Economic Cooperation and Development” (OECD). O peso corporal, o consumo de alimentos, água, mudanças de comportamento e sinais gerais de toxicidade foram monitorados diariamente. Os resultados foram registrados durante os primeiros 30 minutos e em intervalos de uma hora nas 24 horas seguintes, sendo os animais observados por 14 dias. Não foram observados sinais visíveis de toxicidade durante os 14 dias de observação. A ausência de morte nas doses testadas indicou

que a dose letal 50% (DL50) do extrato foi maior do que 10.000 mg de extrato kg⁻¹ de peso corporal (102).

Extrato metanólico

Em roedores (camundongos Balb/c, machos), o extrato metanólico dos capítulos florais de camomila foi administrado por via oral (V.O.) em dose única (100, 200, 400, 800, 1600 e 3200 mg/ kg). Os animais foram examinados a cada 30 minutos, até um período de 3 horas e, então, eventualmente por um período adicional de 4 e 24 horas, até o registro da mortalidade. Mesmo na dose mais alta (3200 mg/ kg) os animais não morreram e não foram registrados sinais de toxicidade (excitação, tremores, contrações musculares, coordenação motora, reflexo de endireitamento e alterações respiratórias). A DL50 não foi determinada pelos autores, porém os dados sugerem que esta seja superior a 3200 mg/ kg (66). Em estudo similar, com camundongos (linhagem, sexo e idade não informados), o extrato (10-2000 mg/ kg) foi administrado (V.O.) em dose única, com período de acompanhamento e sinais de toxicidade como o anterior. Neste estudo, a DL 50 foi de 1000 mg/ kg (67).

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

A toxicidade sub-crônica foi avaliada no ensaio de doses repetidas para o extrato hidroalcoólico (102), e sobre a atividade das enzimas do citocromo P450 para o óleo essencial (59) e preparações comerciais contendo etanol (51).

4.3.1.2.1 Doses Repetidas

Extrato hidroalcoólico

O extrato obtido por maceração das flores frescas com etanol 70% foi administrado diariamente por 28 dias em roedores, por via oral (doses, 125, 250 e 500 mg kg⁻¹ de peso corporal, de acordo com a Guideline 407 da OECD, tendo sido registrados o peso corporal, consumo de água e alimento, sinais gerais de toxicidade e mortalidade. Em todas as doses testadas (125, 250 e 500 mg/ kg) no estudo, não foram observadas alterações comportamentais ou mortalidade no final do período de tratamento. Da mesma forma, não foram observadas diferenças significativas na ingestão diária de água e alimentos e ganho de

peso semanal entre o grupo controle e todos os grupos tratados com camomila durante todo o período (102).

4.3.1.2.2 Atividade sobre enzimas do citocromo P450

Óleo essencial

A inibição de enzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4) foi avaliada para óleo essencial obtido das flores de camomila (5 mg/ mL) e componentes isolados, α -bisabolol, α -bisabolol óxidos A/B, camazuleno, farneseno, *cis*- e *trans*- spiroéter (10 mM) em concentrações de 100 a 0,045 μ g/ mL do óleo essencial e de 200 a 0,091 μ M para os compostos, conforme procedimento da Gentest Corporation (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA; www.gentest.com). As substâncias teste (óleo essencial e compostos isolados) e o controle positivo foram dissolvidos em acetonitrilo, a concentração mais elevada de amostra foi de 200 μ M do componente e 100 μ g/ mL do óleo essencial. O óleo de camomila puro apresentou a maior inibição sobre CYP1A2 (IC₅₀ = 1,59 μ g/ mL), seguido por CYP3A4 (4,97 μ g/ mL), os menos sensíveis foram CYP2D6 e CYP2C9 (8,49 e 14,29 μ g/mL, respectivamente). Para o CYP1A2 os inibidores mais potentes foram os dois spiroéteres (IC₅₀ de 0,47 e 2,01 μ M), que apresentaram atividade mais elevada do que o controle positivo, furafilina (3,04 μ M). Os spiroéteres (6,7% do óleo essencial) foram os compostos individuais mais ativos sobre o CYP3A4, e os seus valores de IC₅₀ (6,13 e 7,14 μ M) muito mais elevados do que o controle positivo, cetoconazol (IC₅₀ = 0,018 μ M). Como o óleo essencial puro apresentou baixa concentração inibitória comparável (4,97 μ g/ mL), a atividade pode estar relacionada a efeitos sinérgicos ou a presença de constituintes minoritários desconhecidos do óleo volátil. Apenas dois compostos, camazuleno (IC₅₀ = 1,06, 3,5% do óleo), e α -bisabolol (IC₅₀ = 2,18 μ M; 6,6% do óleo), indicaram uma boa atividade contra a CYP2D6, mas os seus valores de IC₅₀ foram elevados em comparação com o controle positivo, quinidina. O CYP2C9 foi o menos vulnerável para inibição para todos os valores de IC₅₀ dos compostos individuais, sendo 46,11 μ M (α -bisabolol) ou superior. Os principais constituintes do óleo de camomila, óxidos de bisabolol A e B (em conjunto 54,5% do total do óleo) basicamente não apresentou nenhuma atividade contra os quatro isoformas CYP testadas (59).

Preparações comerciais

Em preparações comerciais à base de camomila que continham etanol (concentração não especificada) a capacidade de inibição do CYP3A4 foi avaliada através do ensaio de microtitulação fluorométrica em placa descrita por GENTEST Corporation. Cerca de 75% dos produtos comerciais e 50% dos componentes puros testados (presentes nas espécies, *Piper aduncum*, *Echinacea* spp. e *Prunus serotina*) mostraram uma inibição significativa da formação do metabolito CYP3A4.

Os extratos comerciais de camomila apresentaram valores de IC₅₀ que variaram de 1% a 2% de potência. A utilização de metodologias de triagem de alto rendimento para avaliar a inibição do CYP3A4 por produtos naturais tem implicações importantes para prever a probabilidade de potenciais interações planta-fármaco, bem como determinar candidatos para análises mais aprofundadas (51).

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Nas referências consultadas foi encontrado um trabalho de toxicologia reprodutiva com o extrato aquoso (7) (Tabela 2). De acordo com a WHO (6), para efeitos teratogênicos não há relatos de efeitos adversos *in vivo*.

4.3.1.3.1 Toxicologia reprodutiva

Extrato aquoso

O extrato aquoso de camomila preparado com água destilada (doses de 5% e 10%) foi administrado (V.O.) uma vez ao dia por sete dias em roedores (ratos, Wistar, fêmeas) e parâmetros relativos a gestação e desenvolvimento dos filhotes avaliados, como, ganho de peso materno durante a gestação, morte materna e fetal, malformações fetais grosseiras, a prevalência de abortos, número de filhotes nascidos, peso dos filhotes no 1^o, 3^o, 5^o e 10^o dia de vida e análise de reflexos neurológicos dos filhotes (postural, preensão e orientação).

Todos os partos ocorreram de forma normal e não foram observados sinais clínicos de toxicidade nem alterações significantes entre os grupos analisados.

No entanto, alguns parâmetros merecem destaque por terem apresentado diferença significativa dos animais tratados com o extrato aquoso (EA) (D1, EA 5%; D2- EA 10%) em relação ao controle: (a) ganho de peso materno no 14^o dia de gestação (controle = 237,7 g ±13,5; D1 = 216,6 g ±26,1; D2 = 234,1 g ±14,3) (p=0,04); (b) peso dos filhotes no 1^o dia de

vida (controle = 6,2 g; D1 = 5,9 g; D2 = 6,0 g) ($p=0,005$) e no 3º dia (controle = 8,2 g; D1 = 7,5 g ; D2 = 7,7 g) ($p=0,001$); (c) reflexos postural positivo observados nos filhotes no 1º dia de vida (54,7% no grupo controle; 80% no D1 e 78,8% no D2) ($p=0,005$) sugerindo antecipação no aparecimento desse reflexo e no 5º apenas o grupo tratado com extrato a 10% (D2) apresentou 98,5%; nos outros grupos os filhotes apresentaram 100% do reflexo postural positivo; (d) reflexo de preensão no 1º dia de vida desapareceu em 9,4% do grupo controle, o que não ocorreu nos grupos tratados com diferença significativa ($p=0,006$) e (e) reflexo de orientação no primeiro dia de vida, também observado retardo, com positividade menor nos grupos tratados (D1 com 11,1% e D2 com 16,6%) do que no grupo controle (30,2%) apresentando diferença significativa ($p=0,01$) (7).

4.3.1.4 Genotoxicidade

A genotoxicidade foi avaliada para o óleo essencial (112) testado pelo ensaio de Troca de Cromátides Irmãs em células da medula óssea de camundongos, para o extrato hidroalcoólico (tintura) (39) pelo ensaio de micronúcleo em medula óssea de roedores (camundongos) e em células de *Allium cepa* e o efeito anti-genotóxico do extrato aquoso (189) pelo Teste de Recombinação e Mutação Somática (SMART) em asas de *Drosophila melanogaster* (Tabela 2).

De acordo com a WHO, não foram encontrados efeitos mutag nicos em cepas de *Salmonella typhimurium* TA 97a, TA 98, TA 100 e TA 104, com ou sem ativa o metabólica (WHO 2).

 leo essencial

Para determinar se o óleo essencial de camomila (OE)   capaz de inibir os efeitos mutag nicos induzidos por agentes mutag nicos (daunorrubicina, 10 mg/ kg e metanosulfonato de metilo, 25 mg/ kg, I.P.), este foi testado pelo Ensaio de Troca de Cromátides Irmãs em células da medula óssea de camundongos (SCE). Para avaliar o possível potencial genotóxico, dois grupos foram tratados apenas com o óleo essencial (OE) (10, 100 e 1000 mg/ kg, V.O.) enquanto que outros grupos foram primeiro tratados com OE (5, 50 e 500 mg/ kg, V.O.) e, em seguida com daunorubicina (10 mg/ kg, I.P.) ou com óleo essencial (250, 500 e 1000 mg/ kg) e metil metanossulfonato (MMS) (25 mg/ kg, I.P.). A avalia o de toxicidade e genotoxicidade do OE realizadas apresentaram resultados negativos. Os resultados indicaram ainda, um efeito inibitório dose-dependente sobre as SCE formadas por ambos os agentes

mutagênicos (daunorrubicina e MMS). No caso de daunorrubicina, um resultado estatisticamente significativo foi observado nas três doses testadas: a partir da menor para a dose mais elevada, os valores de inibição corresponderam a 25,7, 63,1 e 75,5%. Não foram encontradas alterações em relação à cinética de proliferação celular, mas foi detectada uma redução no índice mitótico. No que se refere ao MMS, os valores inibitórios foram 24,8, 45,8 e 60,6%, não tendo sido encontradas alterações em ambos os índices, cinética de proliferação celular e de mitose. Os resultados sugerem que a camomila pode ser um antimutágeno eficaz e que pode ser considerada para estudos adicionais (112).

Extrato aquoso

Ensaio anti-genotoxicidade da infusão de camomila avaliado pelo Teste de Recombinação e Mutação Somática (SMART) em asas de *Drosophila melanogaster*. O SMART é um ensaio eucariótico bem conhecido que se considera a perda de heterozigotidade para dois marcadores genéticos que afetam o fenótipo de pêlos das asas de drosófilas. As drosófilas foram expostas a concentrações crescentes (0 - 16,2 - 32,4 - 64,7 mg/ mL) da infusão de camomila. Nenhuma das concentrações de infusões testadas foram claramente genotóxicas. A infusão apresentou ainda, forte ação desmutágena contra o peróxido de hidrogênio atuando como genotóxico oxidativo (189).

Extrato etanólico

A tintura de camomila (*Matricaria chamomilla*) foi avaliada no ensaio de micronúcleo em medula óssea de roedores (camundongos), onde os animais receberam por via oral dosagens clínicas (0,02 e 0,1 µL/ g/ d, proporcionais a 20 e 100 gotas diárias, respectivamente) e supra-clínica (400 µL/ d) considerando-se um indivíduo adulto de 75 kg. O controle positivo utilizado foi a cisplatina (6 mg/ kg, I.P.). A tintura nas dosagens proporcionais às preconizadas para humanos, não demonstrou citotoxicidade ou mutagenicidade em camundongos. A tintura também foi avaliada pelo Teste em *Allium cepa*, no qual as plantas germinadas foram expostas às concentrações de 1 e 5 mg/ mL. Os testes *in vivo* em *A. cepa* revelaram que a tintura não apresenta efeito citotóxico quando administrada nas dosagens de 1 e 5 mg/ mL. Além disso, as concentrações testadas não apresentaram efeito clastogênico e aneugênico, não apresentando, portanto, efeito genotóxico corroborando os resultados encontrados no ensaio de micronúcleo em medula óssea de roedores (39).

Tabela 2: Toxicidade de camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Extrato	Padronização/ Perfil fitoquímico	Animais/ Tecidos/ Células estudadas	Via	Dose/ concentração	Resultados	Ref.
TOXICIDADE AGUDA						
Extrato aquoso (infusão) Flores tubulares	N.D.	Roedores (camundongos albinos Swiss, fêmeas)	I.P.	20 e 1440 mg/kg	Mortalidade e sinais de toxicidade ausentes. DL50 não determinada	(41)
Extrato Etanólico Flores	N.D.	Roedores (ratos, machos e fêmeas)	V.O.	2000, 5000 e 10000 mg kg ⁻¹	DL50 > 10.000 mg/kg	(102)
Extrato metanólico Flores (capítulos)	Não	Roedores (camundongos Balb/c, machos)	V.O.	100, 200, 400, 800, 1600 e 3200 mg/kg	Mortalidade e sinais de toxicidade ausentes. DL50 não determinada	(66)
Extrato metanólico Flores (capítulos)	Não	Roedores (camundongos ^{1,2})	V.O.	10 - 2000 mg/kg	DL50 = 1000 mg/kg	(67)
Óleo essencial Partes aéreas	Sim	Roedores (camundongos albinos Swiss ^{2,3})	V.O.	5g/kg	DL50 > 5000 mg/kg	(123)
DOSES REPETIDAS						
Extrato etanólico Flores	N.D.	Roedores (ratos, machos e fêmeas)	V.O.	125, 250 e 500 mg/kg	Toxicidade e alterações significantes ausentes	(102)
TOXICOLOGIA REPRODUTIVA						
Extrato aquoso (infusão) Capítulos florais	N.D.	Roedores (ratos Wistar, fêmeas)	V.O.	Extrato a 5% e 10%	Toxicidade e alterações significantes ausentes	(7)
ATIVIDADE SOBRE ENZIMAS DO CITOCROMO P450						
Óleo essencial Flores	Sim	Enzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4) ⁴	-	100 - 0,045 µg/mL/ poço	Taxa de inibição: CYP1A2 (IC50 = 1,59 µg/mL) > CYP3A4 (4,97 µg/mL) > CYP2D6 (8,49 µg/mL) e CYP2C9 (14,29 µg/mL)	(59)

Tabela 2 (continuação)

Extrato	Padronização/ Perfil fitoquímico	Animais/ Tecidos/ Células estudadas	Via	Dose/ concentração	Resultados	Ref.
Preparações comerciais (contendo etanol) Parte planta N.D.	N.D.	Inibição do CYP3A4 ⁴	-	100 µg/ mL	Valores: IC50, de 1% a 2% de potência	(51)
GENOTOXICIDADE						
Extrato aquoso (infusão) Parte planta N.D.	N.D.	<i>Drosophila melanogaster</i> ⁵	-	0, 16,2; 32,4; 64,7 mg/ mL	Ação desmutágena	(189)
Tintura Parte planta N.D.	N.D.	Roedores (camundongos albinos Swiss) ⁶	V.O.	0,02, 0,1 e 400 µL	Citotoxicidade ou mutagenicidade ausentes	(39)
Tintura Parte planta N.D.	N.D.	<i>Allium cepa</i> ⁷	-	1 e 5 mg/ mL	Citotoxicidade ausente	(39)
Óleo essencial Flores	Sim	Roedores (camundongos ¹ , machos) ⁸	V.O.	5 - 1000 mg/ kg	Toxicidade e genotoxicidade ausentes	(112)

Legenda: N.D., Não designado; Ref., referências; V.O. via oral; DL50, dose letal 50%; ¹, linhagem não especificada; ², número não especificado; ³, Sexo não especificado; ⁴, Ensaio de microtitulação fluorométrica em placa (GENTEST Corporation); ⁵, Teste de Recombinação e Mutação Somática (SMART); ⁶, Ensaio de micronúcleo em medula óssea; ⁷, Teste em *Allium cepa*; ⁸, Troca de cromátides irmãs em células da medula óssea.

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Informação específica não encontrada nas referências consultadas.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Informação específica não encontrada nas referências consultadas.

4.3.1.7 Irritação ocular

Informação específica não encontrada nas referências consultadas.

4.3.2 Estudos farmacológicos

Os resultados estão apresentados por tipo de ensaio (*in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*) e por derivado vegetal (óleo essencial, extrato aquoso, extrato hidroalcoólico/etanólico, extrato metanólico, extrato líquido – com outros solventes), componente isolado e preparação comercial.

4.3.2.1 Ensaio *in vitro*

Atividade antibacteriana (Tabela 3), antifúngica (Tabela 4), antiprotozoário (Tabela 5), antiparasitária (Tabela 5) e outras atividades (anti-adesão, anti-inflamatória, antimutagênica, antioxidante, antiproliferativa e apoptótica, anti-tumoral, atividade de inibição da agregação plaquetária). Os resultados das atividades citadas encontram-se resumidos no Quadro 1.

4.3.2.1.1 Atividade Antibacteriana

O efeito do óleo essencial (144), extrato hidroalcoólico (54, 190, 191) e metanólico (192) foi testado sobre diferentes espécies de bactérias de cepas padronizadas (ATCC - American Type Culture Collection) e isolados clínicos através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM), concentração inibitória mínima de aderência (CIMA), teste difusão disco e método de microdiluição e formação de halo de inibição. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 3.

Óleo essencial

O óleo essencial extraído de partes aéreas de *M. chamomilla*, 1 µg/ disco, exibiu a menor atividade antibacteriana no teste de difusão de disco e não afetou *P. aeruginosa* e *P. mirabilis*, mostrou ainda a menor CIM (7,0-10,0 µg/ mL) e a concentração bactericida mínima (CBM) (8,0-15,0 µg/ mL) no método de microdiluição (144), diferindo do observado em outro estudo (20). As cepas de referência testadas foram: *Bacillus subtilis* (ATCC 10707), *Escherichia coli* (ATCC 0157:H7), *Micrococcus flavus* (ATCC 9341), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Salmonella enteritidis* (ATCC 13076), *Salmonella epidermidis* (ATCC 12228), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e isolados clínicos de *Enterobacter cloacae* e *Proteus mirabilis*. De forma geral apresentou melhor atividade contra bactérias Gram-positivas do que em bactérias Gram-negativas (144).

Extrato hidroalcoólico

Extrato hidroalcoólico das flores, 0,2 mL em 1,8 mL da cultura bacteriana, do extrato bruto à sua décima diluição (1:1024) teve a concentração inibitória mínima de aderência (CIMA) determinada sobre linhagens de patógenos da cavidade bucal padronizadas: *Streptococcus mutans* (ATCC25175), *Streptococcus sanguinis* (ATCC10557) e *Lactobacillus casei* (ATCC7469) comparado ao controle positivo, gluconato de clorexidina 0,12%. As soluções do extrato inibiram a aderência da seguinte maneira: *S. sanguinis* (até a diluição 1:8) > *S. mutans* e *L. casei* (até a diluição 1:4) enquanto que o gluconato de clorexidina a 0,12% inibiu a aderência de todas as linhagens testadas (até a diluição de 1:16), mostrando atividade superior a do extrato (190).

Quando testado em cepas de *Salmonella typhimurium*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *B. cereus* o extrato hidroalcoólico das flores, 50 mg/ mL em cinco diluições seriadas (3, 12 - 6, 25 - 12, 5 - 25 e 50 mg/ mL) teve atividade antibacteriana MIC (concentração inibitória mínima) e MBC (concentração bacteriana mínima). Entre os cinco patógenos humanos, *Staphylococcus aureus* tendeu a ser o mais sensível em comparação com as outras bactérias. As bactérias gram-positivas revelaram maior sensibilidade para os extratos de plantas em relação às bactérias gram-negativas. A concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração bactericida mínima (CBM) para os extratos de plantas contra os organismos de teste foram 6, 25-50 e 12, 5-100 mg/ mL, respectivamente. A triagem fitoquímica dos extratos demonstrou a presença de fenóis totais, flavonóides, taninos, alcalóides, saponinas e glicosídeos, que poderia ser responsável por suas atividades potenciais observadas neste estudo. Os resultados deste estudo mostraram que as maiores atividades antibacterianas e antioxidantes foram de camomila (*Matricaria recutita*) e *Origanum vulgare*, respectivamente (191).

O extrato hidroalcoólico, das flores em etanol 60%, foi testado sobre *Campylobacter jejuni* (ATCC 700819) isolado de fezes humanas. O estudo identificou pela primeira vez que os efeitos anti-*Campylobacter* da camomila (*Matricaria recutita*) (*C. jejuni*: 100% inibição, ambas as diluições) e outras plantas, fornecendo evidências da atividade antibacteriana de fitoterápicos já comercializados contendo camomila para efeitos gastrointestinais. Ao comparar os valores de IC50, evidenciou-se que os extratos das plantas tiveram eficácia muito menor do que os antibióticos comercializados e só pode ser considerado como tratamento coadjuvante, camomila > 35 mg/ mL. Mais pesquisas podem, no entanto, identificar os efeitos

sinérgicos de diferentes extratos de plantas medicinais ou constituinte(s) que são responsáveis pelos efeitos anti-bacterianos, tornando-se assim possível obter uma maior eficácia através da padronização ou isolamento do(s) componente(s) bioativo(s). O extrato apresentou atividade antiadesão não significativa e exibiu mais que 10% de citotoxicidade nas concentrações de 5 mg/ mL em células HT-29 (adenocarcinoma de colon humano) após 1 h de incubação (54).

Extrato metanólico

Extrato metanólico das folhas secas foi testado para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e no ensaio de susceptibilidade em microdiluição em caldo em cepas de referência: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), *Salmonella enterica sorovar typhimurium* (ATCC 13311), *Shigella sonnei* (ATCC 11060), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13866), *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Bacillus cereus* (ATCC 11778). Camomila foi ativa apenas para *Pseudomonas aeruginosa* (CIM 0,078 mg/ mL) e *Shigella sonnei* (CIM 0,005 mg/ mL). A parte da planta testada (folha) não é a mais utilizada para fins medicinais. A prospecção química dos extratos identificou presença de compostos como flavonoides, terpenos e outros, que podem ser responsáveis pelas atividades observadas (192).

4.3.2.1.2 Atividade anti-*Helicobacter pylori*

Óleo essencial (193), extrato aquoso (194), extrato hidroalcoólico (42, 54) e metanólico (71, 107).

Óleo essencial

Óleo essencial das flores (31,25 a 250 mg/ mL), método de diluição em agar, CIM 50% e 90%, *Helicobacter pylori* (ATCC 43504). CIM 90 e CIM 50 foram de 125 mg/ mL e 62,5 mg/ mL, respectivamente. Além disso, verificou-se que as propriedades morfológicas e fermentativas de *H. pylori* foram afetadas pela aplicação do extrato do óleo de camomila que também inibiu a produção de urease (193).

Extrato aquoso

Extrato aquoso das flores foi testado em isolados clínicos de *H. pylori* de 54 pacientes (1 criança, 21 homens e 33 mulheres; 6-80 anos), com úlcera duodenal (9 casos), úlcera gástrica (4), os dois tipos de úlcera (2), gastrite crônica (23) e refluxo gastro-esofágico (16),

previamente tratados para erradicação da bactéria. O objetivo do estudo foi avaliar as atividades de infusão da planta contra cepas por meio de um ensaio comparativo de triagem (CSA) (4,5 mg/ mL), método de difusão em ágar (AWDM) (0,4 mg/ poço) e microscopia. A camomila apresentou a menor atividade em todos os métodos (194).

Extrato hidroalcoólico

Extrato hidroalcoólico das flores (etanol 60%) padronizado contendo no mínimo 0,4 mg/ mL bisabolol no ensaio de microdiluição contra *H. pylori* (ATCC 43629) (ATCC, American Type Culture Collection), isolado a partir de uma biópsia gástrica, não demonstrou resultado significativo. Ao comparar os valores de IC50, tornou-se evidente que o extrato da planta teve uma eficácia muito menor do que os antibióticos comercializados e só pode ser visto como um tratamento coadjuvante, camomila > 35 mg/ mL. Mais pesquisas podem, no entanto, identificar os efeitos sinérgicos de diferentes extratos de plantas medicinais ou constituinte(s) que são responsáveis pelos efeitos anti-bacterianos, tornando-se assim possível obter uma maior eficácia através da padronização ou isolamento do(s) componente(s) bioativo(s) (54).

O extrato etanólico das inflorescências, 100 mg de extrato/ mL, em cepas de *H. pylori* de referência (26695 e J99) com genomas completamente sequenciados e 11 isolados clínicos obtidos da mucosa gástrica por endoscopia superior de pacientes com diagnóstico de gastrite, péptica úlcera ou câncer gástrico) mostrou-se um dos mais potentes com CIM 50 inferior a 0,625 mg/ mL e halo de inibição superior a 6 mm, corroborando com o estudo de Stamatis e colaboradores (2003) (107), que já haviam confirmado essa atividade (42) (16).

Extrato metanólico

Os extratos metanólicos obtidos das flores (0,78 – 100 µg/ mL) (71) e de parte da planta não indicada (0,625 – 5,0 mg/ mL) (107) foram utilizados no teste de susceptibilidade em 14 e 15 isolados clínicos (71, 107) e uma cepa de referência (ATCC 43504) de *H. pylori*. O extrato das flores (71) apresentou CIM >100 µg/ mL, tendo sido considerada uma atividade fraca quando comparada com a Amoxicilina (CIM 0,002–0,06 µg/ mL). Resultados similares foram apresentados pelo outro extrato (107) para *H. pylori* de isolados clínicos (0,65 a > 5 mg/ mL) e na cepa de referência (0,65 mg/ mL), da mesma forma, quando comparado com a ação da Claritromicina (0,001 – 0,002 mg/ mL, sobre os isolados e 0,001 mg/ mL, na cepa de referência), a atividade foi mais fraca.

Tabela 3: Atividade antiacteriana de camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Espécie	Extrato	Dose/ Concentração	Teste/ Ensaio	Resultados	Referências
<i>Bacillus cereus</i> (ATCC 11778)	Mt / fo	250 a 1,95 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (20)	CIM 50	Sem atividade	(192)
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 10707)	OE / pa	1 $\mu\text{g}/\text{disco}$	Teste difusão disco e método de microdiluição	Atividade fraca	(144)
<i>Campylobacter jejuni</i> (ATCC 700819)	Hc com 0,4 mg/mL bisabolol / fl	1:25 e 1:100	Ensaio de microdiluição	100% inibição	(54)
<i>Enterobacter cloacae</i> (isolado humano)	OE / pa	1 $\mu\text{g}/\text{disco}$	Teste difusão disco e método de microdiluição	Atividade fraca	(144)
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 0157: H7)	OE / pa	1 $\mu\text{g}/\text{disco}$	Teste difusão disco e método de microdiluição	Atividade fraca	(144)
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 10536)	Mt / fo	250 a 1,95 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (20)	CIM 50	Sem atividade	(192)
<i>Helicobacter pylori</i> (26695 e J99)	Hc / inf	100 mg extrato/ mL	CIM 50 e halo de inibição	CIM 50 < 0,625 mg/ mL halo > 6 mm	(42)
<i>Helicobacter pylori</i> (ATCC 43629)	Hc com 0,4 mg/mL bisabolol / fl	1:25 e 1:100	Ensaio de microdiluição	Sem atividade	(54)
<i>Helicobacter pylori</i> (ATCC 43504)	Mt, OE / fl	100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,56, 0,78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (251) 5,0, 2,50, 1,25, 0,625 mg/ mL (359) 31,25 a 250 mg/ mL usando diluições seriadas duas vezes (347)	CIM, CIM 90 e CIM 50	CIM >100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Ativ fraca (Mt) CIM 90: 125 mg/ mL CIM 50: 62,5 mg/ mL (OE) Inibição +	(71, 107, 193)
<i>Helicobacter pylori</i> (isolados clínicos)	Mt / fl NR	100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,56, 0,78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (251) 5,0, 2,50, 1,25, 0,625 mg/ mL (359)	CIM	>100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Ativ fraca	(71, 107)

Tabela 3 (continuação)

Espécie	Extrato	Dose/ Concentração	Teste/ Ensaio	Resultados	Referências
<i>Helicobacter pylori</i> (isolados clínicos)	Hc / inf	100 mg extrato/ mL	CIM 50 e halo de inibição	CIM 50 < 0,625 mg/mL halo > 6 mm	(42)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 13866)	Mt / fo	250 a 1,95 µg mL ⁻¹ (20)	CIM 50	Sem atividade	(192)
<i>Lactobacillus casei</i> (ATCC7469)	Hc / fl	0,2 mL Hc/1,8 mL cultura bacteriana, desde o extrato bruto até a décima diluição (1:1024)	CIMA	Inibiu a aderência até a diluição 1:4	(190)
<i>Micrococcus flavus</i> (ATCC 9341)	OE / pa	1 µg/ disco	Teste difusão disco e método de microdiluição	Atividade fraca	(119)
<i>Proteus mirabilis</i> (isolado clínico)	OE / pa	1 µg/ disco	Teste difusão disco e método de microdiluição	Sem atividade	(119)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 15442)	Mt / fo	250 a 1,95 µg mL ⁻¹	CIM 50	Sem atividade	(192)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 15442)	Mt	N.D.	CIM	Sem atividade	(192)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	OE / pa	1 µg/ disco	Teste difusão disco e método de microdiluição	Sem atividade	(119)
<i>Salmonella enterica sorovar typhimurium</i> (ATCC 13311)	Mt / fo	250 a 1,95 µg mL ⁻¹	CIM 50	Sem atividade	(192)
<i>Salmonella enterica sorovar typhimurium</i> (ATCC 13311)	Mt	N.D.	CIM	Sem atividade	(192)
<i>Salmonella enteritidis</i> (ATCC 13076)	OE / pa	1 µg/ disco	Teste difusão disco e método de microdiluição	Atividade fraca	(119)
<i>Salmonella epidermidis</i> (ATCC 12228)	OE / pa	1 µg/ disco	Teste difusão disco e método de microdiluição	Atividade fraca	(119)
<i>Salmonella typhimurium</i> (ATCC 13311)	OE / pa	1 µg/ disco	Teste difusão disco e método de microdiluição	Atividade fraca	(119)
<i>Shigella sonnei</i> (ATCC 11060)	Mt / fo	250 a 1,95 µg mL ⁻¹	CIM 50	Sem atividade	(192)

Tabela 3 (continuação)

Espécie	Extrato	Dose/ Concentração	Teste/ Ensaio	Resultados	Referências
<i>Shigella sonnei</i> (ATCC 11060)	Mt	N.D.	CIM	Sem atividade	(192)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	OE / pa	1 µg/ disco	Teste difusão disco e método de microdiluição	Atividade fraca	(119)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538)	Mt / fo	250 a 1,95 µg mL ⁻¹	CIM 50	Sem atividade	(192)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538)	Mt	N.D.	CIM	Sem atividade	(192)
<i>Streptococcus mutans</i> (ATCC 25175)	Hc / fl	0,2 mL Hc/1,8 mL cultura bacteriana, desde o extrato bruto até a décima diluição (1:1024)	CIMA	Inibiu a aderência até a diluição 1:4	(190)
<i>Streptococcus sanguinis</i> (ATCC 10557)	Hc / fl	0,2 mL Hc/1,8 mL cultura bacteriana, desde o extrato bruto até a décima diluição (1:1024)	CIMA	Inibiu a aderência até a diluição 1:8	(190)

Legenda: OE, óleo essencial; Hc, extrato hidroalcoólico; Mt, extrato metanólico; fl, flores; fo, folhas; inf, inflorescências; pa, partes aéreas; ea, extrato aquoso (chá). N.D., não designado; ATCC - American Type Culture Collection; CIM, concentração inibitória mínima (menor concentração em que não se observa qualquer crescimento visível); CIMA, concentração inibitória mínima de aderência. Efeitos como o definido pelos autores.

4.3.2.1.3 Atividade Antifúngica

O efeito antifúngico do óleo essencial (195), extratos líquidos (aquoso, hidroalcoólico e apolar) (196), extrato metanólico (12) e de uma especialidade farmacêutica (AD-Muc®) (163) foi avaliado sobre diferentes espécies de *Candida* e *Cryptococcus neoformans*, de cepas padronizadas (ATCC - American Type Culture Collection) e isolados clínicos, pelo método de diluição em ágar, determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e formação de halo de inibição. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 4.

Óleo essencial

Óleo essencial em cepas fornecidas pelo Laboratório de Micologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (*C. albicans* 18F e LM 968; *C. tropicalis* LM 13) e de referência *C. tropicalis* (ATCC 13803) quanto à formação de halo de inibição de crescimento microbiano (igual ou superior a 10 mm) demonstrou fraca atividade antifúngica. A inibição sobre as cepas (halo formado) variou de 12 a 16 mm para *C. albicans*

(18F, 16 mm e LM 968, 13 mm) e de 10 – 12 mm para *C. tropicalis* (ATCC 13803, 10 mm e LM 13, 12 mm). Das cepas ensaiadas, 66,7% mostraram-se resistentes aos OE *M. chamomilla* e outros óleos (*Citrus reticulata*, *Eugenia uniflora* e *Zingiber officinale*) estando as cepas de *C. tropicalis* LM 708 e *C. tropicalis* LM 759 entre as mais resistentes (195).

Extratos aquoso, hidroalcoólico e apolar

Extratos aquoso (12,5 mg/ mL - 24,41 µg/ mL), etanólico e apolar (éter de petróleo), obtido das flores sobre 50 cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes com candidíase vaginal sem nenhum tratamento para determinação da concentração inibitória mínima (CIM). Para os extratos etanólico e apolar (éter de petróleo) foi encontrado o valor de 6,25 mg/ mL (196).

Extrato metanólico

Extrato metanólico das folhas secas foi testado para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e no ensaio de susceptibilidade em microdiluição em caldo em cepas de referência de *Candida albicans* (ATCC 18804) e *Cryptococcus neoformans* (ATCC 32608). A camomila não apresentou atividade sobre as leveduras testadas. A parte da planta testada (folha) não é a mais utilizada para fins medicinais (12).

Especialidade farmacêutica

O produto teste foi uma pomada comercial, produto fitoterápico que contém extrato fluido de camomila (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert) a 10%, indicada para o tratamento de estomatites e outras inflamações da cavidade bucal, inclusive as originadas por uso de prótese total. Diluições seriadas do produto (teste) nas concentrações de 0,78 - 50% foram avaliadas através da observação da presença ou ausência de crescimento de colônias em agar sobre amostras clínicas de *C. albicans* (26) e amostras padrão de *C. dubliniensis* (NCPF 3108), *Candida krusei* (ATCC 6528) e *Candida parapsilosis* (ATCC 22019). Das 29 amostras avaliadas, 15 amostras (51,72%) foram inibidas na concentração de 50%; 12 amostras (41,38%), na concentração de 25%; 1 amostra (3,4%), na concentração de 12,5% e 1 amostra (3,4%), não foi inibida pelo produto testado. Com relação às espécies avaliadas, das 26 amostras de *Candida albicans*, 14 (53,8%) foram inibidas na concentração de 50%; 11 (42,3%), na concentração de 25% e 1 (3,8%), na concentração de 12,5%. A amostra de *C. dubliniensis* foi inibida na concentração de 50%; *C. parapsilosis*, na concentração de 25% e

C. krusei, não foi inibida pelo produto testado. O produto teste apresentou atividade antifúngica sobre a maioria das amostras avaliadas (163).

Tabela 4: Atividade antifúngica de camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Espécie	Extrato	Dose/ Concentração	Teste/ Ensaio	Resultado	Referências
<i>Candida albicans</i> (18 F, LM 968)	OE / N.D.	100 µL da emulsão do OE, concentração inicial de 5000 µg mL ⁻¹ diluída seriadamente	Halo de inibição	16 mm (18F) 13 mm (LM 968)	(195)
<i>Candida albicans</i> (isolados clínicos)	Ap, Hc / fl	12,5 mg/ mL - 24,41 µg/ mL	CIM	6,25 mg/ mL	(196)
<i>Candida albicans</i> (isolados clínicos)	comercial	50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12%, 1,56% e 0,78%	Diluição em Agar	Inibidas conc 50% (14*) > 25 (11*) > 12,5 (1*)	(163)
<i>Candida albicans</i> (ATCC 18804)	Mt / fo	250 a 1,95 µg mL ⁻¹ (20)	CIM	CIM 50 (sem atividade)	(12)
<i>Candida dubliniensis</i> (NCPF 3108)	comercial	50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12%, 1,56% e 0,78%	Diluição em Agar	Inibição na concentração de 50%	(163)
<i>Candida krusei</i> (ATCC 6528)	comercial	50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12%, 1,56% e 0,78%	Diluição em Agar	Não foi inibida	(163)
<i>Candida parapsilosis</i> (ATCC 22019)	comercial	50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12%, 1,56% e 0,78%	Diluição em Agar	Inibição na concentração de 25%	(163)
<i>Candida tropicalis</i> (LM 13)	OE / N.D.	100 µL da emulsão do OE, concentração inicial de 5000 µg mL ⁻¹ diluída seriadamente	Halo de inibição	12 mm	(195)
<i>Candida tropicalis</i> (ATCC 13803)	OE / N.D.	100 µL da emulsão do OE, concentração inicial de 5000 µg mL ⁻¹ diluída seriadamente	Halo de inibição	10 mm	(195)
<i>Cryptococcus neoformans</i> (ATCC 32608)	Mt / fo	250 a 1,95 µg mL ⁻¹ (20)	CIM 50	Sem atividade	(12)

Legenda: Ap, extrato apolar; Hc, extrato hidroalcoólico; Mt, extrato metanólico; fl, flores; fo, folhas; pa, partes aéreas; OE, óleo essencial; N.D., não designado; ATCC - American Type Culture Collection; CIM, concentração inibitória mínima (menor concentração em que não se observa qualquer crescimento visível). Efeitos como o definido pelos autores.

4.3.2.1.4 Atividade antiprotozoário

A atividade antiprotozoário do óleo essencial e extrato hidroalcoólico foi avaliada em três espécies de *Leishmania* (*L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. panamensis*) por dois estudos distintos (15, 24), tendo apresentado resultado positivo em ambos os estudos.

Óleo essencial

A atividade leishmanicida foi confirmada para o óleo essencial. O óleo essencial (OE) de capítulos florais solubilizado com Polivinilpirrolidona (PVP), seis diluições duplas seriadas do OE de camomila a partir de 0,25 µg/ mL, teve a citotoxicidade em linhagem celular promonocítica humana U-937 (ATCC CRL 1.593.2) através da determinação da concentração letal 50 (CL50) e a atividade leishmanicida, avaliada através da concentração efetiva 50 (CE50) em amastigotos axênicos de *L. braziliensis* e concentração infectiva 50 (CI50) em amastigotos intracelulares de *L. panamensis* e *L. braziliensis*. O OE de *M. chamomilla* apresentou atividade *in vitro* contra *L. braziliensis* e *L. panamensis* (responsáveis pela leishmaniose cutânea e mucocutânea mais prevalentes na Colômbia), contra as formas amastigotas intracelulares de ambas as espécies, *L. panamensis* mostrou-se ligeiramente mais sensível do que a *L. braziliensis* ao óleo essencial de camomila, mas também para a anfotericina B. Considerando que um composto é muito ativo quando $EC_{50} < 10 \mu\text{g/ mL}$, a EC_{50} observada de 2,87 e 10,30 µg/ mL para *L. panamensis* e *L. braziliensis*, respectivamente, sugerem que o OE de camomila é altamente ativo contra essas espécies de *Leishmania*. O OE de camomila não foi ativo contra as formas axênicas amastigotas de *L. braziliensis* com uma EC_{50} de 230,24 µg/ mL. A atividade contra a forma intracelular, mas não contra a forma parasita extracelular, sugere que o composto solúvel é internalizado e metabolizado pela célula do mesmo, e que provavelmente os produtos derivados desta atividade metabólica intracelular, são responsáveis pela ação do óleo essencial tornando-se mais eficaz na forma intracelular do parasita que na forma axênica. O OE de camomila apresentou atividade citotóxica semelhante a da anfotericina B (CL_{50} de 30,21 e 31,39 mg/ mL para o óleo essencial e anfotericina B, respectivamente). Valores inferiores de CL_{50} 100 µg/ mL são considerados potencial tóxico, a CL_{50} para o óleo obtido camomila sugere que este composto, tal como a anfotericina B é tóxico para células. A toxicidade exibida pelo óleo essencial de camomila, possivelmente é devida à presença de aldeídos e fenóis, álcoois como compostos constituintes importantes que podem alterar a estrutura da célula. O índice de seletividade (IS) do OE de camomila foi respectivamente de 2,93 e 10,52 em formas

amastigotas de *L. braziliensis* e *L. panamensis*, enquanto o índice de seletividade para amastigotas axênicas de *L. braziliensis*, foi inferior a 1,0 (IS = 0,14). Considerando-se que, um IS > 10 é indicativo de atividade seletiva para determinado agente infeccioso, os resultados sugerem que o óleo essencial de camomila tem potencial leishmanicida. Apesar do OE ser potencialmente tóxico para as células de mamíferos (CL50 de 30,21 mg/ mL) a boa atividade contra *Leishmania* contra formas parasitas intracelulares sugere que o mesmo tem potencial como candidato de novas drogas. Os resultados sugerem que o OE de camomila tem potencial para o desenvolvimento de drogas contra *Leishmania*, que devem ser validados em estudos com modelos animais *in vivo*. Estes resultados também apoiam o potencial da medicina tradicional a partir de plantas e outros produtos naturais como uma fonte principal para a descoberta de novos fármacos que podem ser utilizados para tratar leishmaniose (24).

Extrato hidroalcoólico

Efeito avaliado sobre o crescimento de protozoários (*Leishmania amazonensis* e *Trypanosoma cruzi*) do extrato hidroalcoólico (flores secas em etanol a 90%). Na atividade leishmanicida *in vitro* em formas promastigotas de *L. amazonensis* (MHOM/BR/75/ cepa Josefa) e formas epimastigotas da cepa *T. cruzi* Y, o extrato hidroalcoólico de *M. chamomilla*, 100 µg/ mL, foi um dos mais ativos contra ambos os protozoários, atingindo níveis elevados de inibição de crescimento (cerca de 90%). Para determinar possíveis efeitos tóxicos sobre as células hospedeiras de mamíferos foi realizado o teste de citotoxicidade com eritrócitos de carneiro, a fim de determinar a relação de seletividade para a atividade biológica. O extrato bruto de camomila não mostrou qualquer efeito hemolítico a 100 µg/ mL após 60 minutos de incubação, a atividade hemolítica em concentrações só ocorreu em concentrações superiores a 500 µg/ mL. O controle com Triton X-114 mostrou um forte efeito hemolítico com 100% de lise após 60 min, enquanto que 1 % de DMSO não causou lise (15).

4.3.2.1.5 Anti-parasitária

Avaliada para o óleo essencial (136). O aumento de casos diagnosticados de anisakiasis, e a virtual ausência de tratamentos eficazes levaram a busca de novos compostos ativos contra larvas *Anisakis* L3. A doença (anisaquidose) provocada pela ingestão direta ou indireta de larvas viáveis em peixes e moluscos crus ou pouco confeccionados. A presença de larvas L3 de anisaquídeos em peixes e pescados em geral, pode constituir um problema de saúde pública, visto que resulta em reações alérgicas e distúrbios gastrointestinais. Assim, a

atividade larvicida da camomila, óleo essencial rico em camazuleno e a-bisabolol foi investigada *in vitro* e *in vivo* em três concentrações finais de (125, 65 e 32,5 g/ mL). Ratas Wistar foram infestadas com seis larvas L3 (comprimento > 2,0 cm) de *Anisakis* tipo I por sonda gástrica e foi medida a mieloperoxidase tecidual (MPO), marcador de infiltração de neutrófilos (no estômago, intestino e ceco) para avaliar a possível presença de reação inflamatória local no trato gastrointestinal após administração dos compostos teste (46,9 mg/ 0,5 mL) (136).

O OE (125 µg/ mL) causou a morte de todos os nematóides, que mostraram mudanças de cutícula e ruptura da parede intestinal. O camazuleno foi ineficaz, enquanto a -bisabolol mostrou uma atividade elevada para que o óxido de etileno em ensaios *in vitro*, mas revelou-se menos ativo *in vivo*. Estes resultados sugerem que a atividade larvicida pode resultar da ação sinérgica de diferentes compostos do OE *M. chamomilla*. Nenhum dos produtos testados induz danos irritativos aos tecidos intestinais. O OE de camomila é um bom candidato para uma investigação mais aprofundada como um agente biocida contra *Anisakis* tipo I (136).

Tabela 5: Atividade antiprotozoário e larvicida de camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Espécie	Extrato/Parte utilizada	Dose/Concentração	Resultado	Referências
ANTIPROTOZOÁRIO				
<i>Leishmania braziliensis</i> (amastigotos)	OE / Inf	0,25 µg/ mL	Atividade seletiva IS 2,93	(24)
<i>Leishmania amazonensis</i> (promastigotas)	Hc / fl	100 µg/ mL	Inibiu o crescimento cerca de 90%	(15)
<i>Leishmania panamensis</i> (amastigotos)	OE / inf	0,25 µg/ mL	Atividade seletiva IS 10,52	(24)
<i>Trypanossoma cruzi</i> (epimastigotas)	Hc / fl	100 µg/ mL	Inibiu o crescimento cerca de 90%	(15)
ANTI-PARASITÁRIA				
<i>Anisakis</i>	OE	46,9 mg/ 0,5 mL	Morte de todos os nematóides	(136)

Legenda: Ap, extrato apolar; Hc, extrato hidroalcoólico; Mt, extrato metanólico; fl, flores; fo, folhas; inf, inflorescências; pa, partes aéreas; OE, óleo essencial; NR, não relatado; ATCC - American Type Culture Collection; CIM, concentração inibitória mínima (menor concentração em que não se observa qualquer crescimento visível); *, número de isolados clínicos. Efeitos como o definido pelos autores.

4.3.2.1.6 Outras Atividades

Ensaio *in vitro* também foram conduzidos para verificar outras atividades de derivados da camomila (óleo essencial, extrato aquoso e demais extratos líquidos e componentes isolados), como as de: anti-adesão, anti-inflamatória, antimutagênica, antioxidante, antiproliferativa e apoptótica, anti-tumoral, atividade de inibição da agregação plaquetária. Os principais resultados encontram-se resumidos no Quadro 2.

Anti-adesão

Extrato hidroalcoólico

Extrato hidroalcoólico (etanol 60%), na razão de 1:2 (planta:extrato final), padronizado com mínimo de 0,4 mg/ mL de bisabolol, não apresentou atividade antiadesiva significativa no ensaio de atividade anti-adesão. Os valores de CI50 foram superiores a 35 mg/ mL (150,02 mg/ mL) em relação ao controle positivo, 3'-sialilactose (3,35 mg/ mL) (48).

Anti-inflamatória

A atividade do óleo essencial (120), extrato aquoso de diferentes partes da planta (197, 198) e de amostras comerciais (199), extrato hidroalcoólico (145, 200) e apigenina, isolada de extrato aquoso (55) foi avaliada sobre a migração de leucócitos, método do ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico), óxido nítrico e atividade da xantina oxidase. Os resultados seguem abaixo para cada derivado vegetal testado.

Óleo essencial

Atividade do óleo essencial e do extrato etanólico das flores sobre a migração de leucócitos. Os dados de atividade biológica do óleo essencial e extrato etanólico das flores de origens distintas (Brasil e Egito) mostraram inibição significativa da migração de leucócitos polimorfonucleares obtidos de voluntários sadios induzida por caseína. No entanto, a intensidade desta atividade foi distinta de acordo com a dose e amostra testada. Para os extratos das amostras locais (Brasil), o efeito inibitório máximo observado foi na concentração pelo menos 100 vezes maior do que o valor encontrado para a amostra importada (Egito). Ambos os efeitos estiveram muito próximos aos efeitos significativos provocados pela dexametasona (DEXA), uma droga anti-inflamatória comumente usada neste sistema como regulador negativo da quimotaxia de leucócitos. O efeito máximo observado foi

para a dose mais baixa testada, na concentração de 0,1 mg/ mL do extrato, com apenas $65.9 \pm 4.3\%$ das células recuperadas do compartimento mais baixo, ($n = 8$; $p < 0,005$) (120).

Extrato aquoso

As infusões obtidas de amostras comerciais de camomila, cuja parte da planta não foi informada, apresentaram atividade antioxidante baixa em relação a outras infusões de chás de plantas testadas (limão, arnica, chá verde, boldo e hortelã) quando avaliada pelo método do ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS), não havendo diferença significativa entre as diferentes marcas avaliadas, e apresentaram as maiores percentagens de inibição (48%) sobre COX-2 (199).

O extrato aquoso das flores (infusão) a 5% (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ extrato aquoso contendo 200 μM de apigenina 7-O-glicosídeo, principal constituinte), foi investigado quanto aos efeitos inibitórios do extrato aquoso das flores (infusão) a 5% (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ extrato aquoso contendo 200 μM de apigenina 7-O- glicosídeo, como principal constituinte) sobre o óxido nítrico (NO) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS) em macrófagos RAW 264.7 de murino. O tratamento de camomila inibiu induzida a produção de NO por lipopolissacarídeo (LPS) e bloqueou significativamente interleucinas (IL-1 β e IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF) induzidos em macrófagos e reduziu a produção e a expressão de proteínas mRNA induzida por LPS iNOS. Nos macrófagos RAW 264,7, a atividade da RelA/p65 ao DNA induzida por LPS foi significativamente inibida por camomila, efeito mediado pela inibição da proteína IKK β , a montante da quinase regulando a atividade de NF-kB/Rel, e a degradação do fator de inibição-kB. Estes resultados demonstram que a camomila inibe a produção de NO e a expressão do gene através da inibição iNOS da ativação da subunidade RelA/ p65 e suporta a utilização de camomila como um agente anti-inflamatório eficaz (197).

Os efeitos inibitórios do extrato aquoso de partes aéreas (10, 50, 100, 150, 200 e 300 μg extrato seco/ mL) foram observados sobre a atividade da xantina oxidase, nas seguintes percentagens para as concentrações ($\mu\text{g}/\text{mL}$) testadas: 10 (0%), 50 (9,6%), 100 (25%), 150 (35,2%), 200 (40%), 300 (55,9%). Os resultados sugerem que a planta pode ser uma boa opção para o tratamento de gota, devido a essa atividade anti-inflamatória e inibidora da xantina oxidase. Investigações mais aprofundadas sobre o efeito de redução do ácido úrico são necessárias, especialmente estudos *in vivo* (198).

Extrato hidroalcoólico

O extrato etanólico das flores (0,1 – 1 – 10 – 100 - 1000 $\mu\text{L}/\text{mL}$) atuou sobre a quimiotaxia de leucócitos humanos isolados de amostras de sangue periférico (10 mL) de voluntários saudáveis, em que a migração de células foi inibida *in vitro* no mesmo nível que mostrou por dexametasona (120).

Na concentração de 100 g/ mL o extrato etanólico das flores demonstrou supressão significativa de espécies reativas de oxigênio (ROS) a partir de células infectadas por *Helicobacter pylori* ($p < 0,01$) de isolado clínico (193C). Os resultados do estudo revelaram efeito anti-inflamatório e citoprotetor que poderiam validar parcialmente o uso tradicional da planta em distúrbios gastro-intestinais particularmente aos associados com *H. pylori*. Além disso, os resultados obtidos podem levar a possíveis candidatos futuros de quimioprevenção contra úlcera péptica ou câncer gástrico (200).

Componente isolado - Apigenina

No estudo apenas a apigenina foi extraída do extrato aquoso de flores (7,5 g planta : 100 mL), onde 10 μL e 50 μL , continham respectivamente 4 μM e 10 μM de apigenina. A quercetina, também testada, foi isolada de *Filipendula ulmaria* L. A apigenina obtida do extrato aquoso (contendo fenóis totais, 1,68 g/ L e apigenina, 0,22 g/ L) e o compostos polifenólicos isolados (apigenina e quercetina, 0 - 100 μM) foram incubadas com macrófagos THP1, para avaliar a inibição de biomarcadores proinflatórios, citocinas interleucina (IL)-1b, IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). A apigenina (10 μM) e a quercetina (10 e 25 μM) reduziram significativamente ($p < 0,05$) a IL-6 e o *TNF- α* . No Comet Assay ambos os polifenóis mostraram efeito protetor positivo contra danos oxidativos (55).

Antimutagênica

Extrato hidroalcoólico

A atividade antimutagênica do extrato obtido da maceração das flores com etanol 70% foi avaliada no Teste de Ames com a TA 100, sem e com mistura S9 (microsomo hepático) nas concentrações de 5, 10, 25 e 50 mg/ mL. O extrato das flores inibiu reversão da TA 100, sem (38,1%) e com (43,6%) ativação metabólica (mistura S9) em relação ao controle positivo (azida sódica). A triagem fitoquímica dos extratos demonstrou a presença de flavonoides, taninos, alcaloides e glicosídeos, que poderia ser responsável por suas atividades potenciais que observados neste estudo (191).

Antioxidante

Avaliada para o extrato aquoso (70, 132, 166, 197, 199), hidroalcoólico (191) e metanólico (12) principalmente pelo método sequestrador de radicais livres DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazila), mas também pelo método ABTS (ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) e pelo ensaio do potencial redutor férrico.

Extrato aquoso e metanólico

O extrato metanólico das folhas secas (12) e do chá (0,1 g/ mL) (166) no método sequestrador de radicais livres DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazila) que determina a capacidade de sequestrar esse radical (12, 166) pela CI50 (concentração da amostra que inibe em 50% o teor do radical livre DPPH), não apresentou atividade antioxidante (12) ou foi uma das espécies testadas com pior atividade antioxidante (CI50 47,41 mg/ mL) quando comparada com outras espécies, chá verde (*Camelia sinensis* não-fermentada) com CI50 de 0,14 mg/ mL, canela (*Cinnamomum zeylanicum*) com CI50 de 0,37 mg/ mL, cravo (*Eugenia aromatica*) com CI50 de 0,46 mg/ mL, louro (*Laurus nobilis*) com CI50 de 0,76 mg/ mL e chá preto (*Camelia sinensis*, fermentada) com CI50 de 0,96 mg/ mL (166). O extrato hidroalcoólico das flores (em etanol 70%), 1 mg/ mL, neste método e no de Trolox-equivalente (TEAC) também mostrou baixa atividade anti-oxidante (191).

Resultados semelhantes foram encontrados para as infusões de amostras comerciais de camomila, pelo método ABTS, do ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) e pelo ensaio do potencial redutor férrico (FRAP), apresentaram atividade antioxidante baixa (ABTS, $\mu\text{mol eq. Tx/mL}$, 0.52 ± 0.020 a 0.60 ± 0.010 e FRAP, $\mu\text{mol eq. FeSO}_4/\text{mL}$, 1.11 ± 0.008 a 1.37 ± 0.003) sem diferença significativa entre as diferentes marcas avaliadas (444).

No entanto, outros estudos apresentaram atividade diferente (70, 132, 201). Os extratos aquosos da infusão e decocção (70, 132) obtido de ápices florais e caules das inflorescências (70) e flores (132) na concentração final de 8 mg/ mL (70) e 1,04 – 16,67 mg/ mL (132), respectivamente, e o extrato metanólico de ápices florais e caules das inflorescências na concentração final de 8 mg/ mL (70). Guimarães e colaboradores (70) reportaram propriedades antioxidantes para extratos aquoso e metanólico (8 mg/ mL) e Matic e colaboradores (132) observaram que a decocção de camomila apresentou atividade sequestradora de radicais livres significativamente maior em comparação com a infusão (1,04 – 16,67 mg/ mL).

Atividade esta presente no extrato aquoso 5% (5 a 40 µg/ mL) das flores secas (201), cujo cromatograma em HPLC revelou a presença de apigenina 7-O-glicosídeo (63,3%) e apigenina 7-O-neohespridoside (27,7%) como constituintes majoritários.

Em cultura celular de macrófagos (RAW 264.7) de murino foi determinada a viabilidade celular (pela redução mitocondrial-dependente de 3 (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil (MTT) a formazano), tendo sido realizados: ensaio de espécies reativas de oxigênio intracelular (dano oxidativo pelo peróxido de hidrogênio), medição da atividade da superóxido dismutase em 264.7 RAW e da atividade da enzima catalase. Os efeitos citoprotetores da camomila em macrófagos (RAW 264.7) induzidos por peróxido de hidrogênio (H₂O₂) foram demonstrados (201).

O pré-tratamento das células com camomila marcadamente atenuou a perda de viabilidade celular induzida por H₂O₂ de maneira dose-dependente. O mecanismo pelo qual os macrófagos foram protegidos pela camomila do estresse oxidativo foi através da indução de várias enzimas antioxidantes incluindo a NAD(P)H, quinona oxidoredutase, superóxido dismutase, catalase e aumento e acumulação nuclear do factor de transcrição Nrf2 e sua ligação a elementos da resposta antioxidante. Além disso, a camomila dependente da dose reduziu o aumento de espécies reativas de oxigênio mediada por H₂O₂ a nível intracelular. Os resultados demonstraram que a camomila teve efeitos protetores contra o stress oxidativo e pode ser benéfica para proporcionar uma defesa contra os danos celulares (201).

Antiproliferativa e apoptótica

A atividade antiproliferativa e apoptótica para os extratos aquoso, hidroalcoólico e apolar (202), extrato aquoso e metanólico (128, 133) e componente isolado, bisabololoxideo A (BSBO) obtido de extrato metanólico (58) foi avaliada sobre diferentes linhagens tumorais.

Extratos aquoso, hidroalcoólico e apolar

Todos os extratos de flores de camomila testados (apolar, etanólico, aquoso) de amostras comerciais, 6,25 - 50 mg/ mL, mostraram efeito citotóxico pobre (LD₅₀ > 10,00 mg/ mL) em fluído ascítico de ratos (Wistar) transplantados com células ascíticas de sarcoma de Yoshida (202).

Extrato aquoso e metanólico

Efeito dos extratos aquoso (200 µg/ mL) e metanólico obtidos das flores (200 µg/ mL) na viabilidade celular: (A) células epiteliais normais de próstata humana transformadas por vírus PZ-HPV-7 e células humanas de câncer de próstata LNCaP, DU145, e PC-3 e (B) HeLa (cervical adenocarcinoma), HT1080 (fibrossarcoma), RKO (colon carcinoma), e T-47D (breast carcinoma de mama). Os valores de IC50, após exposição durante 72 h, para extrato aquoso de camomila variou de 1650-4000 µg/ mL e 165-300 ng/ mL para o extrato metanólico. A ordem dos valores de IC50 foi a seguinte: T-47D> HT1080> HeLa> RKO. No geral, estas observações sugerem que a camomila provoca respostas inibitórias diferenciais sobre o crescimento de células cancerígenas em relação às células normais (128, 133).

Os extratos aquoso (200 µg/ mL), metanólico (100, 200 e 2000 µg/ mL) e aquoso-metanólico (100 e 200 µg / mL), de camomila inibiram o crescimento mínimo nas células normais, ao passo que uma diminuição significativa da viabilidade celular foi observada em várias linhagens celulares: (a) de câncer humano da próstata derivadas de diferentes sítios metastáticos (andrógeno responsivo LNCaP, metástase em linfonodo supraclavicular; andrógeno-refratário PC-3, metástase no osso e DU145, metástase em cérebro); (b) adenocarcinoma do colo do útero (HeLa); (c) carcinoma de mama (T-47D); (d) carcinoma de cólon (RKO); (e) fibrossarcoma (HT 1080) e (f) células transformadas por vírus PZ-HPV-7 (derivadas de tecido normal da zona periférica da próstata, e imortalizadas por transfecção com vírus de HPV 18 (obtidas da American Type Culture Collection, Manassas, VA) (128, 133).

Os autores observaram apoptose diferencial em células cancerígenas, mas não nas células normais, em doses semelhantes. A análise por HPLC do extrato de camomila confirmou a presença de apigenina 7-O-glicosídeo, como o principal constituinte de camomila.

O glicosídeo de apigenina inibiu o crescimento de células de câncer, mas em grau menor que a aglicona de origem, a apigenina. De acordo com os autores, experimentos *ex vivo* sugerem que desconjugação de glicosídeos ocorre *in vivo* para produzir aglicona, especialmente no intestino delgado (133).

O cromatograma representativo dos tempos relativos às células PC-3O incubadas com o extrato metanólico demonstrou a conversão de apigenina 7-O-glicósídeo à apigenina provavelmente pela hidrólise da ligação β- glicósídeo. O aumento do pico de apigenina observado correlacionado com a diminuição do conteúdo de apigenina-7-O-glicosídeo no

meio de cultura, sugere que i) glicosídeos de apigenina estão presentes no compartimento celular, e ii) as células cancerosas têm potencial para desglicosilação de flavonoides e sua conversão em aglicona, que é responsável pela a atividade anti-cancerígena (133).

Atividade Apoptótica

Componente isolado

Bisabololoxideo A (BSBO) isolado de extrato metanólico de amostras comerciais egípcias foi testado quanto à atividade apoptótica. O bisabololoxideo A (BSBO), um dos principais constituintes dos extratos de camomila, é responsável pelo efeito antiprurítico e a sua incubação nas concentrações de 30-100 μM durante 24 h exerceu efeitos citotóxicos e pró-apoptóticos em timócitos de ratos.

Para caracterizar melhor a citotoxicidade do BSBO (10 μM ou inferiores) sobre as células que sofrem de sobrecarga de cálcio pelo ionóforo de cálcio A23187, indutora da morte celular Ca^{2+} -dependente, foi examinada por Fukunaga e colaboradores (2013) (58) em timócitos de roedores (ratos Wistar). Ao contrário do esperado, BSBO (1-10 μM) inibiu o aumento induzido por A23187 na letalidade celular de timócitos de ratos. BSBO atenuou aumentos A23187- induzidos em populações de células vivas encolhidas, células vivas expostas-fosfatidilserina, e as células mortas, sem afetar o aumento de Ca^{2+} intracelular e a concentração hiperpolarização dependente de Ca^{2+} .

De acordo com os autores, o efeito de BSBO em células tratadas com A23187 pode ser única porque a ativação dos canais de Ca^{2+} dependentes de K^+ é necessária para a contração celular, a externalização de fosfatidilserina, e morte celular em algumas células. A morte celular induzida por A23187, não foi inibida por Z-VAD-FMK, um pan-inibidor de caspases, logo, a morte celular pode ser uma necrose com características observadas na fase inicial da apoptose. Estes resultados sugerem que BSBO em baixas concentrações micromolares é citoprotetor contra a sobrecarga de cálcio (58).

Antitumoral

Extrato aquoso e metanólico

Os extratos aquosos da infusão e decocção (70, 132) obtido de ápices florais e caules das inflorescências (70) e flores (132) na concentração final de 8 mg/ mL (70) e 1,04-16,67 mg/ mL (132), respectivamente, e o extrato metanólico de ápices florais e caules das inflorescências (132) na concentração final de 8 mg/ mL (132) foram testados quanto a

atividade antitumoral. As linhagens de células tumorais humanas testadas foram de: adenocarcinoma de mama (MCF-7) (132), câncer de pulmão de não pequenas células (NCI-H460) (132), carcinoma de cólon (HCT-15) (132), carcinoma cervical (HeLa) (70, 132), carcinoma hepatocelular (HepG2) (132), melanoma humano (Fem-x), adenocarcinoma de mama humano (MDA-MB-361), carcinoma de colon humano (LS174) e células de leucemia mielogênica crônica (K562). Os resultados foram expressos em valores de GI50 (concentração necessária para inibir 50% da proliferação celular).

A infusão e decocção das flores (1,04-16,67 mg/ mL) exerceram ação seletiva citotóxica dose-dependente contra as células cancerígenas alvo das linhagens Fem-x, MDA-MB-361, LS174, K562 e HeLa (258).

No entanto, em outro estudo (70), a decocção (8 mg/ mL) não exibiu atividade antitumoral ($GI_{50} > 400 \mu\text{g/ mL}$), que segundo os autores, pode indicar que esta bioatividade esteja relacionada com os compostos (incluindo os fenólicos), que não foram extraídos ou que foram afetados pelo processo de cozimento.

O efeito citotóxico do chá de camomila foi muito fraco para células mononucleares imunocompetentes do sangue periférico de voluntários saudáveis (PBMC) (132). O estudo *in vitro* do chá de camomila mostrou o efeito citotóxico mais forte e alta seletividade na ação antitumoral contra células de leucemia K562.

O extrato metanólico (8 mg/ mL) (70) da planta e a infusão inibiram o crescimento das linhagens celulares HCT-15 (GI_{50} 250,24 e 298,23 $\mu\text{g/ mL}$, respectivamente) e HeLa (GI_{50} 259,36 e 277,67 $\mu\text{g/ mL}$, respectivamente) sem apresentar hepatotoxicidade ($GI_{50} > 400 \mu\text{g/ mL}$). A infusão e a decocção continham maiores teores de ácidos orgânicos (24,42 e 23,35 g/ 100 g peso seco), enquanto que o extrato metanólico continha quantidades maiores de ácidos fenólicos (3,99 g/ 100 g p.s.) e flavonoides (2,59 g/ 100 g p.s.). O principal composto encontrado em todas as preparações foi a luteolina O-acilhexosídeo (70).

Atividade de inibição da agregação plaquetária

A atividade de inibição da agregação plaquetária foi avaliada para o extrato aquoso (124) e componentes isolados, como conjugados polissacarídicos-polifenólicos (203) e outros (124) sobre a agregação induzida por ADP e ácido araquidônico, bem como verificada a atividade da enzima monofosfato cíclico de adenosina-fosfodiesterase (cAMP-PDE).

Componentes isolados

O tratamento de plasma rico em plaquetas (PRP) obtido a partir de doadores saudáveis com conjugados de polissacarídeo-polifenólicos de *M. chamomilla* (MC), isolados de flores de camomila de amostras comerciais, na concentração de 100 g/ mL, resultou em efeito dose-dependente na diminuição da agregação de plaquetas induzida por vários agonistas (ADP, ácido araquidônico e colágeno). Os conjugados de MC reduziram a agregação de plaquetas induzida por ADP e ácido araquidônico de 88% e 78%, respectivamente e um forte efeito inibitório foi observado na agregação induzida por colágeno, 71%. No plasma rico em plaquetas (PRP) obtido de pacientes com desordens cardiovasculares (histórico ou síndrome coronária aguda recebendo o complexo de terapia antiplaquetária combinada com clopidogrel (75 mg/ dia) e o ácido acetilsalicílico (150 mg/ dia), os conjugados na mesma concentração, inibiram a agregação de plaquetas induzida por ADP (10 M) a 85% e por colágeno (2 g/ mL) foi de 83%. No teste sobre as plaquetas de sangue humano, cultura de fibroblastos de camundongos L929 (American Type Culture Collection Certified Cell Line-ATCC CCL1) e células de pulmão humano A549, de conjugados polissacarídicos-polifenólicos isolados de camomila não mostram quaisquer efeitos de citotoxicidade. Os conjugados de polissacarídeo-polifenólicos obtidos a partir de *M. chamomilla* são potenciais compostos para o desenvolvimento de um novo agente anti-plaquetário, o que pode ser uma alternativa para as drogas anti-plaquetas atualmente utilizadas (203).

Extrato aquoso e componentes isolados

A infusão das inflorescências de camomila inibiu a atividade da enzima monofosfato cíclico de adenosina-fosfodiesterase (cAMP-PDE) (IC₅₀ 17,9-40,5 µg/ mL), enquanto que a monofosfato cíclico de guanosina-fosfodiesterase específica tipo 5 (GMPc-PDE5) foi menos afetada (inferior a 15% com 50 µg/ mL). Entre os compostos individuais testados, apenas os flavonóides (apigenina-7-O-glicosídeo, luteolina-7-O-glicosídeo e patuletina-7-O-glicosídeo) mostraram um efeito inibitório (IC₅₀ 1,3-14,9 µM), o que contribuiu para cerca de 39% de inibição da infusão; outros compostos responsáveis pela inibição da cAMP-PDE ainda permanecem desconhecidos. Embora a evidência experimental apoie a utilização da camomila no tratamento de espasmos gastrointestinais menores, a inibição do cAMP-PDE pode ser um mecanismo subjacente provável à atividade espasmolítica. Os componentes isolados utilizados no trabalho são de origem comercial, não tendo sido isolados do extrato (124).

Extrato	Padronização/ Perfil fitoquímico	Dose/ Concentração testada	Metodologia	Amostra (população do estudo)	Resultados	Referências
ANTIADESÃO						
<p>Extrato hidroalcoólico (etanol 60%)</p> <p>Flores</p> <p>Amostras comerciais, origem não informada (Integria Healthcare, Queensland, Australia)</p>	<p>Sim</p> <p>Mínimo de 0,4 mg/ mL de bisabolol</p>	<p>5 µL, 5 mg/ mL concentração final</p>	<p>Ensaio atividade anti-adesão. Ensaio de citotoxicidade (ensaio colorimétrico que tem como princípio a redução do 3- (4,5-dimetil tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio (MTT), através de uma enzima mitocondrial tetrazólio-succinato-desidrogenase, em MTT-formazan</p>	<p>Linhagem celular: Células HT-29 (adenocarcinoma de cólon humano). Cepa de <i>Campylobacter jejuni</i>: <i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i> cepa 81116 (NCTC: 11828).</p>	<p>Atividade antiadesiva não significativa e citotoxicidade inferior a 20%. Atividade antibacteriana não determinada para o extrato.</p>	<p>(48)</p>

ANTI-INFLAMATÓRIA						
<p>Extrato aquoso</p> <p>Flores Amostras comerciais, origem não informada (The Organic Herb Trading Company, Somerset, UK)</p>	<p>Sim</p> <p>Concentração de fenóis totais, 1,68 g/ L e apigenina, 0,22 g/ L</p>	<p>10 µL (4 µM de apigenina) e 50 µL (20 µM de apigenina)</p>	<p>Determinação citocina:s interleucina (IL)-1b, IL-6 e factor de necrose tumoral-alfa (TNF-a). Ensaio de genotoxicidade (Comet assay em linfócitos B humanos)</p>	<p>THP1 células (monócitos humanos de linhagem celular leucêmica) adquiridas da ECACC (European Animal and Cell Collection); linfócitos B humanos adquiridos da NIGMS Human Genetic Cell Repository (Coriell, California, USA)</p>	<p>A apigenina e a quercetina (10 uM) reduziram a IL-6 de forma significativa (p <0,05) e na concentração de 25 uM, reduziram significativamente o TNF-a. As menores concentrações anti- inflamatórias eficazes não foram citotóxicas. Polifenóis apresentaram efeito protetor.</p>	<p>(55)</p>

<p>Extrato aquoso</p> <p>Parte da planta não informada</p> <p>Amostras comerciais (supermercados, México)</p>	<p>Sim</p> <p>Fenóis totais (conteúdo, µg eq. AG/ mL) / Flavonóides totais (µg eq. (+)-catequina / mL): 61,84 ± 2,79 / 61,35 ± 3,34.</p> <p>Outros constituintes: ácido cafeico, umbeliferona, apigenina e herniarina; quercetina (em duas marcas)</p>	<p>1 g amostra : 200 mL água destilada</p>	<p>Determinação da capacidade antioxidante (equivalente a Trolox , TEAC): avaliada pelo Método ABTS, do ácido 2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolina-6-sulfônico).</p> <p>Atividade quelante: A atividade quelante do íon Fe²⁺ foi expressa como µg equivalentes de EDTA por mL (µg eq EDTA/mL).</p> <p>Determinação da porcentagem da inibição da enzima COX-2: atividade anti-inflamatória expressa como porcentagem de inibição (%).</p>	<p>N.D.</p>	<p>Atividade antioxidante mais baixa sem diferença significativa entre as marcas avaliadas. Apresentou ainda, a maior atividade quelante e as maiores porcentagens de inibição (48%) sobre a COX-2.</p>	<p>(199)</p>
<p>Óleo essencial e extrato hidroalcoólico (etanol 20%)</p> <p>Flores</p> <p>Rendimento (% de OE) (v/p): amostras brasileiras, 0,2 – 0,3%; egípcia, de 0,5%</p> <p>Plantas da região metropolitana (Paraná) e amostra do Egito</p>	<p>Sim</p>	<p>0,1 – 1 – 10 – 100 - 1000 µg/ mL</p>	<p>Isolamento dos leucócitos humanos (sangue humano periférico obtido de voluntários sadios). Migração celular de leucócitos: expressa como uma porcentagem do controle (o número de células, que não foram tratadas com qualquer extrato de planta, migrando para quimioattractante em condições semelhantes)</p>	<p>Leucócitos humanos (granulócitos - neutrófilos, eosinófilos e basófilos, constituiu a maior população de leucócitos (> 73%); seguido por células mononucleares - linfócitos e monócitos).</p>	<p>Sinais de citotoxicidade ausentes nas concentrações testadas. Inibição, dose-dependente, inesperada e significativa da migração de leucócitos PMN para extratos de ambas às origens (nacional e egípcia).</p>	<p>(120)</p>

<p>Voucher das amostras: Herbário do Laboratório de Farmacognosia (Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Brasil)</p>						
<p>Extrato aquoso (5%) Flores Amostras comerciais de origem egípcia (Bec's Tea Nirvana, Cleveland, OH, EUA)</p>	<p>Sim Apigenina 7-O-glicosídeo é o constituinte principal (50 ug/ mL extrato aquoso contém 200 µM do componente)</p>	<p>Efeito sobre os níveis de nitrito endógenos e na atividade de NF-κB: 10, 20 e 40 µg/ mL Viabilidade celular: 10, 20, 40 e 80 µg / mL Produção de NO: 10 e 20 µg / mL Produção de NO e expressão de iNOS: 5, 10, 20 e 40 µg / mL</p>	<p>Inibição do óxido nítrico (NO) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Ensaio de viabilidade celular (pela redução mitocondrial-dependente de 3 (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil (MTT) a formazano). Estimativa de nitrito. Análise de Western blot. Análise em PCR da Transcriptase (RT). Teste de desvio de mobilidade eletroforética (EMSA). Estimativa de nitrito endógeno produzido, viabilidade celular, produção de NO, efeito da expressão de iNO nos macrófagos, efeito sobre a atividade NF-κB</p>	<p>Macrófagos RAW 264.7 de murino American Type Culture Collection (ATCC)</p>	<p>Inibição da produção de NO e da expressão do gene através da inibição iNOS RelA/ativação p65.</p>	<p>(197)</p>

<p>Extrato hidroalcoólico (etanol 20%)</p> <p>Flores</p> <p>Amostras comerciais (Paraná e Egito)</p> <p>Voucher das amostras: Herbário do Laboratório de Farmacognosia, Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (Brasil)</p>	<p>Sim</p>	<p>0,1, 1, 10, 100, 1000 µL/ mL</p>	<p>Leucócitos humanos (sangue periférico de voluntários saudáveis). Avaliação da citotoxicidade. Migração de leucócitos (técnica de Boyden modificada)</p>	<p>Leucócitos humanos: Amostras de sangue periférico (10 mL); preparações de células com > 95% de células viáveis.</p>	<p>Presença de atividade anti-inflamatória, com inibição da migração de células <i>in vitro</i> similar à dexametasona.</p>	<p>(145)</p>
<p>Extrato aquoso</p> <p>Partes aéreas</p> <p>Origem da amostra, Irã</p> <p>Voucher das amostras: Departamento de Farmacognosia, Faculdade de Farmácia (Mashhad University of Medical Sciences).</p>	<p>N.D.</p>	<p>10, 50, 100, 150, 200 e 300 µg/ mL</p>	<p>Porcentagem de inibição da xantina oxidase</p>	<p>Xantina e enzima</p>	<p>Atividade anti-inflamatória e inibição da xantina oxidase, chegando a 56% na concentração de 300 µg/ mL. Potencial utilização no tratamento da gota.</p>	<p>(198)</p>

ANTIMUTAGÊNICA						
Extrato hidroalcoólico (etanol 70%)		Antioxidante: 1 mg/ mL Antibacteriana: 50 mg/ mL (cinco diluições seriadas, 3, 12; 6, 25; 12, 5; 25 e 50 mg/ mL)	A atividade antioxidante foi avaliada através de dois métodos, atividade antioxidante Trolox-equivalente (TEAC) e os ensaios de radicais difenilpicrilhidrazil (DPPH).	Antimutagênica: <i>Salmonella typhimurium</i>	Atividade inferior a apresentada por <i>Mentha piperita</i> , que exibiu a mais alta proteção contra a mutagenicidade.	(191)
Flores Origem da amostra, Irã	Não	Antimutagênica: N.D. Concentrações do extrato de plantas (5, 10, 25 e 50 mg/ mL)	Potencial antimutagênico (Teste de Ames com a TA 100, sem e com mistura microsomal S9).			

ANTIOXIDANTE						
N.D. Chás Amostras comerciais (redes de supermercados CE, Brasil)	N.I.	2,0 mL da solução metanólica do extrato (0,1 g/ mL)	Avaliação da ação antioxidante pelo método seqüestrador de radicais livres DPPH (1,1-difenil-2- picril-hidrazila). Atividade antioxidante determinada pelo radical DPPH.	N.I.	A camomila não foi uma das espécies testadas com melhor atividade antioxidante.	(166)
Extrato aquoso (5%) Flores Amostras comerciais, origem egípcia (Bec's Tea Nirvana, Cleveland, OH, EUA) Voucher das amostras: Department of Urology, CaseWestern Reserve University (Cleveland, OH, USA)	Sim	5 a 40 µg/ mL	Ensaio de viabilidade celular (pela redução mitocondrial-dependente de 3 (4,5-dimetiltiazol-2-il) - 2,5-difenil (MTT) a formazano). Ensaio espécies reativas de oxigênio intracelular. Medição das atividades de: NQO1, superóxido dismutase, da enzima catalase. Análise de Western blo. Teste de desvio de mobilidade eletroforética (EMSA).	Macrófagos RAW 264.7 de murino American Type Culture Coleção (Manassas, VA, EUA)	Efeito citoprotetor em macrófagos RAW 264.7, reduzindo de forma dose- dependente o aumento de espécies reativas de oxigênio mediada por H ₂ O ₂ nos níveis intracelulares.	(201)

ANTIPROLIFERATIVA / APOPTÓTICA						
<p>Extrato aquoso e metanólico (ambos 5%)</p> <p>Flores Amostras comerciais (Barody Imports Inc., Clifton, NJ, EUA)</p>	<p>Sim</p>	<p>Ensaio de Proliferação: 1000, 2000, e 4000 µg/ mL de extrato aquoso. Ensaio de fragmentação de DNA e Ensaio de detecção da morte celular: 2000 µg/ mL, extrato aquoso e 200 µg/ mL, extrato metanólico. Detecção de apoptose por microscopia de fluorescência: 2000 µg/ mL aquoso e 200 µg/ mL metanólico.</p>	<p>Ensaio de Proliferação: ensaio MTT [brometo de 3 (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio] o. Ensaio de fragmentação de DNA. Ensaio de detecção da morte celular. Detecção de apoptose por microscopia de fluorescência.</p>	<p>Células cancerosas humanas da próstata derivados de diferentes sítios metastáticos foram estudados: andrógeno responsivo LNCaP (originalmente obtida de câncer de próstata metastático em um linfonodo supraclavicular), andrógeno-refratário PC-3 (originalmente obtida de câncer de próstata metastático no osso) e DU145 (originalmente obtida de câncer de próstata metastático em cérebro). Células transformadas por vírus: PZ-HPV-7, derivadas de tecido normal da zona periférica da próstata, e imortalizadas por transfecção com vírus de HPV 18 (obtidas da American Type Culture Collection (Manassas, VA). Outras linhagens celulares: HeLa (adenocarcinoma do colo do útero), T-47D (carcinoma da mama), RKO (carcinoma do cólon), e HT 1080 (fibrossarcoma).</p>	<p>Os extratos de camomila promoveram diminuição significativa da viabilidade celular em várias linhagens celulares de câncer humano, com apoptose diferencial entre células cancerígenas e normais, em doses semelhantes. O glicósido de apigenina inibiu o crescimento de células cancerígenas, mas em grau menor que a aglicona de origem, a apigenina.</p>	<p>(128)</p>

<p>Extratos metanólico, etanólico e propanólico (todos, 5%)</p> <p>Flores Amostradas comerciais de origem libanesa (Baroody Imports Inc., Main Ave Clifton, New Jersey) e de origem egípcia (Bec's Tea Nirvana, Cleveland, Ohio)</p>	Sim	<p>Células de câncer de próstata humana PC-3: 100 e 200 µg/ mL de extratos aquoso, metanólico e aquoso-metanólico.</p> <p>Ensaio de proliferação: 25-800 µg/ mL de concentração de extrato aquoso.</p> <p>Deteção de apoptose por microscopia de fluorescência: 200 µg/ mL de extratos aquoso e metanólico.</p>	<p>Ensaio de Proliferação: O efeito de camomila sobre a inibição do crescimento foi avaliada como percentagem da viabilidade de células em que as células tratadas com o veículo foram tomados como 100% viáveis.</p> <p>Deteção de apoptose por microscopia de fluorescência.</p>	<p>Células de câncer de próstata humana PC-3 andrógeno-refratários (derivadas de câncer de próstata metastático no osso) obtidas da American Type Culture Collection (Manassas, VA). Outras linhagens: LNCaP e DU145 (adenocarcinoma da próstata), HeLa (adenocarcinoma do colo do útero), T-47D (carcinoma da mama), RKO (carcinoma do cólon) e HT 1080 (células de fibrossarcoma).</p>	<p>Inibição significativa da proliferação de células PC-3, indicando que a apigenina possui atividade anticancerígena.</p>	(133)
<p>Extrato metanólico</p> <p>Parte da planta não informada Amostradas comerciais de origem egípcia (Seikatsu No Ki, Tóquio, Japão)</p>	N.I.	<p>Bisabololoxideo A (BSBO): 30–100 µM</p>	<p>Alterações no volume das células induzida por A23187, BSBO, ou sua combinação, análises da intensidade de dispersão para frente (em unidades arbitrárias), parâmetro indicativo do tamanho da célula.</p>	<p>Timócitos (ratos Wistar, 8 semanas)</p>	<p>BSBO inibiu o aumento induzido por A23187 na morte celular de timócitos de ratos; atenuou aumentos induzidos por A23187 sem afetar o aumento da concentração intracelular de Ca²⁺, indicando um efeito único. Sugerindo que BSBO em baixas concentrações (mM) é citoprotetor contra a sobrecarga de cálcio.</p>	(58)

<p>Aquoso^a, hidroalcoólico^b e apolar^c ^a água destilada, ^b etanol 95%, ^c éter de petróleo) Flores Rendimento: ^a 10,4%, ^b 7,3%, ^c 0,85% Amostras comerciais adquiridas fontes distintas, origem não informada Voucher das amostras: Pharmaco-Biological Department, Universidade de Messina (Itália)</p>	N.I.	6,25 - 50 mg/ mL	<p>Preparação das células: Fluído ascítico de ratos (Wistar albinos) transplantados com células ascíticas de sarcoma de Yoshida, 7-8 dias antes. Ensaio de citotoxicidade: Técnica de Gorer e O' Gorman's. Citotoxicidade expressa como LD50 e calculada usando o método descrito por Reed e Muench.</p>	Células de fluído ascítico de ratos	<p>Todos os extratos testados de camomila mostraram efeito citotóxico pobre (LD50 > 10.00 mg/ mL).</p>	(202)
--	------	------------------	--	-------------------------------------	---	-------

ANTITUMORAL						
<p>Extratos aquosos e metanólico</p> <p>Ápices florais e caules das inflorescências</p> <p>Origem da amostra, Trás-os-Montes, nordeste de Portugal</p> <p>Voucher: herbário Escola Superior Agrária de Bragança (BRESA)</p>	Sim	<p>Atividade antioxidante: concentração final de 2,5 mg/ mL).</p> <p>Atividade antitumoral: concentração final de 8 mg/ mL). Em ambos os casos, posteriormente as soluções foram ainda mais diluídas.</p>	<p>Atividade antioxidante: Valor de EC50 (concentração da amostra que providencia 50% da actividade antioxidante ou 0,5 de absorvância no ensaio do poder de redução). Atividade antitumoral: Valores de GI50 (concentração da amostra que inibia 50% do crescimento celular líquida). Elipticina foi utilizado como controle positivo.</p> <p>Hepatotoxicidade: Valores de GI50 (concentração da amostra que inibia 50% do crescimento celular líquida). Elipticina foi utilizado como controle positivo.</p>	<p>Atividade antitumoral - cinco linhagens de células tumorais humanas: MCF-7 (adenocarcinoma da mama), NCI-H460 (câncer de pulmão de células não pequenas), HCT-15 (carcinoma do cólon), HeLa (carcinoma cervical) e HepG2 (carcinoma hepatocelular).</p>	<p>Todas as amostras revelaram propriedades antioxidantes. A decocção não exibiu atividade antitumoral. O extrato metanólico da planta e a infusão inibiu o crescimento das linhagens celulares HCT-15 e HeLa sem apresentar hepatotoxicidade.</p>	(132)

<p>Extrato aquoso Flores</p>	<p>Sim</p>	<p>Antitumoral: 1,04–16,67 mg/ mL. Antioxidante: Extratos da planta (100 mL) foram misturados com 1400 mL de de solução de metanol de DPPH 80 mM (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). Citotoxicidade: 5 g de flores / 100 mL de água destilada</p>	<p>Sobrevivência das células-alvo: Determinada pelo teste MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina) para viabilidade de células isoladas.</p>	<p>Linhagens celulares malignas de adenocarcinoma cervical Humano (HeLa), melanoma humano (Fem-x), adenocarcinoma de mama humano (MDA-MB-361) e carcinoma de colon humano (LS174), células de leucemia mielogênica crônica (K562). Células mononucleares imunocompetentes do sangue periférico saudáveis (PBMC).</p>	<p>Ação citotóxica seletiva dose-dependente contra as células cancerígenas alvo. Efeito citotóxico mais intenso e alta seletividade na ação antitumoral contra células de leucemia K562. O efeito citotóxico do chá de camomila foi muito fraco para PBMC saudável. A decoção da camomila apresentou atividade sequestradora de radicais livres significativamente maior em comparação com a infusão.</p>	<p>(132)</p>
<p>Extrato aquoso Parte da planta não informada</p>	<p>N.I.</p>	<p>N.D.</p>	<p>N.D.</p>	<p>Sistema API ZYM (Bio M'erieux, França): substratos de enzimas desidratados.</p>	<p>Atividades enzimáticas mais elevadas foram encontradas em sucos frescos do que no preparado como infusões de água da planta seca. Em ambos os casos, a naftol-AS-BI-fosfoidrolases teve a maior atividade, seguida pela fosfatase ácida. As infusões em água mostrou uma das maiores atividades enzimáticas. A secagem do material resultou em atividades enzimáticas diminuídas.</p>	<p>(204)</p>

INIBIÇÃO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA						
Extrato aquoso		concentração da infusão (mg/ mL) (média + SD)	Atividade de cAMP-PDE edeterminação da atividade da PDE5A1			
Capítulos e flores (peneiradas)		CFI 1 4.8 + 0.4	Expressão e Ensaio Enzimático de PDE5A1	Homogeneizado de plaquetas (sangue de voluntários saudáveis)		
Amostras comerciais	Sim	SFI 1 4.1 + 0.3	Recombinante Humano		Inibiu a atividade da monofosfato cíclico de adenosina-fosfodiesterase (cAMP-PDE), enquanto que a enzima monofosfato cíclico de guanosina-fosfodiesterase específica tipo 5 (GMPc-PDE5) foi menos afetada (inferior a 15% com 50 ug/ mL). Apenas os flavonoides mostraram um efeito inibidor, cerca de 39% de inibição da infusão. Outros compostos responsáveis pela inibição da cAMP-PDE ainda permanecem desconhecidos.	(124)
adquiridas em drogarias, origem não informada		SFI 2 3.9 + 0.2				
		SFI 3 4.6 + 0.4				
		SFI 4 3.6 + 0.3				
		CF, capítulos; SFI, flores peneiradas				

Quadro 1: Atividades farmacológicas de estudos *in vitro* para camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Legenda: Ap, extrato apolar; Hc, extrato hidroalcoólico; Mt, extrato metanólico; fl, flores; fo, folhas; pa, partes aéreas; OE, óleo essencial; N.D., não designado; *, número de isolados clínicos. Efeitos como o definido pelos autores. Na primeira coluna encontram-se relacionados dados relativos ao extrato e à planta conforme o citado na referência.

4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

As atividades avaliadas *in vivo*, em roedores, por via oral (V.O.) ou intra-peritoneal (I.P.) foram: a antialérgica, anticonvulsivante, anti-inflamatória, analgésica, anti-ulcerogênica, cicatrizante, anti-diabética/hipoglicemiante, anti-diarréica e atividade sobre trato gastrointestinal, anti-osteoporose, gastroprotetora, imunomodulatória, neuroprotora, efeito na síndrome de ovário policístico (PCO), efeito sobre o sistema nervoso central (SNC) e efeito sobre receptores de estrogênio. Os resultados principais encontram-se resumidos no Quadro 3.

4.3.2.2.1 Antialérgica

Extrato metanólico

O extrato metanólico de capítulos pulverizados em extrações sucessivas com metanol (rendimento de 11,67%) nas doses de 100, 200 e 300 mg/ kg (V.O.), por 5 dias, foi avaliado em roedores (ratos Sprague–Dawley e camundongos Balb/c, machos) quanto a atividade anti-anafilaxia e antiprurido promovida pelo composto 48/80, através da análise da atividade de estabilização de mastócitos, determinação da liberação de histamina no sangue e medição dos níveis de óxido nítrico no sangue.

O extrato metanólico de camomila mostrou efeitos inibitórios sobre a anafilaxia induzida pelo composto 48/80 (8 mg/ kg) e significativa propriedade anti-prurido dose-dependente observada através da inibição da desgranulação de mastócitos. A estabilização da membrana de mastócitos foi observada no composto de 48/80, indutor de ativação de mastócitos. A redução dose-dependente na liberação de histamina, juntamente com a diminuição da liberação de soro, fluido peritoneal de rato e níveis de óxido nítrico (NO) nos camundongos Balb/c foram observados. Os resultados sugerem que o extrato metanólico de camomila mostrou atividade anti-alérgica potente, por inibição da liberação de histamina a partir de mastócitos. As classes químicas reportadas para esse extrato foram: terpenoides, flavonoides, taninos, cumarinas e glicosídeos (66).

4.3.2.2.2 Anticonvulsivante

Extrato metanólico

O extrato metanólico das partes aéreas (100, 200, 300 mg/ kg), I.P., foi administrado previamente à injeção do convulsivante (picrotoxina, 12 mg / kg, I.P.) para avaliação do tempo de início, duração e latência das convulsões, latência de morte e taxa de morte. Os

resultados mostraram que o tempo de latência do início das convulsões aumentou nos grupos que foram pré-tratados com diferentes doses de extrato. A dose mais eficaz foi de 200 mg/ kg ($P < 0,05$). Além disso, esta dose atrasou o tempo de morte em ratos ($P < 0,01$). O extrato não teve nenhum efeito sobre a taxa de mortalidade. Os resultados indicam que o extrato de camomila possui efeitos adequados de apreensão induzidos por picrotoxina e mais ensaios são necessários neste campo (105).

Componentes isolados

Componentes da camomila, apigenina e apigenina 7-O-neohesperidosideo, isolados de extrato metanólico (20 g pó capítulos florais secos de camomila suspensos em 200 mL metanol) foram testados sobre as convulsões induzidas por picrotoxina (6 e 8 mg/ kg, S.C.), quanto ao comportamento locomotor (apigenina, 25 mg/ kg) e no teste de labirinto em cruz elevado (apigenina, 0,5, 1, 3, e 10 mg/ kg). A apigenina foi administrada (I.P.) 15 min antes da picrotoxina. A ligação ao receptor benzodiazepínico central (apigenina, 10^{-2} M– 10^{-6} M) e ativação do GABA (0,1; 1,0; 10,0 uM apigenina e 10,0 uM apigenina + 1 uM Ro 15-1788; 10 uM apigenina 7-O-neohesperidosideo, API Neo) também foram avaliados.

No ensaio do ligante de radioreceptor foi demonstrada a habilidade da flavona (apigenina) para deslocar o ligante específico do Radio, [3 H]Ro 15-1788 (3 mg/ kg), do sítio de ligação central da benzodiazepina. Estudos electrofisiológicos, em cultura de células granulares cerebelares, mostraram que a apigenina reduziu o GABA (ácido gamma-aminobutírico)-ativada por corrente C12, de forma dose-dependente; o efeito foi bloqueado pela co-aplicação de Ro 15-1788, um antagonista do receptor benzodiazepínico. Da mesma forma, a apigenina reduziu a latência do início das convulsões induzidas pela picrotoxina. A apigenina administrada (I.P.) em ratos reduziu a atividade locomotora, mas não demonstrou atividade ansiolítica, miorelaxante ou anticonvulsivante. Os resultados do trabalho sugerem que a atividade inibitória da apigenina no comportamento locomotor em ratos não podem ser atribuídas a uma interação com receptor benzodiazepínico do GABA, mas a outros sistemas de neurotransmissão, uma vez que não está bloqueada pelo Ro 15-1788 (205).

4.3.2.2.3 Anti-inflamatória

Extrato aquoso

A Síndrome do Intestino Irritável (IBS) foi induzida por stress de imobilização de 5 dias em roedores (ratos Wistar, machos). Os animais foram tratados por via oral e subdivididos

nos grupos de controle (água), camomila (300 mg/ kg, infuso em água tamponada com fosfato), loperamida (10 mg/ kg), mistura de *Aloe vera* e camomila (AV/GC) (50:50 em doses de 150, 300 ou 450 mg/ kg atribuídos como Mix-150, Mix-300 e Mix-450, respectivamente) e o grupo “*sham*”, que não recebeu qualquer estresse contensão e foi alimentado com soro fisiológico.

A medição do esvaziamento gástrico e do trânsito no intestino delgado, avaliação do trânsito colônico e ensaios bioquímicos (ensaio do TNF- α , ensaio da atividade da mieloperoxidase (MPO), ensaio de peroxidação lipídica (LPO), ensaio da capacidade antioxidante total, medição de proteínas totais do homogenato de colon) foram realizados.

O aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a atividade da mieloperoxidase (MPO) e a peroxidação lipídica (LPO) em células do cólon no grupo controle foram significativamente menores nos grupos tratados. A camomila inibiu apenas o trânsito no intestino delgado, enquanto a mistura de AV/GC retardou o esvaziamento gástrico nas doses 150 e 300 mg/ kg. A mistura AV/GC também reduziu o trânsito no cólon e o trânsito do intestino delgado na dose de 150 mg/kg.

A gravidade a Síndrome do Intestino Irritável (IBS) induzido por estresse foi diminuída pela mistura *Aloe vera*/camomila (AV/GC) em todas as doses utilizadas, mas não de forma dose-dependente, mas via inibição da atividade da MPO cólon e da melhora do estado de estresse oxidativo. O efeito da mistura AV/GC foi mais eficaz do que a camomila isoladamente, apoiando a eficácia dessa combinação em IBS (64).

Extrato hidroalcoólico

Os resultados indicam que o extrato etanólico a 80% (400 mg/ kg) administrado em dose única (I.P.) apresentou atividade anti-inflamatória com 41,1% de inibição (206).

Preparação fitoterápica

Produto constituído por extrato bruto hidroalcoólico de *Calendula officinalis* e camomila (citada como *Matricaria recutita*) na forma de granulado obtido por processo padronizado, cujos detalhes e informações específicas encontram-se protegidas por patente. O tratamento por via oral de roedores (ratos Wistar, machos) com o granulado (100 e 250 mg/ kg), solubilizado em 0,5 mL de água destilada 30 min antes da aplicação dos estímulos inflamatórios (carragenina, 1000 μ g/ pata; dextrana, 100 μ g/ pata e histamina, 50 μ g/ pata) no modelo de edema de pata de rato produziu redução imediata do processo edematogênico. O

tratamento com o produto comercial inibiu o edema induzido por carragenina no pico máximo (3ª hora) da inflamação em 36% com a dose de 100 mg/ kg, e em 43% com a dose de 250 mg/ kg, quando comparado aos grupos controle tratados com indometacina, 10 mg/ kg, e ciproptadina, 10 mg/ kg, respectivamente.

Na dextrana como agente inflamatório, as inibições foram de 50% (dose de 100 mg/ kg) e 35% (250 mg/ kg) de GECOMR®, e a inflamação por histamina foi inibida em 40% (100 mg/ kg) e 68% (250 mg/ kg). A redução do processo edematogênico nos grupos de animais tratados com GECOMR® foi observada para todos os diferentes agentes inflamatórios. Estas inibições foram do tipo dose-resposta para carragenina e histamina. Na análise dos resultados com os diferentes agentes inflamatórios pode-se observar que o produto comercial produziu efeito dose-resposta nos edemas por carragenina e histamina (174).

4.3.2.2.4 Analgésica

Extrato hidroalcoólico

Os resultados mostraram que a formalina induz de forma significativa ($p < 0,05$) a resposta à dor (a primeira fase, de 0-5 min e a segunda fase, de 15-40 min após a injeção) em camundongos machos. A administração do extrato hidroalcoólico de flores de camomila de amostras comerciais (25 mg/ kg, I.P.), a cada 24 h por 96 h antes da injeção de formalina mostrou diminuição significativa ($p < 0,05$) de respostas de dor na primeira e segunda fase. A administração de cisplatina (2 mg/ kg, I.V.) produziu aumento significativo ($p < 0,05$) na resposta à dor, em ambas as fases do ensaio de formalina. A injeção de extrato de MC e cisplatina em conjunto demonstram que o extrato foi capaz de diminuir a segunda fase da dor induzida por cisplatina de maneira significativa ($p < 0,05$). A morfina (10 mg/ kg, intradérmica) promoveu a diminuição da dor induzida por cisplatina na primeira e segunda fase de teste de formalina de forma significativa ($p < 0,05$). Em comparação, morfina tem efeitos analgésicos na primeira fase e o extrato de MC tem efeitos anti-inflamatórios, na segunda fase do teste de formalina de forma significativa ($p < 0,05$). O extrato hidroalcoólico foi capaz de diminuir a dor e a inflamação induzida pela cisplatina de forma significativa em relação à morfina (101).

4.3.2.2.5 Antiulcerogênica

Extrato aquoso

Para avaliar o efeito antiúlcera, camundongos Balb-c fêmeas receberam extrato de camomila (MC) (400 mg de extrato/ kg) por via intragástrica em dose única, 1 h antes da indução da úlcera gástrica (por solução de HCl 0,3 M em etanol a 60%). O grupo controle recebeu 1,0 mL de água destilada. Após 30 min, a ulceração gástrica foi induzida por administração oral de 1,0 mL de uma solução de HCl 0,3 M em etanol a 60% em todos os animais. Uma hora mais tarde, a área das lesões gástricas e hemorragia foram medidas pelo método de estereologia. A administração oral do extrato de MC mostrou ser eficaz na prevenção da ulceração gástrica em ratos e não produziu efeitos tóxicos em doses até 5000 mg/ kg (207).

Extrato hidroalcoólico

No modelo de úlcera induzida por etanol, roedores (ratos machos) receberam por gavagem o extrato de partes aéreas (25, 50, 100, 200, e 400 mg/ kg de extrato das partes aéreas, grupos 2-6; e 100 mg/ kg, grupo 9) em dose única. O pré-tratamento com o extrato (MCE) em algumas doses (50, 200, 400 mg/ kg) reduziu significativamente as lesões gástricas (43%, 58% e 50%, respectivamente). Todas as doses de MCE (exceto a de 25 mg/ kg) reduziram significativamente o nível de malondialdeído (MDA), importante indicador da peroxidação lipídica, no tecido gástrico em comparação com o controle; 50 mg/ kg foi a dose mais eficaz para diminuir os níveis de MDA. Assim como para o sangue total, um significativo efeito MDA-decrescente foi observado apenas com 50 mg/ kg MCE, e nos grupos administrados com famotidina quando comparados ao controle. Os níveis médios de GSH nos estômagos dos ratos que receberam MCE foram aumentados em comparação aos do grupo de controle, e esta diferença nos níveis de GSH nos tecidos do estômago de ratos que receberam 50, 200, e 400 mg/ kg de MCE foi significativa. O nível de GSH no tecido gástrico mostra uma associação com a gravidade de dano macroscópico. Os níveis séricos de β -caroteno e de retinol foram significativamente maiores no grupo de 200 mg/ kg MCE-administrado, em relação ao controle. O MCE tem claramente um efeito protetor contra lesões gástricas induzidas por etanol da mucosa, e este efeito, pelo menos em parte, depende da redução na peroxidação lipídica e aumento na atividade antioxidante (172).

Óleo essencial

Em ratas Wistar previamente infestadas com larvas de *Anisakis* tipo I, tratadas com o OE (125 µg/ mL), apresentaram apenas 2,2% ± 1,8 com lesões da parede gástrica, enquanto que no grupo controle encontrou-se 93,3% ± 3,9 (136).

4.3.2.2.6 Cicatrizante

Extrato aquoso

Ratos Sprague-Dawley de ambos os sexos foram tratados com extrato da flor em água potável, na dose de 120 mg/ kg, V.O., tratados por 1, 5, 10 e 15 dias no modelo ferida de excisão até epitelização completa. A taxa de fechamento da ferida foi avaliada por rastreamento da ferida nos dias 1, 5, 10 e 15 pós-ferimento usando papel transparente e um marcador permanente. A epitelização foi considerada quando a escara caiu sem deixar uma ferida em carne viva residual. As suturas foram removidas no dia 8, e o tratamento foi continuado. A força de quebra de ferida foi medida no dia 10, utilizando o método descrito por Lee (a previsão de cicatrização da incisão foi de 10 dias) e realizadas a estimativa do teor de hidroxiprolina e análise histopatológica (do tecido de granulação das feridas espaço morto foi obtida no dia 10 a partir dos animais do grupo teste e controle para estudo histológico). No dia 15 os animais do grupo teste exibiram uma maior redução na área da ferida, quando comparados com os controles (61% contra 48%), epitelização mais rápida e uma força de quebra da ferida significativamente mais elevada ($p < 0,002$). Além disso, o peso do tecido de granulação úmida e seca e conteúdo de hidroxiprolina foram significativamente maiores. O aumento da taxa de contração da ferida em conjunto com o aumento da força de quebra de ferida, conteúdo de hidroxiprolina e observações histológicas, demonstra o uso potencial de camomila no tratamento de feridas (72).

Especialidade farmacêutica

Ratos Wistar albinos machos, com ferida infligida sobre a língua, foram tratados topicamente com 0,04 mL/ dia da pomada de camomila comercial (que contém 0,02 mL de extrato fluído de camomila em pomada 10%), 2 vezes ao dia, de 12 h/ 12 h por 3, 7 ou 10 dias, enquanto que os animais do grupo controle não foram tratados a fim de verificar o efeito cicatrizante em feridas orais. Como esperado pelos autores, o tempo teve um efeito estatisticamente significativo ($p < 0,05$) na contagem de fibroblastos, epitelização, inflamação e tamanho da ferida infligida na língua, e os animais sacrificados após 3 dias de tratamento apresentaram os piores resultados. A pomada de camomila estimulou a re-epitelização e a

formação de fibras de colágenas, após 10 dias de tratamento sem, contudo, influenciar a inflamação ou a contagem de fibroblastos (208).

4.3.2.2.7 Anti-diabética / Hipoglicemiante

Extrato aquoso

No modelo de diabetes induzida por estreptozotocina, o extrato aquoso das flores (500 mg/ kg/ dia) e alguns dos seus componentes isolados, esculetina (50 mg/ kg/ dia), quercetina (50 mg/ kg/ dia), V.O., por 21 dias foram avaliados por meio do ensaio de atividade enzimática, teste dissacarídeo carregado e medição do sorbitol em eritrócitos humanos (voluntários saudáveis do sexo feminino). No teste de carregamento de sacarose a administração de esculetina (50 mg/ kg) suprimiu totalmente a hiperglicemia após 15 e 30 minutos, mas o extrato (500 mg/ kg) e quercetina (50 mg/ kg) foram menos eficazes. Por outro lado, um teste de alimentação de longo prazo (21 dias), utilizando um modelo de rato de diabetes induzida por estreptozotocina, revelou que as mesmas doses de extrato e quercetina exibiram supressão significativa dos níveis de glicose no sangue. Verificou-se também que estas amostras aumentaram os níveis de glicogênio no fígado. Para além disso, o extrato de camomila mostrou inibição potente contra a aldose reductase (ALR2), com um valor de IC50 de 16,9 ug/ mL, e os seus componentes, umbeliferona, esculetina, luteolina, a quercetina inibiram significativamente o cúmulo de sorbitol nos eritrócitos humanos. Estes resultados sugerem claramente que o consumo diário de chá de camomila com as refeições pode contribuir para a prevenção da evolução da hiperglicemia e complicações diabéticas (209).

Extrato hidroalcoólico

O extrato etanólico das partes aéreas (20, 50 e 100 mg/ kg), V.O., por 14 dias, foi testado em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ, 70 mg/ kg, I.P.). A administração apresentou efeito hipoglicemiante, que controla o nível de glicose no sangue, e inibiu a formação de radicais livres. Na análise histopatológica, o extrato inibiu alterações histopatológicas do pâncreas da diabetes induzida por STZ. Os autores sugeriram que *M. chamomilla* pode proporcionar novas alternativas para o manejo clínico de diabetes e o consumo da parte aérea da planta pode evitar as complicações da hiperglicemia associada com a diabetes (168).

Em outro estudo sobre essa atividade (102), ratos normais e diabéticos foram tratados com extrato etanólico de flores frescas (500 mg/ kg), V.O., em doses diárias por 4 semanas,

avaliados por parâmetros bioquímicos (insulina, níveis séricos de glicose, proteína total, uréia, creatinina; atividades da alanina aminotransferase, ALT; do aspartato aminotransferase AST; da gama glutamil transferase GGT; fosfatase alcalina ALP; atividade da glutathione peroxidase; medição de ácido tiobarbitúrico; da superóxido dismutase, SOD) e estudo histopatológico. O grupo controle positivo para efeito hipoglicemiante recebeu Glibenclamida (200 µg/ kg).

Os dados mostraram que o extrato etanólico de flores de camomila apresentou margem de segurança elevada uma vez que os animais toleraram até 10000 mg/ kg do extrato por via oral no estudo de toxicidade aguda e toleraram doses repetidas até 500 mg/ kg, durante 28 dias. A administração do extrato em ratos diabéticos causou diminuição significativa no nível de glicose no soro, sem melhorar os níveis de insulina e resultaram em aumentos significativos de SOD e GPx, com uma diminuição paralela da peroxidação lipídica (TBARS) níveis no fígado e rins. Além disso, em ratos diabéticos, o tratamento com o extrato resultou em reduções significativas nas atividades séricas das enzimas hepáticas, incluindo AST, ALT e ALP e nos níveis de uréia e creatinina. O efeito hepatoprotetor do extrato foi confirmado por melhorias histológicas em tecido hepático e renal dos ratos diabéticos tratados. No entanto, o efeito do extrato de ratos diabéticos foi comparável glibenclamida. Este estudo demonstrou que as flores de camomila recutita extrato etanólico tem hipoglicemia potente antioxidante e efeitos protetores hepatorenal em ratos diabéticos (102).

4.3.2.2.8 Anti-diarréica e atividade sobre trato gastro-intestinal

Extrato aquoso

A decocção das flores foi preparada com água destilada (1/5; w/v) para tratamento e avaliação da atividade antidiarréica em ratos e camundongos machos pré-tratados com várias doses de extrato de camomila (25,50 e 100 mg/ kg), V.O., dose única, 60 min antes do estímulo por óleo de rícino (5 mL/ kg) por gavagem. O grupo controle recebeu loperamida (20 mg/ kg, I.P.). A atividade anti-diarreia de camomila foi avaliada de acordo com o método de Awouters *et al.* (1978), modificado por Mukherjee *et al.* (1998), tendo sido ainda realizada a medição da peroxidação lipídica, ensaios de atividade enzimática antioxidante, determinação dos níveis de H₂O₂ na mucosa gástrica e no intestino, quantidade de ferrozina, o tempo para diarréia, quantidade e consistência das fezes e o conteúdo intestinal (volume e peso). Os resultados mostraram que o extrato produziu uma proteção significativa dose-dependente contra a diarréia induzida por óleo de rícino e acúmulo de fluido intestinal. Por

outro lado, foi demonstrado que a diarreia foi acompanhada por estado de estresse anoxidativos avaliados por um aumento de malondialdeído (MDA) nível e esgotamento de actividades antenzyme antioxidante como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutaciona peroxidase (GPx). O óleo de rícino também aumentou os níveis de peroxidação da mucosa gástrica e intestinal (H₂O₂) e nos níveis de ferro livres. Os autores demonstraram que o pré-tratamento com extrato de camomila suprimiram revogaram todas as alterações bioquímicas medidas. Os resultados sugerem que o extrato de camomila tem potentes propriedades anti-diarreicas e anti-oxidantes em roedores confirmando seu uso na medicina tradicional (210).

Extrato metanólico

O efeito do extrato metanólico (20 g partes aéreas : 300 mL metanol, por maceração) na dose de 300 mg/ kg (em 1 mL de DMSO em solução com água a 2%), V.O., em dose única, sobre hiperperistalsia induzida por carvão-goma-acácia foi avaliada em ratos machos. Apresentou efeito ameliorativo moderado no movimento intestinal acelerado com o valor de $56,0 \pm 1,6\%$. A atividade inibidora dos extratos da planta foi maior do que a loperamida (34% de inibição em doses de 10 mg/ kg), droga utilizada como controle positivo (loperamida, 10 mg/ kg em 1 mL DMSO em solução com água a 2%). Estes resultados permitem propor a espécie como uma fonte potencial de compostos antipropulsivos e deve, portanto, ser submetida a mais fracionamento biomonitorado para obter seus compostos ativos (211).

Formulação fitoterápica

No estudo de Capasso e colaboradores (212), foi utilizada uma formulação fitoterápica contendo os extratos de *Matricaria recutita* (= *Matricaria chamomilla*), *Foeniculum vulgare* e *Melissa officinalis* na seguinte composição para 1 mL: 2,225 mg do extrato metanólico das flores de *M. recutita* (= *Matricaria chamomilla*), padronizado com apigenina 0,3%; 20,537 mg do extrato aquoso dos frutos de *F. vulgare*, padronizado com óleo essencial 0,05–0,1% e 16,15 mg do extrato aquoso de partes aéreas de *M. officinalis* padronizado com ácido rosmarínico 1,5%. A fim de avaliar a atividade dessa formulação sobre o trânsito gastrointestinal superior e a resposta inflamatória intestinal máxima ocorrida 4 dias depois do primeiro tratamento, camundongos machos receberam, de acordo com o grupo, por via oral, a formulação fitoterápica de *Matricaria recutita* (0,4 e 0,8 mL/ animal), extrato das flores de *M. recutita* (0,89 e 1,78 mg/ animal), extrato do fruto de *F. vulgare* (8,21 e 16,42 mg/ animal),

extrato das partes aéreas de *M. officinalis* (6,46 e 12,92 mg/ animal) ou loperamida (10 mg/ kg). A administração oral da formulação fitoterápica (0,4–0,8 mL/ animal) atrasou de forma dose-dependente o trânsito gastrointestinal superior. Os extratos de *M. recutita* (0,89 e 1,78 mg/ animal) e o de *M. officinalis* (6,46 e 12,92 mg/ animal) isoladamente reduziram de forma significativa a motilidade. Os resultados sugerem que a formulação fitoterápica estudada reduz a motilidade gastrointestinal superior em camundongos, com grande contribuição da *M. recutita* e da *M. officinalis*. Estes dados experimentais podem ser importantes para entender melhor a observação de que a formulação melhora a cólica em bebês amamentados.

4.3.2.2.9 Antiosteoporose

Extrato metanólico

O tratamento em ratos fêmeas com extrato metanólico dos capítulos florais (75, 150 e 300 mg/ kg), V.O., em dose única, iniciou-se no dia 10 da ovariectomia e continuou durante 42 dias, sendo o peso corporal de todos os animais registrados no início de cada semana durante todo o experimento. Após 43 dias de tratamento com o extrato, amostras de sangue de todos os grupos foram retiradas na região retro orbital e foi realizada análise do soro, bem como análises bioquímicas da urina e medição de parâmetros do fêmur. Neste estudo não foi observada qualquer alteração significativa no peso corporal. Nos grupos tratados, as propriedades biomecânicas do osso mostrado pelo peso do fêmur ($p < 0,01$) e da densidade do osso femural também tiveram resultados significativos ($p < 0,001$) em comparação ao grupo. No exame histopatológico dos fêmures dos animais tratados observou-se ossificação, mineralização, depósito de cartilagem calcificada e atividade osteoclástica marginal, os quais indicam marcado efeito restaurador sobre este meio, sugerindo que a ação protetora do extrato pode ser devida a um aumento na formação óssea com redução óssea reabsorção. Segundo os autores, o extrato metanólico de CR pode ser considerado como droga anti-osteoporose em tratamento de pós-menopausa e osteoporose senil (213).

4.3.2.2.10 Gastroprotetora

Extrato aquoso

O extrato aquoso das flores (zero; 0,5; 1 ou 2 g/ kg), V.O., foi administrado em ratos machos durante 27 dias para valiação de possível efeito gastroprotetor. As lesões na mucosa gástrica foram examinadas macroscopicamente para calcular o índice de úlceras (UI) e a glutatona (GSH) foi estimada para cada animal. Em comparação com o grupo não-tratado, a indução de

úlceras diminuiu significativamente de forma dependente da dose nos animais tratados. Além disso, os níveis de GSH caíram significativamente após tratamento com etanol, redução esta impedida pelo tratamento com o extrato. No entanto, o tratamento diário dos ratos com a dose máxima do extrato (2 g/ kg) realmente levou a um aumento nos níveis de GSH. O exame histopatológico revelou que o tratamento com o extrato alivia (0,5 g/ kg), ou resolve completamente as alterações degenerativas induzidas pelo etanol, nas doses de 1 ou 2 g/ kg, incluindo a desorganização de núcleos celulares e da morfologia glandular com erosão na mucosa gástrica que é completamente em áreas com interrupção mucosa e muscular em animais tratados com etanol. Este estudo fornece evidências para a regulação da gastroproteção mediada pelo extrato aquoso de camomila contra úlcera induzida por etanol (62).

4.3.2.2.11 Imunomodulatória

Extrato metanólico

Camundongos Balb/c imunodeprimidos com ciclofosfamida (200 mg/ kg em 0,1 mL de água destilada estéril I.P.) infectados por via intravenosa, em veia caudal com 5×10^3 UFC (unidades formadoras de colônia) com *Candida albicans* foram tratados com extrato metanólico (metanol/água, 50%) da planta (20 mg/ animal), I.P., por 5 dias, para determinação do seu efeito sobre a contagem de glóbulos brancos, a celularidade da medula óssea, resistência contra a infecção sistêmica com *Candida albicans*, efeito sobre o peso do baço e a percentagem de unidades formadoras de colônias de *C. albicans* (CFU) nos rins. O extrato aumentou a contagem de células brancas; na celularidade de medula óssea, a concentração testada ($14,420 \times 10^3$ céls/fêmur) mostrou uma melhora significativa da celularidade da medula óssea em comparação com os controles normais, indicando o seu efeito sobre a proliferação das células estaminais e a estimulação da produção de células imunes. O extrato foi capaz de reduzir significativamente a UFC de *Candida albicans* nos rins. O extrato poderia aliviar a imunidade de animais tratados com ciclofosfamida, aumentar a titulação de anticorpos e aumentar a resistência contra a infecção fúngica sistêmica (61).

4.3.2.2.12 Neuroprotetora

Extrato hidroalcoólico

Dois grupos de ratos machos receberam tratamento com extrato da planta (folhas secas e flores), I.P., diariamente por 21 dias (50 mg/ kg), a partir de cinco dias antes da administração de cisplatina (5 mg/ kg) nos dias 0 do experimento e repetida quatro vezes, com cinco dias de intervalo livre. No dia 16, os animais foram escarificadas e tecido soro e/ou renal foi utilizado para determinar: (a) testes de função renal (uréia, creatinina, gama-glutamil transferase (GGT), NAG, β -gal), (b) o estresse oxidativo índices (NO, LPO), (c) atividades antioxidantes (SOD, GSH, o total de tióis), (d) índices apoptóticos (catepsina D, a fragmentação do DNA) e (e) mineral (cálcio). O extrato promoveu aumento significativo do peso corporal, normalização das funções renais, melhora dos marcadores de apoptose, redução dos marcadores de estresse oxidativo e correção da hipocalcemia resultante da nefrotoxicidade induzida pela cisplatina. A camomila pode ser promissora na nefroproteção e reduzir a nefrotoxicidade da cisplatina (importante fármaco antineoplásico) provavelmente por suas atividades antioxidantes e inibição da atividade da gama glutamil transferase (97).

Extrato metanólico

A atividade neuroprotetora e antioxidante foi avaliada no ensaio de isquemia total induzida em ratos de ambos os sexos Sprague–Dawley, sem isquemia ou por condição induzida pela oclusão bilateral da carótida por 30 min, seguida ou não por reperfusão por 60 minutos (67). O extrato metanólico das flores (capítulos florais) (100, 200 e 300 mg/ kg), V.O., durante 10 dias antes do experimento, mostrou atividade neuroprotetora dependente da dose por uma diminuição significativa na peroxidação lipídica (LPO) e aumento da superóxido dismutase (SOD), o total de níveis de tiol no extrato da catalase (CAT), glutathiona (GSH) e grupos tratados como em relação ao grupo de isquemia/reperfusão. Área de infarto cerebral foi significativamente reduzida nos grupos tratados extrato em relação ao grupo de isquemia/reperfusão. O extrato metanólico de camomila mostrou potente atividade neuroprotetora contra a isquemia/reperfusão induzida por lesão estresse oxidativo cerebral global em ratos (67).

O extrato metanólico dos capítulos em pó (600 g) foram submetidos à extração consecutiva com éter de petróleo (40-60°C) e posteriormente com metanol (64-65,5 °C) (73). Para 64 g o rendimento de extrato obtido é de 10, 67%. A atividade neuroprotetora foi avaliada em ratos submetidos à isquemia cerebral global através da oclusão artéria carótida bilateral (BCA) por 30 minutos, seguida por 60 min de reperfusão. Animais sem isquemia ou com oclusão de BCA, durante 30 min, seguido por reperfusão durante 60 min receberam

extrato de camomila V.O. (100, 200 e 300 mg/ kg, por via oral) ou quercetina (25 mg/ kg). Os níveis antioxidantes enzimáticas e não-enzimáticos (concentração de peroxidação lipídica (LPO), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), tiols totais, glutathiona, concentração de proteínas) foram estimadas juntamente com a medição da área do infarto cerebral e estudos histopatológicos. O extrato metanólico mostrou atividade neuroprotetora dose-dependente por diminuição significativa na peroxidação lipídica (LPO) e aumento da superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona (GSH) e os níveis totais de tiol nos grupos tratados com extrato em relação ao grupo isquemia/reperfusão. A área de infarto cerebral foi significativamente reduzida nos grupos tratados com extrato em relação ao grupo isquemia/reperfusão. O extrato metanólico mostrou potente atividade neuroprotetora contra a isquemia/reperfusão induzida por lesão estresse oxidativo cerebral global em ratos (73).

4.3.2.2.13 Efeito na síndrome de ovário policístico (PCO)

Extrato hidroalcoólico

Os resultados da avaliação histológica e hormonal mostraram que o extrato etanólico (etanol 70%) de flores secas camomila (25, 50 e 75 mg/ kg), I.P., 10 dias, diminuiu os sinais da síndrome do ovário policístico (SOPC) no tecido e ajuda a secreção ovariana de hormônio luteinizante (LH) em ratas fêmeas ($p < 0,05$). O extrato hidroalcoólico de flores secas de *Matricaria chamomilla* L. pode induzir a recuperação de um estado PCO induzida em ratos, mas também aumentar os folículos dominantes. Adicionalmente melhores arranjos de tecido endometrial foram considerados como outro efeito terapêutico da camomila (57).

4.3.2.2.14 Atividade antidepressiva

Óleo essencial

O óleo essencial (OE) das flores (211) e das partes aéreas (123), isolado por hidrodestilação em aparato tipo Clevenger, V.O., em administração única para avaliação do efeito sobre o sistema nervoso central (SNC) em roedores.

O estudo com OE de flores de amostras comerciais (211), nas doses 25, 50, 100 mg/ kg, foi realizado com camundongos machos adultos Balb/c. Os resultados dos testes farmacológicos foram os seguintes: (a) medição da atividade em gaiola, o OE nas doses de 50 e 100 mg/ kg causou aumento significativo nos números registados tanto nas atividades de locomoção verticais como nas horizontais em comparação com o grupo de controle; (b) teste Rota-Rod, a administração de OE não alterou as latências de queda dos animais a partir de

moinho rotativo em testes Rota-rod em nenhuma das doses aplicadas; (c) campo aberto e labirinto em cruz elevado, no teste de campo aberto, o tempo percentual gasto na área central foi diminuída nas doses de 50 e 100 mg/ kg, além disso, tanto POAE (percentagem de entradas com braços abertos) e PTOA (percentagem de tempo gasto sobre braços abertos) diminuíram significativamente de forma dose-dependente nas mesmas doses do OE; (d) teste de interação social, o OE reduziu a duração do comportamentos de interação social, nas doses de 50 e 100 mg/ kg; (e) teste de suspensão pela cauda, OE (50 e 100 mg/ kg) apresentaram resultados significativamente menores e dose dependentes que os valores do controle. Nos testes realizados observou-se que quando o OE foi administrado nas doses de 50 e 100 mg/ kg aumentou o número total de atividades locomotoras horizontais e verticais, exibiu efeito ansiogênico em campo aberto, no labirinto em cruz elevado e nos testes de interação social e diminuiu os tempos de imobilidade dos animais em teste de suspensão de cauda. A latência de queda no teste de Rota-Rod não se alterou com as administrações OE. O perfil de atividade do OE exibido em todos os testes realizados foi muito semelhante às atividades da cafeína, um psicoestimulante típico. No entanto, os autores sugerem que o mecanismo exato da ação subjacente deste efeito estimulante deve ser esclarecido com estudos detalhados.

O OE das partes aéreas (123) (diluído em óleo de amendoim), nas doses de 300, 600 e 900 mg/ kg também foi avaliado por suas atividades psicofarmacológicas em vários modelos experimentais utilizando camundongos Swiss e ratos Wistar: teste de tração, Chimney test, hole-board test, board e Rota-Rod test, teste de hipnose e de catalepsia. No teste de catalepsia, após a administração de diferentes doses (300, 600 e 900 mg/ kg) do OE, o o tempo de latência foi registrado a cada 15 minutos. O tempo de sono foi induzido por tiopental de sódio (40 mg/ kg I.P.), método hipnótico com base na potencialização de tiopental no tempo de sono induzido pelo efeito do OE de *M. chamomilla* L.. A dose sub-hipnótica de tiopental foi administrada 30 minutos depois de uma injeção semelhante de veículo ou do OE. O medicamento padrão utilizado foi Bromazepam (30 mg/ kg V.O.). O efeito foi registrado como o desaparecimento (latência) e reaparecimento (duração) do reflexo de endireitamento. O tempo de sono hipnótico foi considerado como sendo o intervalo de tempo entre o desaparecimento e reaparecimento do reflexo de endireitamento. Os resultados da triagem psicofarmacológico revelaram que o OE produziu efeito sedativo significativo nas doses de 300, 400 e 500 mg/ kg (V.O.) afetou a curiosidade (Hole-Board Test), e causou uma notável diminuição da atividade relaxante muscular (Rota-Rod, e testes de tração), também potencializou os efeitos hipnóticos de tiopental sódico em ratos, mas não apresentou qualquer

ação hipnótica ou efeito de catalepsia. O OE de camomila exibiu atividade depressora do SNC, nos modelos animais testados, efeito este possivelmente devido à presença de componentes químicos diferentes neste óleo.

Extrato aquoso

O extrato aquoso liofilizado da infusão (50 g planta : 1000 mL de água) de flores tubulares, foi testado em camundonos albinos fêmeas, I.P., administração única, para as seguintes atividades e respectivas doses: (a) atividade motora de longo período (360 mg camomila/ kg); (b) atividade motora de curto período (11,3; 22,5; 45,0; 90,0; 180,0; 360,0 mg/ kg); (c) teste de coordenação motora (360 mg/ kg); (d) teste exploratório atividade (90, 180 e 360 mg/ kg da infusão); (e) potenciação barbitúrico (20, 40, 80, 160 e 320 mg/ kg). Para avaliação da potenciação de barbitúrico, foi induzido o sono por hexobarbital (100 mg/ kg I.P.), administrado 30 min antes das doses do extrato de camomila liofilizado. A motilidade basal diminuiu de forma dependente da dose, com 92% de redução na dose de 360 mg/ kg, sem envolver a coordenação motora e o relaxamento muscular final. As atividades exploratórias e motoras no teste da tábua de buracos foram significativamente menores. Um efeito hipnogênico leve foi apresentado nas doses de 160 e 320 mg/ kg, sendo o indutor de sono hexobarbital significativamente potenciado. Nenhum sinal de toxicidade foi observado a 1440 mg/ kg. A camomila apresentou uma ação depressiva eficaz sobre o sistema nervoso central (41).

4.3.2.2.15 Efeito sobre receptores de estrogênio

Extrato hidroalcoólico

O extrato hidroalcoólico de amostras obtidas no Centro de Agricultura e do Natural Research Center (Irã), parte da planta não informada, I.P., 10, 20 e 40 mg/ kg, em dose diária por 14 dias em ratos Wistar fêmeas. O grupo controle não recebeu nenhum extrato e o grupo *sham* recebeu quantidades equivalentes de soro fisiológico. Por 14 dias, o extrato hidroalcoólico de camomila foi administrado I.P., 24 h após o último tratamento, as amostras de sangue foram obtidas a partir do coração, centrifugadas, e, em seguida, avaliadas para determinar a concentração de gonadotrofinas, estrogênio, progesterona e por meio de radioimunoensaio. Além disso, os ovários foram removidos e fixados, e as secções de ovário foram estudadas por estereologia. Não ocorreram alterações significativas no peso corporal foram detectados para os diferentes grupos, com exceção do grupo experimental III (40 mg/ kg por dia), que mostrou

uma diminuição. Além disso, variando a quantidade de extrato de camomila não teve nenhum efeito sobre a quantidade do hormônio luteinizante e do folículo-estimulante. No grupo I (10 mg/ kg), a concentração sérica de estrogênio mostraram uma diminuição significativa, enquanto que a de progesterona mostrou um aumento significativo. O número médio de folículos secundários e corpos lúteos não foi significativamente diferente entre os grupos tratados, mas uma diminuição significativa foi observada entre o número médio de folículos primários e De Graaf no grupo experimental tratado com 20 e 40 mg/ kg de extrato hidroalcoólico da flor de camomila. O fitoestrógeno presente no extrato hidroalcoólico de chamomilla provoca uma diminuição no nível sérico de estrogênio (214).

Extrato	Padronização/Perfil fitoquímico	Via	Dose	Metodologia	Espécie	Resultados	Referência
ANTI-ALÉRGICA							
<p>Extrato metanólico</p> <p>Flores (capítulos florais)</p> <p>Rendimento: 11,67%</p> <p>Origem da amostra, Lucknow, Índia</p> <p>Voucher: B.Sc./Bot./14/2010, herbário Department of Pharmacology, (Hanagal Shri Kumareshwar College of Pharmacy, Bagalkot 587101, Karnataka, India)</p>	N.D.	V.O.	100, 200 e 300 mg/ kg, 5 dias	Atividade anti-anafilaxia (composto 48/80, 8 mg/ kg).	Ratos Sprague–Dawley e camundongos Balb/c, machos	<p>Efeitos inibitórios sobre a anafilaxia induzida pelo composto 48/80 e significativa propriedade anti-prurido dose-dependente.</p> <p>Atividade anti-alérgica potente, por inibição da liberação de histamina a partir de mastócitos.</p>	(66)

ANTI-CONVULSIVANTE							
<p>Apigenina (obtida de extrato metanólico)</p> <p>Capítulos florais</p>	Sim	I.P.	<p>Ligação ao receptor benzodiazepínico central: Apigenina (10^{-2} M–10^{-6} M). Ativação do GABA: 0,1; 1,0; 10,0 uM apigenina e 10,0 uM apigenina + 1 uM Ro 15-1788; 10 uM apigenina 7-O-neohesperidosídeo (API Neo). Comportamento locomotor: apigenina, 25 mg/ kg Teste de labirinto em cruz elevado: apigenina, 0,5, 1, 3, e 10 mg/ kg</p>	<p>Teste de convulsão induzido por picrotoxina. Ativação do GABA. Avaliação do comportamento locomotor. Teste de labirinto em cruz elevado.</p>	Ratos Sprague–Dawley, machos	<p>Redução dose-dependente do GABA, da latência do início das convulsões induzidas pela picrotoxina e da atividade locomotora. Atividades ansiolítica, miorelaxante ou anticonvulsivante ausentes.</p>	(205)
<p>Extrato metanólico</p> <p>Partes aéreas Rendimento: 8,6% Origem da amostra, Irã Voucher: No. 1003, depositado no Herbarium of the Department of Pharmacognosy (Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Irã)</p>	N.I.	I.P.	100, 200, 300 mg/ kg	<p>Teste de convulsão induzido por picrotoxina</p>	Camundongos albinos machos	<p>Dose mais eficaz de 200 mg/ kg ($p < 0,05$). O extrato não teve nenhum efeito sobre a taxa de mortalidade. Apresentou efeitos adequados de apreensão induzidos por picrotoxina.</p>	(105)

ANTI-INFLAMATÓRIA							
<p>Extrato aquoso</p> <p>Flores</p> <p>Amostras (pós) fornecidas pelo Institute of Medicinal Plants (Academic Center for Education, Culture and Research - ACECR, Karaj, Irã)</p>	N.I.	V.O.	<p>300 mg/ kg</p> <p>Grupos Aloe vera/Camomila (AV/GC), Mix-150, Mix-300 e Mix-450, tratados com 50:50 da mistura dos extratos de AV com GC nas doses de 150, 300 e 450 mg/ kg</p>	<p>A Síndrome do Intestino Irritável (IBS) foi induzida por stress de imobilização.</p>	<p>Ratos Wistar albinos machos</p>	<p>A gravidade do IBS induzido por estresse foi diminuída pela mistura AV/GC em todas as doses utilizadas, mas não de forma dose-dependente, mas via inibição da atividade da MPO cólon e da melhora do estado de estresse oxidativo. O efeito da mistura foi mais eficaz do que GC sozinho. Os resultados apoiam a eficácia da AV e combinação</p>	(64)

						GC em IBS.	
<p>Extrato etanólico Flores Amostras, origem Bagdá, Iraque Espécimes autenticados no Herbário Nacional do Iraque (Iraqi National Herbarium, Abu-Ghareeb, Bagdá, Iraque)</p>	N.I.	I.P.	400 mg/ kg	Edema de pata induzido por carragenina	Ratos albinos Wistar	Os resultados inficam que o extrato apresentou atividade anti-inflamatória com 41,1% de inibição.	(206)
<p>(Extrato bruto hidroalcoólico de camomila, <i>Matricaria recutita</i> e <i>Calendula officinalis</i>) Demais informações protegidas por patente</p>	Informação protegida por patente	V.O.	100 e 250 mg/ kg	Edema de pata	Ratos Wistar machos	Redução imediata do processo edematogênico nos grupos de animais tratados com o fitoterápico, todos os agentes inflamatórios: carragenina, dextrana, e histamina, com inibição	(174)

						entre 35-68%. A inibição foi do tipo dose-resposta para carragenina e histamina.	
ANALGÉSICA							
<p>Extrato hidroalcoólico (etanol 70%) Flores Rendimento: N.D. Amostras comerciais, origem Irã (Esfahan, Pharmaceutical Company, Irã)</p>	N.I.	I.P.	25 mg/ kg	<p>Teste da formalina. Administração das substâncias-teste: cisplatina e morfina.</p>	Camundongos machos	<p>O extrato apresentou efeitos anti-inflamatórios e foi capaz de diminuir a dor e a inflamação induzida pela cisplatina de maneira melhor do que a morfina.</p>	(101)

ANTI-ULCEROGÊNICA							
<p>Extrato hidroalcoólico (37% etanol e 63% água destilada)</p> <p>Partes aéreas Rendimento: 17,7%</p> <p>Amostras origem, Turquia Voucher: B3A (no laboratório da pesquisa, Department of Hospital Pharmacy, University of Toyama, Toyama 930-0194, Japan)</p>	N.I.	V.O.	25, 50, 100, 200, e 400 mg/ kg de Hc	<p>Modelo de úlcera induzida por etanol. Ensaio de GSH. Estimativa de glutathiona reduzida. Análise de ácido ascórbico, retinol, e β-caroteno.</p>	Ratos Wistar albinos machos	<p>O HC apresentou efeito protetor contra lesões gástricas induzidas por etanol da mucosa, em parte depende da redução na peroxidação lipídica e aumento na atividade antioxidante.</p>	(172)
<p>Extrato aquoso</p> <p>Rendimento: 10%</p> <p>Amostras origem Yasuj, Irã Voucher: 1387-1 depositado no Central</p>	N.I.	V.O.	400 mg/ kg	<p>Modelo de úlcera gástrica induzida por etanol</p>	Camundongos Balb-c fêmeas	<p>A administração oral de extrato de MC a 400 mg / kg, pode ser eficaz na prevenção da ulceração gástrica em ratos e não produziu efeitos tóxicos em doses até 5000 mg / kg.</p>	(207)

Herbarium (Shiraz University of Medical Sciences, Irã)							
CICATRIZANTE							
Ad Muc®	Pomada 0.02 mL de extrato fluído de camomila em pomada 10% (Ad Muc®; Biolab, Taboão da Serra, SP, Brasil)	Tópica	Pomada 0.02 mL de extrato fluído de camomila em pomada 10% (Ad Muc®; Biolab, Taboão da Serra, SP, Brasil) por 3, 7 e 10 dias	Ferida de 5 mm infligida sobre a língua de roedores	Ratos Wistar albinos machos	A pomada estimulou a re-epitelização e a formação de fibras de colagénas, após 10 dias de tratamento; sem, contudo, influenciar a inflamação ou a contagem de fibroblastos.	(208)
Extrato aquoso Flores Rendimento: 3,85% Amostras comerciais de farmácia de ervas, Trinidad, EUA (Empresa Liberty Richter, New Jersey, EUA)	Sim	V.O.	120 mg/ kg Consumo médio de 110 mL de água/kg/dia. Foram dissolvidos 120 mg do extrato em 100 mL de água potável por dia.	Modelo ferida de excisão Estimativa do teor de hidroxiprolina. Estudo histológico.	Ratos Sprague-Dawley, ambos os sexos	O aumento da taxa de contração da ferida, em conjunto com o aumento da força de quebra de ferida, o conteúdo de hidroxiprolina e observações histológicas, suporta o uso da camomila no tratamento de feridas. No entanto, esta precisa ser mais estudada, antes que possa ser considerada para uso clínico.	(72)

ANTI-DIABÉTICA / HIPOGLICEMIANTE							
<p>Extrato etanólico Partes aéreas Amostras, origem Turquia Voucher: B3A, Department of Hospital Pharmacy (University of Toyama, Toyama 930- 0194, Japan)</p>	N.I.	V.O.	20, 50 e 100 mg/ kg, 14 dias	Modelo de diabetes em roedores induzida por estreptozotocina	Ratos Wistar albinos	<p>O apresentou efeito hipoglicemiante, controlou o nível de glicose no sangue, inibiu a formação de radicais livres e mostrou efeito favorável na inibição das alterações histopatológicas do pâncreas na diabetes induzida por estreptozotocina (STZ). Pode proporcionar novas alternativas para o manejo clínico de diabetes e o consumo da parte aérea da planta pode evitar as complicações da hiperglicemia associada com a diabetes.</p>	(168)
<p>Extrato aquoso Flores Amostras comerciais (Tochimoto Tenkaido Co., Osaka, Japan) Voucher: no. RJN200701, Herbarium of the Institute of Grassland and Environmental Research (Aberystwyth University, UK)</p>	N.I.	V.O.	500 mg/ kg, 21 dias	Modelo de diabetes em roedores induzida por estreptozotocina	Ratos Wistar machos	<p>Os resultados sugerem claramente que o consumo diário de chá de camomila com as refeições pode contribuir para a prevenção da evolução da hiperglicemia e complicações diabéticas.</p>	(209)

<p>Extrato hidroalcoólico (etanol 70%)</p> <p>Flores Rendimento: 3,1%</p>	N.I.	V.O.	500 mg/ kg, por 28 dias	<p>Avaliação em ratos normais e diabéticos.</p> <p>Análise bioquímica do soro - insulina, níveis séricos de glicose, proteína total, uréia, creatinina; atividades da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (ALP). Medição de ácido tiobarbitúrico, superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx). Avaliação histopatológica.</p>	Ratos	<p>Efeito hipoglicemiante potente (diminuição significativa no nível de glicose no soro), antioxidante e efeitos protetores hepatorenais em ratos diabéticos, comprovado pela redução significativa da atividade sérica das enzimas hepáticas (AST, ALT e ALP), nos níveis de uréia e creatinina e melhoria do aspecto histológico de tecido hepático e renal dos ratos diabéticos tratados.</p>	(102)
---	------	------	--	---	-------	--	-------

ANTI-DIARRÉICA E ATIVIDADE SOBRE TRATO GASTRO-INTESTINAL							
<p>Extrato aquoso</p> <p>Flores</p> <p>Origem das amostras, Béja, Tunisia</p> <p>Voucher: No.M121, Herbarium of Institute of Biotechnology of Béja e no Laboratory of integrated physiology (Faculty of Sciences of Bizerta, Tunisia)</p>	N.I.	V.O.	25, 50 e 100 mg/ kg	<p>Avaliação da atividade antidiarréica. Medição da peroxidação lipídica. Ensaio de atividade enzimática anti-oxidante. Determinação de H₂O₂.</p>	Ratos machos adultos e camundongos Swiss Albino, machos	Os resultados sugerem que o extrato de camomila tem potentes propriedades anti-diarreicas e anti-oxidantes em roedores confirmando seu uso na medicina tradicional.	(210)
<p>Extrato metanólico</p> <p>Partes aéreas</p> <p>Rendimento: 19,9 %</p> <p>Origem das amostras, México</p> <p>Voucher: 14399, Herbarium IMSSM (Instituto Mexicano del Seguro Social,</p>	N.I.	V.O.	300 mg/ kg	Hiperperistalsia induzida por carvão-goma-acácia	Ratos Sprague-Dawley machos	Efeito ameliorativo moderado no movimento intestinal acelerado com o valor com inibição maior que a loperamida. Espécie como uma fonte potencial de compostos antipropulsivos.	(211)

México)							
ColiMil® (formulação fitoterápica ¹ de associação que contém a extrato metanólico de camomila)	1 mL de ColiMil® contém 2,225 mg do extrato de camomila Extratos metanólicos das flores, padronizado com 0,3% de apigenina	V.O.	ColiMil® (0,4 e 0,8 mL/an), extrato das flores de camomila (0,89 e 1,78 mg/an)	Trânsito gastrointestinal superior.	Camundongos machos	ColiMil® reduziu a motilidade gastrointestinal superior em camundongos, com grande contribuição de camomila e da <i>M. officinalis</i> .	(212)
ANTIOSTEOPOROSE							
Extrato metanólico Capítulos florais Origem das amostras, Índia	N.D.	V.O.	75, 150 e 300 mg/ kg, por 43 dias	Modelo de ovariectomia Análise do soro (determinação de cálcio). Exame de urina (cálcio, fósforo e concentração de creatinina). Medição de parâmetros do fêmur (comprimento)	Ratos Wistar Albino fêmeas	O extrato metanólico foi considerado como droga anti-osteoporose em tratamento de pós-menopausa e osteoporose senil.	(213)

GASTROPROTETORA							
<p>Extrato aquoso Flores</p> <p>Rendimento: 1,06%</p> <p>Amostras adquiridas no mercado local, Abha, Arábia Saudita</p>	N.I.	V.O.	0,5, 1 e 2 g/kg por 27 dias	Úlceras gástricas induzidas por etanol a 70%	Ratos albinos Wistar machos	Indução de úlceras diminuiu significativamente de uma forma dependente da dose nos animais tratados e reduziu ou reverteu alterações degenerativas induzidas pelo etanol.	(62)
IMUNOMODULATÓRIA							
<p>Extrato metanólico (metanol/água, 50%)</p> <p>Parte da planta não informada</p>	N.I.	I.P.	20 mg/Kg	Determinação do efeito do extrato sobre: as células brancas do sangue (contagem de leucócitos totais); celularidade da medula óssea; resistência contra a infecção sistêmica com <i>Candida albicans</i> e sobre o peso do baço dos animais.	Camundongos Balb-c machos	O extrato poderia aliviar a imunidade de animais tratados com ciclofosfamida e aumentar a titulação de anticorpos e a sua resistência contra a infecção fúngica sistêmica por <i>C. albicans</i> .	(61)

NEFROPROTETORA							
<p>Extrato hidroalcoólico (etanol 95%)</p> <p>Folhas e flores</p> <p>Origem da amostra não informada</p> <p>Voucher: Herbário da Faculty of Pharmacy, Assiut University (Egito)</p>	N.I.	I.P.	50 mg/kg	<p>Nefrotoxicidade induzida por cisplatina.</p> <p>Determinação de testes de função renal (uréia, creatinina, gama-glutamil transferase (GGT), NAG, β-gal); índices de estresse oxidativo (NO, LPO); atividade antioxidante (SOD, GSH, total de tióis); índices apoptóticos (catepsina D, fragmentação do DNA) e mineral (cálcio).</p>	Ratos Sprague-Dawley, machos	<p>Promissora na nefroproteção e na redução da nefrotoxicidade da cisplatina pela ação antioxidante e inibição da atividade da gama glutamil transferase.</p>	(97)

NEUROPROTETORA							
<p>Extrato metanólico</p> <p>Flores (capítulos florais)</p> <p>Rendimento: 10,67%</p> <p>Origem das amostras, Lucknow, Índia.</p> <p>Voucher: B.Sc./Bot./14/08, Department of Botany (Basaveshwar Science College (Bagalkot, Karnataka), Índia)</p>	N.I.	V.O.	<p>Extrato (100, 200 e 300 mg/ kg. Quercetina (25 mg/ kg)</p>	<p>Modelo de isquemia cerebral global por oclusão bilateral da artéria carótida (BCA).</p> <p>Os níveis antioxidantes enzimático antioxidante e níveis não-enzimáticas foram estimadas juntamente com a área de enfarte cerebral e estudos histopatológicos. Análises bioquímicas (peroxidação lipídica (LPO), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH).</p> <p>Medição da área do infarto.</p>	<p>Ratos Sprague–Dawley machos</p>	<p>O extrato mostrou potente atividade neuroprotetora contra a isquemia / reperfusão induzida por lesão estresse oxidativo cerebral global em ratos por diminuição significativa na peroxidação lipídica (LPO) e aumento da superóxido dismutase (SOD) e redução significativa na área de infarto cerebral nos grupos tratados extrato em relação ao grupo de isquemia / reperfusão.</p>	(67)
<p>Extrato metanólico</p> <p>Flores (capítulos)</p> <p>Rendimento: 10,67%.</p> <p>Origem das amostras, Índia</p> <p>Voucher: exsicata bacharelado / Bot. / 14/08, herbário Faculdade de Ciências (Bagalkot, Karnataka, Índia)</p>	N.I.	V.O.	<p>100, 200 e 300 mg/ kg Quercetina: 25 mg/ kg</p>	<p>Avaliada por isquemia cerebral global em ratos</p> <p>Estimativa dos níveis antioxidantes enzimáticas e não-enzimáticos.</p> <p>Área do infarto cerebral e estudos histopatológicos.</p>	<p>Ratos Sprague–Dawley de ambos os sexos</p>	<p>Atividade neuroprotetora protetora contra a isquemia/reperfusão induzida por lesão estresse oxidativo cerebral global em ratos.</p>	(73)

EFEITO NA SÍNDROME DE OVÁRIO POLICÍSTICO (PCO)							
<p>Extrato alcoólico (etanol 70%)</p> <p>Flores Amostra de fontes naturais, Ahvaz, Irã</p>	N.D.	I.P.	25, 50 e 75 mg/ kg	<p>Injeção via intramuscular Valerato de Estradiol para induzir a PCO. Amostras de sangue foram coletadas e soro hormônio luteinizante (LH), a estimulação folicular (FSH) e os níveis de estradiol determinados pelo método de ELISA</p>	Ratos Wistar albinos fêmeas	<p>O extrato diminuiu os sinais de SOPC no tecido e ajudou na secreção ovariana de LH, além de melhorar o arranjo do tecido endometrial.</p>	(57)

ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA							
Óleo essencial							
<p>Flores</p> <p>Amostras comerciais, Wallerstein, Alemanha</p> <p>Rendimento: 0,55%</p> <p>Voucher: ESSE Archive No: 20, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology (26470 Eskişehir, Turkey)</p>	Sim	V.O.	25, 50, 100 mg/ kg	<p>Testes de avaliação do comportamento -</p> <p>Teste atividade em gaiola. Teste Rota-Rod para camundongos. Teste de campo aberto. Teste de labirinto em cruz elevado; Teste de interação social; Teste de suspensão pela cauda.</p>	Camundongos Balb/c machos	<p>O perfil de atividade do extrato em todos os testes realizados foi semelhante às atividades da cafeína (um psicoestimulante padrão).</p>	(211)

<p>Extrato aquoso Liofilizado</p> <p>Flores tubulares Rendimento: 0,84%</p>	N.D.	I.P.	<p>Atividade motora de longo período: 360 mg/ kg Atividade motora de curto período: 11,3 - 22,5 - 45,0 - 90,0 - 180,0 - 360,0 mg/ kg. Teste de coordenação motora: 360 mg/ kg. Teste exploratório atividade: 90, 180 e 360 mg/ kg da infusão. Potenciação barbitúrico: 20, 40, 80, 160 e 320 mg/ kg.</p>	<p>Testes de atividade motora espontânea. Padrões experimentais de motilidade (de longo prazo e curto prazo). Testes de coordenação motora e exploratório de atividade. Potenciação barbitúrico</p>	Camundongos albinos Swiss fêmeas	O extrato apresentou ação depressiva eficaz sobre o SNC.	(41)
<p>Óleo essencial</p> <p>Partes aéreas Rendimento: 0,4% Amostras comerciais adquiridas em mercado local, Marrocos</p>	Sim	V.O.	300, 600 e 900 mg/ kg	<p>Triagem psicofarmacológica. Teste de tração, Chimney Test, Hole-Board Test Board e Rota-Rod Test. Teste de Hipnose. Teste de catalepsia. Tempo de sono.</p>	Ratos Wistar e camundongos Swiss	O óleo essencial exibiu atividade depressora do SNC nos modelos animais testados.	(123)

EFEITO SOBRE RECEPTORES DE ESTROGÊNIO							
Extrato hidroalcoólico							
Parte da planta não informada							
Amostras obtidas no Centro de Agricultura e do Natural Research Center, Irã	N.I.	I.P.	10, 20 e 40 mg/kg, 14 dias	Determinação da concentração de gonadotrofinas, estrogênio, progesterona por radioimunoensaio. Avaliação dos ovários (estereologia).	Ratos Wistar albinos fêmeas	Os autores sugerem que o fitoestrógeno presente no extrato hidroalcoólico provoca uma diminuição no nível sérico de estrogênio.	(214)

Quadro 2: Atividades farmacológicas *in vivo* de camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Legenda: Ap, extrato apolar; Hc, extrato hidroalcoólico; Mt, extrato metanólico; fl, flores; fo, folhas; pa, partes aéreas; OE, óleo essencial; N.I., não informado; ATCC - American Type Culture Collection; CIM, concentração inibitória mínima (menor concentração em que não se observa qualquer crescimento visível). Efeitos como o definido pelos autores. Na primeira coluna encontram-se relacionados dados relativos ao extrato e à planta conforme o citado na referência.

1 formulação fitoterápica (conforme informado pelo fabricante contém: *Matricaria recutita*, extrato metanólico de flores, padronizado com apigenina 0.3%; *Foeniculum vulgare*, extrato aquoso de frutos, padronizado com óleo essencial 0.05–0.1%; *Melissa officinalis*, extrato aquoso de partes aéreas, padronizado com ácido rosmarinico 1.5%). 1 mL ColiMil® contém: 2,225 mg do extrato de *Matricaria recutita*; 20,537 mg do extrato de *Foeniculum vulgare* e 16,15 mg do extrato de *Melissa officinalis*.

4.3.2.3 Ensaio *ex vivo*

As atividades avaliadas *ex vivo* foram: a antibacteriana, antifúngica, antiespasmódica, antioxidante, imunomodulatória para o óleo essencial, extratos (aquoso, hidroalcoólico e metanólico) e tintura. Os resultados encontram-se resumidos no Quadro 3.

Antibacteriana

Óleo essencial

O óleo essencial (OE) foi testado em isolados clínicos, obtidos de pacientes (n=27) de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de OEA (otite externa aguda) sem perfuração de membrana timpânica nem medicação prévia foram selecionados, independente de idade, durante o período de três meses, sendo realizada coleta de material do ouvido comprometido, através de Swab. As cepas isoladas, *Pseudomonas aeruginosa* (12 cepas) e *Staphylococcus aureus* (8 cepas), foram avaliadas quanto à formação de halo de inibição. O óleo essencial de *M. chamomila* (concentrações de 8, 4, 2, 1, 0,5 e 0,25%), obtido de folhas e flores, não produziu efeito inibitório sobre o gênero *Pseudomonas*, no entanto, na concentração de 4%, produziu atividade inibitória sobre o crescimento de três cepas de *Staphylococcus*, com halos de inibição variáveis de 10 a 12mm de diâmetro, sendo esta atividade obtida até a concentração de 1% (215).

Antimicrobiana

Extrato aquoso

Estudo clínico foi realizado para avaliar o potencial de inibição do crescimento microbiano do extrato aquoso (solução da infusão das flores secas), sobre microbiota obtida de “pool” de saliva não-estimulada e placa dental de bebês (n=20), em comparação com salina (solução controle) e soluções teste (solução de bicarbonato de sódio a 10%; solução de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 3%; solução de fluoreto de sódio (NaF) a 0,02%, 90ppm), através da formação de halos de inibição do crescimento microbiano. Todas as soluções foram diluídas seriadamente com água deionizada estéril até a diluição final (1/128). Das soluções testadas, apenas a solução de H₂O₂ a 3% e a de NaF a 0,02% apresentaram ação antimicrobiana significativa (p<0,01) sobre a microbiota avaliada. A solução da infusão de *M. chamomilla*, independente da concentração e da origem do inóculo (saliva não estimulada ou placa dental dos bebês), não apresentou atividade antimicrobiana (223).

Antifúngica

Óleo essencial

No mesmo estudo e seguindo o mesmo desenho experimental foram isoladas cepas de leveduras de *Candida*, *C. albicans* e *C. krusei*, com uma cepa cada. O OE não produziu efeito inibitório nas duas cepas de *Candida*, com halos de inibição variáveis de 10 a 12mm de diâmetro (215).

Antiespasmódica

Extrato hidroalcoólico

O efeito sobre a motilidade espontânea do extrato hidroalcoólico a 30% (0,0188; 0,0940 e 0,1880 mg/ mL) foi testado em órgão isolado de jejuno de coelho e cobaias. A dose e o tempo de administração do extrato e da papaverina (0,0046; 0,0066 e 0,0130 mg/ mL) foram determinados em experimentos prévios. O extrato e a papaverina modificaram a amplitude significativamente e mostraram tendência dose-dependente, não causando redução significativa na frequência de contrações em comparação à linha de base (controle) nas diferentes concentrações aplicadas, embora tenha sido observada uma tendência para diminuição. As concentrações do extrato (0,188; 0,564 e 0,940 mg/ mL) diminuíram significativamente as contrações induzidas cloreto de bário, acetilcolina e histamina, tendo sido observado que a dose mais elevada causou posterior redução da contração. As concentrações do extrato no banho (mg/ mL) (C1 = 0,188 ; C2 = C3 = 0,564 e 0,940) e de papaverina (0,0033; 0,0066 e 0,0130 mg/ mL) também causaram uma redução significativa ($p < 0,05$) da amplitude do contrações induzidas por vários espasmogénios (agonistas). O extrato de fluido a 30% de camomila apresentou ação espasmolítica, na inibição da atividade espontânea em isolado de jejuno de coelho e nas contrações induzidas pelos espasmógenos utilizados com ação semelhante à papaverina nos modelos estudados (216).

Antioxidante

Extratos aquoso, hidroalcoólico e metanólico

Extrato aquoso (83,3-1666,7 $\mu\text{g/ mL}$), etanólico (183,8-1729,7 $\mu\text{g/ mL}$) e metanólico (133,3-1255 $\mu\text{g/ mL}$) obtidos de amostras comerciais de flores foram testados para atividade antioxidante. A avaliação da atividade antioxidante foi realizada em tecido encefálico de roedores (ratos Wistar) pelo método de peroxidação lipídica cerebral (avaliada por produção TBARS) e atividade de eliminação de radicais livres (DPPH). Os extratos de camomila

inibiram significativamente a produção induzida por TBARS em preparações de tecido cerebral em todas as substâncias testadas, variando a ordem de potência dos diferentes extratos testados. A ordem de potência de inibição dos extratos para cada uma das substâncias foi: a) sulfato de ferro (10mM): metanólico > aquoso e etanólico (p < 0,01); b) nitroprussídeo de sódio (5 uM): aquoso > metanólico > etanólico (p < 0,01); c) ácido 3-nitropropiónico (2 mM): aquoso > metanólico > etanólico (p < 0,01). Sobre a atividade do radical DPPH, o potencial de inibição do radical por diferentes extratos foi na seguinte ordem: metanólico > etanólico > aquoso (p < 0,01). Apesar de apresentar atividade em ambos os ensaios a atividade de *Melissa officinalis*, também testada, foi maior, e segundo os autores, mais promissora como agente protetor em doenças oxidativas como o Alzheimer (217).

Imunomodulatória

Extrato hidroalcoólico

O efeito de extratos hidroalcoólicos de camomila sobre a imunomodulação de células mononucleares humanas, linfócitos (78, 219, 220) e timócitos (219), isolados de sangue venoso periférico humano de voluntários saudáveis (taxa de viabilidade > 95%) (218, 219), foi avaliado para duas preparações.

O extrato hidroalcoólico (etanol 20%) (218) obtido de capítulos florais, concentração de 0,1 – 100 µg/ mL, de amostra comercial de origem egípcia, adquirida em ervanário da região central de Curitiba (Brasil), demonstrou ação estimulante significativa sobre a proliferação de células mononucleares humanas quando comparados ao grupo controle, porém muito inferior aos valores observados para as células tratadas com mitógeno na concentração de 10%. A metodologia foi sensível aos efeitos estimulantes dos extratos de camomila, em concordância com relatos anteriores, e pode ser útil na pesquisa da ação de substâncias puras ou complexas (p. ex. extratos de plantas) sobre a imunomodulação de células mononucleares humanas obtidos de sangue periférico.

O extrato etanólico 70% de capítulos florais (219), na concentração de 0,1–800 µg/ mL, foi testado sobre a capacidade de resposta proliferativa dos linfócitos humanos pela fitohemaglutinina (PHA) e a reação mista de linfócitos em (MLR). Este extrato apresentou forte aumento da proliferação celular forte na reação mista de linfócitos (MLR) a 10 µg/ mL (SI 2,18), mas não aumentou significativamente a proliferação induzida por mitógenos (SI 1,11). O índice de estimulação (SI) diminuiu em ambos os ensaios em concentrações mais elevadas. O extrato não teve efeito mitogênico direto sobre os linfócitos ou timócitos

humanos (índice de estimulação, SI < 0.07). O extrato a 70% não mostrou quase nenhum efeito estimulador. Este estudo revelou a capacidade do extrato para melhorar a proliferação de linfócitos após a estimulação das células.

O extrato hidroalcoólico comercial de flores em etanol a 40% (Swedish Herbal Institute, Goteborg, Suécia) (220), cujo marcador analítico foi a apigenina 7-glicosídeo (1,5% de nos extratos secos originais) foi testado em linhagem de células de neuroglia humana T98G (ATCC, CRL-1690; Manassas, VA), oriunda de homem caucasiano de 61-anos com glioblastoma multiforme, a fim de avaliar possível efeito adaptogênico através da avaliação da via ADAPT-232 e de NPY e/ou Hsp72 (como biomarcadores específicos da atividade adaptogênica); da liberação de NPY e Hsp72 a partir de células da glia em resposta ao tratamento com o extrato utilizando técnicas de ELISA de alta capacidade. Nos experimentos foram utilizados 4 mL da cultura de células para obter concentração final de 125 µg/mL no meio de incubação. Os resultados demonstram que o extrato testado inibiu significativamente a liberação de Hsp70 e não tiveram influência na liberação de NPY a partir de células de neuroblastoma.

Tintura

O efeito *in vitro* da tintura de camomila 20%, (Lote 509006, Centro de Producción Local de Medicina Del Cerro) (78) foi avaliado em linfócitos (CD2 e CD3), neutrófilos, de 20 doadores voluntários e 20 pacientes com deficiência de imunidade celular no sangue (diagnosticados no Instituto de Hematologia e Imunologia), que não receberam tratamento antes da coleta da amostra no último mês. A atividade imunoestimulante foi avaliada pela determinação da expressão dos antígenos da membrana linfocitária CD2 e CD3, a formação de roseta espontânea (RE) e ativa (RA) e o estudo da função fagocítica (FF) frente à *Candida albicans*, se realizou sem a estimulação da tintura (diluição ótima, 1:256) e com esta, durante 24 horas prévias a sua avaliação pelo ultramicrométodo imunocitoquímico (UMICIQ) com uso de anticorpos monoclonais específicos, e as técnicas de formação de RE e RA e índice opsonofagocítico, respectivamente. Comparando-se a formação de RE e RA, bem como a percentagem dos níveis de expressão de antígenos de membrana CD2 e CD3 entre linfócitos estimulados com e sem a tintura, não houve diferença significativa de voluntários saudáveis ou doentes (com diagnóstico de imunodeficiência celular). Resultados semelhantes foram encontrados com o teste de FF de neutrófilos de doadores e pacientes.

Extrato	Padronização/ Perfil fitoquímico	Dose/ Concentração testada	Metodologia	Amostra (população do estudo)	Resultados	Referências
ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA						
Óleo essencial Folhas e flores	N.D.	8, 4, 2, 1, 0,5 e 0,25%	Coleta material, pacientes (n=27), ambos os sexos, com otite externa aguda (OEA). Formação de halo de inibição.	Isolados clínicos de: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12 cepas), <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> (8 cepas), <i>Candida</i> <i>albicans</i> (1 cepa) e <i>C. krusei</i> (1 cepa)	O OE a 4% inibiu apenas o crescimento de três cepas de <i>S.</i> <i>aureus</i> , sendo esta atividade obtida até a concentração de 1%, não tendo atividade para <i>Pseudomonas</i> e <i>Candida</i> .	(215)
Extrato aquoso Flores	N.D.	1 g de flores secas / 250 mL de água, diluída seriadamente com água deionizada estéril até a diluição final de 1/128	Coleta da saliva não-estimulada e da placa dental de bebês. Selecionados 20 bebês. Critérios de inclusão: a) estar iniciando o tratamento na Clínica de Bebês da Odonto pediatria da FO-UFRJ; b) assinatura do termo de consentimento pelos pais/responsáveis; c) apresentar uma boa saúde geral; d) não ter feito uso de qualquer antibiótico sistêmico ou local ou antimicrobiano oral nos últimos seis meses; e) não apresentar lesões cariosas incipientes ou avançadas; f) possuir apenas os dentes anteriores irrupcionados.	N.D.	A solução da infusão não apresentou atividade antimicrobiana.	(223)

ANTIESPASMÓDICA						
<p>Extrato hidroalcohólico (30%)</p> <p>Extrato comercial, Empresa "Saúl Delgado", Cuba (Lote No. F-539211038)</p> <p>Conteúdo de óleos essenciais (0,12 mL/100mL)</p>	N.D.	0,0188 , 0,0940 e 0,1880 mg/ mL	Efeitos sobre a motilidade espontânea do jejuno coelho isolado	Coelhos híbridos foram usados (meio-gigante Branco com a Nova Zelândia), ambos os sexos Cobaias Dunkin-Hartley machos albinos, ambos os sexos	Ação espasmolítica sobre atividade espontânea nas contrações induzidas por espasmógenos e ação semelhante papaverina nos modelos estudados.	(216)

ANTIOXIDANTE						
Extratos aquoso, etanólico e metanólico Flores Amostras comerciais	N.D.	Extrato aquoso (83,3-1666,7 µg/mL), etanólico (183,8-1729,7 µg/mL) e metanólico (133,3-1255 µg/mL)	Avaliação da atividade antioxidante pelo método de TBARS Ensaio da atividade do radical DPPH	Tecido encefálico de Ratos Wistar	Os extratos apresentaram atividade em ambos os ensaios em todas as substâncias testadas, variando a ordem de potência dos diferentes extratos testados.	(217)
IMUNOMODULATÓRIA						
Extrato hidroalcoólico Capítulos florais Amostra comercial, de origem egípcia	Sim	0,1 – 100 µg/ mL	Ativação/proliferação de linfócitos avaliada por citometria de fluxo	Linfócitos (obtidos de sangue venoso de voluntários saudáveis e sem uso de medicamentos)	O extrato apresentou ação estimulante significativa sobre a proliferação de células mononucleares humanas quando comparados ao grupo controle.	(218)
Extrato hidroalcoólico (etanol 70%) Capítulos florais Origem da amostra, Irã Voucher: Herbário da Shiraz School of	N.D.	0,1–800 µg/ mL	Capacidade de resposta proliferativa dos linfócitos humanos pela fitohemaglutinina (PHA) e a reação mista de linfócitos em (MLR)	Linfócitos e timócitos de sangue periférico humano	O extrato para melhorou a proliferação de linfócitos após a estimulação das células.	(219)

Pharmacy (Shiraz; Fars; Irã)						
Extrato hidroalcoólico (etanol 40%) Flores Swedish Herbal Institute, Goteborg, Suécia	Sim	Concentração final de 125 g/mL no meio de incubação	Avaliação da via ADAPT-232 e de NPY e/ou Hsp72 e da liberação de NPY e Hsp72 a partir de células da glia	Linhagem de células de neuroglia humana T98G (ATCC, CRL- 1690; Manas-sas, VA)	Os resultados demonstram que o extrato testado inibiu significativamente a liberação de Hsp70 e não tiveram influência na liberação de NPY a partir de células de neuroblastoma.	(220)
Tintura Parte da planta não informada Amostra comercial (Lote 509006, Centro de Producción Local de Medicina del Cerro, Cuba)	N.D.	Diluição ótima (1:256)	Determinação da expressão dos antígenos da membrana linfocitária CD2 e CD3 (pela formação de roseta espontânea (RE) e ativa (RA) e o estudo da função fagocítica (FF) frente a <i>Candida albicans</i>)	Linfócitos (CD2 e CD3), neutrófilos (20 doadores voluntários saudáveis e 20 pacientes com deficiência de imunidade celular no sangue)	Comparando-se a formação de RE e RA, bem como a percentagem dos níveis de expressão de antígenos de membrana CD2 e CD3 entre linfócitos estimulados com e sem a tintura, não houve diferença significativa de doadores ou doentes (com diagnóstico de imunodeficiência celular).	(78)

Quadro 3: Atividades farmacológicas *ex vivo* de camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Legenda: Ap, extrato apolar; Hc, extrato hidroalcoólico; Mt, extrato metanólico; fl, flores; fo, folhas; pa, partes aéreas; OE, óleo essencial; N.I., não informado. Efeitos como o definido pelos autores. Na primeira coluna encontram-se relacionados dados relativos ao extrato e à planta conforme o citado na referência. Na primeira coluna encontram-se relacionados dados relativos ao extrato e à planta conforme o citado na referência.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

Os resultados para estudos clínicos de Fase II estão apresentados por via de administração (interno e externo) e por derivado vegetal (óleo essencial, extrato aquoso, extratos de padrão farmacêutico e extrato hidroalcoólico). Para uso interno, foram estudadas as atividades como antidepressivo e ansiolítico, e para o externo, a antimicrobiana, anti-inflamatória, antibacteriana, lesões cutâneas, gengivite, periodontite crônica e mucosite oral. Os resultados encontram-se resumidos no Quadro 4. Não foram encontradas evidências clínicas de fase I, III e IV.

4.4.1 Fase I

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.2 Fase II

4.4.2.1 Uso interno

4.4.2.1.1 Antidepressivo

Extrato (padrão farmacêutico)

Estudo clínico (221), duplo-cego, randomizado, controlado, com dois grupos de tratamento paralelos foi realizado para avaliar a eficácia de extrato de camomila, grau farmacêutico padronizado, com teor de 1,2% de apigenina, em cápsulas de 220 mg (Spectrum Farmácia Produtos, New Brunswick, NJ, EUA), em comparação com placebo (cápsulas de lactose mono-hidratada), ambos por via oral. O tratamento iniciou com uma cápsula por dia durante a primeira semana e aumentou para 2 cápsulas por dia durante a segunda semana de terapia (indivíduos com uma redução $\leq 50\%$ em HAM-A pontuação total (*versus* baseline), aumentados para 3 cápsulas por dia durante a semana 3, e depois, a 4 cápsulas por dia durante a semana de 4 de terapia; indivíduos que continuaram a ter uma redução $\leq 50\%$ no valor basal HAM-D pontuação foram aumentados para 5 cápsulas/dia durante as semanas de estudo de 5 a 8), em pacientes com diagnóstico de ansiedade associado ou não à depressão. Cinquenta e sete pacientes, camomila (n=28) e placebo (n=29), com idade igual ou superior a 18 anos, foram incluídos no estudo. A análise de equações de estimativas generalizadas foram usadas para identificar clinicamente o significado de mudanças ao longo do tempo na escala Hamilton Depression Rating (HAM-D), que classifica os resultados medidos entre os grupos tratados. Dentre os principais resultados foi observada redução significativa na média total da escala HAM-D ($p < 0,05$) e no item de pontuação de depressão ($p < 0,05$) para camomila em

comparação com o placebo em todos os indivíduos, e tendência não significativa para maior redução na mesma escala em indivíduos com ansiedade e depressão como co-morbidade concomitante. A camomila pode ter atividade antidepressiva clinicamente significativa que ocorre além da sua atividade ansiolítica como previamente observado pelos mesmos autores.

4.4.2.1.2 Ansiolítico

Extrato (padrão farmacêutico)

Estudo clínico (222), duplo-cego, randomizado, controlado, com dois grupos de tratamento paralelos, foi realizado para avaliar a eficácia de extrato de camomila alemã, grau farmacêutico padronizado, com teor de 1,2% de apigenina, em cápsulas de 220 mg (Spectrum Farmácia Produtos, New Brunswick, NJ, EUA), em comparação com placebo (cápsulas de lactose mono-hidratada), ambos por via oral, 1 cápsula/dia na primeira semana e 2 cápsulas/dia da segunda a oitava semana, em pacientes diagnosticados com desordem de ansiedade leve a moderada (GAD). Cinquenta e sete pacientes, camomila (n=28) e placebo (n=29), com idade igual ou maior a 18 anos, foram incluídos no estudo, no entanto 12 não deram continuidade. Os parâmetros avaliados objetivaram: (a) detectar uma diferença estatística e clinicamente significativa ao longo do tempo na pontuação de Hamilton Anxiety Rating (HAM-A); (b) resultados secundários incluindo alteração na escala do Beck Anxiety Inventory, Psychological Well Being Score (PGWB), Clinical Global Impression Severity Score (CGI/S) e (c) a proporção de pacientes com redução igual ou maior a 50% na linha de base da escala HAM-A. Como principais resultados, foi observada redução significativamente maior na média total da escala HAM-A durante a terapia com camomila *versus* placebo (p=0.047), Análise QLS encontrou uma redução significativamente maior ao longo do tempo, na média total da escala HAM-A e do BAI, na média do PGWB e no escore da CGI / S de camomila *versus* placebo. Um paciente de cada grupo descontinuou a terapia por efeitos adversos. A proporção de pacientes que experimentaram efeitos adversos (0, 1, 2, or ≥ 3) não foi significativo entre os grupos (p=0.417). Os resultados sugerem que a camomila deve ter atividade ansiolítica modesta em pacientes com GAD leve à moderada.

4.4.2.2 Uso externo

4.4.2.2.1 Antibacteriana

Colutório de camomila

Estudo clínico (224) com colutório de camomila (produzido pela Dirección de Ciencias Básicas de la Facultad de Odontología de La Universidad del Desarrollo, Chile), em

comparação com soro fisiológico e clorexidina 0,12%, ambos por via tópica (bucal), 5 mL/minuto, em aplicação única, em indivíduos sadios. Dezoito pacientes, colutório de camomila (n=5), soro fisiológico (n=6) e clorexidina 0,12% (n=7), do gênero feminino, com no mínimo 20 dentes na boca (4 molares e 2 incisivos) foram incluídos no estudo e os parâmetros avaliados, resultados do cultivo microbiológico (amostras de mucosa e gengiva) e aplicação do índice gengival e de Loe Silness em oito tempos (após profilaxia bucal e nos tempos de 0; 30 minutos; 1, 2, 4 e 8 horas após o bochecho). O período de utilização ótima do colutório de camomila (CC) foi de 4-6 horas, evidenciado pela melhor redução evidenciada na carga bacteriana. As diferenças foram evidentes na contagem de bactérias de cada um dos enxaguatórios utilizados. Não foi observada nenhuma diferença significativa na contagem bacteriana no prazo de sete dias para as amostras obtidas da mucosa (CC, $p = 0,2507$; clorexidina, $p = 0,1769$ e SF, $p = 0,9397$) e dentes (CC, $p = 0,2540$; clorexidina 0,12%, $p = 0,2859$ e SF, $p = 0,3471$). No entanto, o uso de CM pode ser um complemento importante para a higiene oral de pacientes.

4.4.2.2.2 Anti-inflamatória

Extrato aquoso

Estudo clínico (23) sobre o potencial anti-inflamatório do extrato aquoso de capítulos florais (concentrações de 1,25%, 2,5%, 5,0% e 10%) em compressas algodoadas, aplicadas por 20 minutos, trocadas a cada 5 minutos, sobre flebite provocada por dispositivo venoso periférico, em indivíduos com diagnóstico de flebite grau 2 (estadimento da Infusion Nursing Society). Vinte e cinco pacientes, 13 do gênero feminino, com idade entre 20 e 30 anos, leucograma com níveis adequados de normalidade (em relação à contagem de neutrófilos, 2000–7500/ μL e monócitos, 100-800/ μL), diagnóstico médico de leucemia mieloide aguda (LMA), submetidos ao protocolo quimioterápico idarrubicina e citarabina (IDA+ARA-C) em 1º, 2º e 3º ciclos, por intermédio de infusão intravenosa periférica foram incluídos no estudo, sendo o eritema escolhido como parâmetro para a avaliação da regressão do processo inflamatório. Na comparação entre os grupos observou-se diferença estatisticamente significativa, nos grupos que receberam o infuso nas concentrações de 2,5 e 5% (com teor de flavonoides totais de 0,04 e 0,08 mg/ mL, respectivamente) quanto ao tempo de regressão da flebite, em relação aos demais grupos (concentração de 1,25 e 10%) e ao grupo controle. O tempo de regressão do eritema na amostra estudada variou entre 19 e 120 h para diferentes concentrações de doses empregadas. O grupo que recebeu compressa com concentração de 2,5% apresentou os menores tempos de regressão, 19 e 24 horas. O tempo médio de regressão

da flebite foi menor para o grupo com concentração 2,5% (29,2 h \pm 8,98), seguido do grupo com concentração de 5% (38,8 h \pm 17,47), e maior para os grupos com concentração de 1,25% (57,8 h \pm 11,10) e 10% (49,4 h \pm 4,67). O grupo controle apresentou tempo médio de 110,4 h \pm 13,15. Dos 25 pacientes estudados, identificou-se que aqueles pertencentes ao grupo A (dose 1,25%) obtiveram maior tempo de regressão do processo inflamatório (variando entre 48 e 72h), enquanto aqueles alocados nos grupos B (1,25%) e C (2,5%) obtiveram menor tempo de regressão (variando entre 19 e 48h). O grupo D (10%) apresentou maior tempo de regressão que os grupos B e C, porque, apesar de sua dosagem ser maior (40 g de capítulos florais), a quantidade de solvente não permitiu o umedecimento completo da compressa. No entanto, os autores julgaram não haver necessidade de ajustar a quantidade de solvente, uma vez que as doses inferiores já haviam demonstrado excelente efeito quanto ao tempo de regressão do processo inflamatório.

4.4.2.2.3 Eczema atópico

Óleo essencial

Estudo clínico (63), randomizado, foi realizado para avaliar o óleo essencial comercial (empresa Butterbur & Sage, Reading, Reino Unido) diluído em óleo de amêndoas até a solução de 2% para massagem (procedimento padrão em aromaterapia), em comparação com óleo de amêndoas puro, ambos por aplicação tópica (dermatológica), 6 gotas/dia por 10 minutos, após banho diário, em regiões pré-estabelecidas (braços, pernas, frente e costas) pela mãe, por 8 semanas, em crianças com eczema atópico, irritação diurna e perturbação noturna. Dezesesseis crianças, óleo de camomila (n=8) e de amêndoas (n=8), de ambos os gêneros, com idade entre 3 e 7 anos foram incluídos no estudo e o parâmetro avaliado, a pontuação dada pelas mães para irritação diurna e perturbação noturna, numa escala de 0 - 10, sendo zero equivalente a nenhuma irritação durante o dia e também a uma noite tranquila, ao passo que uma pontuação de 10, indicava irritação extrema e noites muito perturbadas. Os principais resultados foram: (a) a massagem com ou sem óleos essenciais em conjunto com o tratamento convencional e aconselhamento, teve pelo menos um efeito positivo a curto prazo sobre os sintomas do eczema atópico infância, porém, nenhum benefício adicional do uso dos óleos essenciais foi observado; (b) redução significativa na pontuação de perturbação noturna e irritação diurna após ambos os tratamentos, em comparação com as contagens de pré-tratamento; (c) ausência de diferença significativa nos escores de perturbação noturna entre a massagem e grupos de massagem com óleos essenciais antes do tratamento e após o tratamento, com exceção das sessões de tratamento da semana 8, que apresentou aumento

significativo na pontuação de distúrbios noturnos comparados com a do pré-tratamento; (d) para irritação diurna, nenhuma melhoria progressiva foi aparente para os parâmetros estudados durante os tratamentos de 8 semanas e a melhoria foi mostrada imediatamente após a primeira semana de tratamento; (e) ausência de diferença significativa nos escores de irritação diurna entre a massagem e grupos de massagem com óleos essenciais antes do tratamento e após o tratamento. A pontuação de melhoria geral, duas semanas após o término do tratamento, não apresentou diferença significativa entre o grupo de camomila e massagem apenas com óleo de amêndoas.

4.4.2.2.4 Feridas

Extrato aquoso

Estudo clínico (225), prospectivo, foi conduzido em pacientes com colostomia e lesões de pele periestomais para comparar o efeito de compressas de camomila (solução preparada 6 g pó das flores: 150 mL de água fervida), em comparação com esteróide (pomada de hidrocortisona 1%), ambos por aplicação tópica (dermatológica) sobre a ferida. As compressas foram aplicadas duas vezes por dia, durante 1 hora e a pomada de hidrocortisona a 1%, uma vez por dia. As lesões foram avaliadas a cada três dias por período máximo de 28 dias. Setenta e dois pacientes, pomada de hidrocortisona a 1% (n = 36) e compressa de camomila (n = 36), de ambos os gêneros (42 do feminino), a maioria teve seu estoma por mais de um ano (18,14 meses no grupo da camomila e 17,69 meses no de esteróide). As lesões foram curadas significativamente mais rápido na camomila do que no grupo de hidrocortisona (média do tempo de cura para $8,89 \pm 4,89$ e $14,53 \pm 7,6$ dias, respectivamente; $P = 0,001$). Os sintomas dos pacientes (dor e prurido) também tiveram, resolução mais rápida no grupo que recebeu compressas de camomila. Os resultados sugerem que a camomila pode ser recomendada para aliviar a coceira e inflamação e que a aplicação, duas vezes ao dia, facilitou a cura de lesões de pele periestomais. Estudos randomizados adicionais são necessários para confirmar os resultados deste estudo.

4.4.2.2.5 Gengivite e periodontite crônica

Extrato hidroalcoólico

Estudo clínico (226), duplo-cego, randomizado, controlado, com dois grupos de tratamento paralelos foi realizado para avaliar a eficácia do extrato hidroalcoólico (100 g de pó da planta : 900 g etanol 90%) preparado no Laboratório de Fitoquímica do Departamento

de Farmácia (Universidade do Estado da Paraíba), em comparação com a clorexidina 0,12% e extrato de romã, via tópica (bucal), como enxaguatório, 10 mL da solução, 1 minuto de duração, duas vezes ao dia (30 minutos após a escovação, pela manhã e à noite), por período de 15 dias, em indivíduos diagnosticados com doença periodontal (gingivite ou periodontite crônica). Foram incluídos 55 pacientes, divididos em grupos de tratamento com camomila (n=19), clorexidina 0,12% (n=18) e romã (n=18), de ambos os gêneros, com idade superior a 18 anos, avaliados nos dias 7 e 15 após o início do tratamento para avaliação do índice de sangramento gengival (ISG), cuja pontuação se refere ao número de faces hemorrágicas (sendo: 1, sem sangramento; 2-10, 10% faces hemorrágicas; 3-11, 25%; 4-26, 50%; 5-51, 75%; e 6, mais de 75%), e os pacientes com inflamação gengival classificada como discreta (pontuação 2), moderada (pontuação 3) e grave (pontuação acima de 3). Comparando-se os efeitos das substâncias utilizadas para reduzir o índice de hemorragia em pacientes com doença periodontal, verificou-se que tanto a camomila como a clorexidina 0,12% foram eficazes, com resultados estatisticamente significativos e semelhantes ($p < 0,001$), sugerindo que qualquer uma destas substâncias pode ser utilizada para controlar o sangramento das gengivas na doença periodontal. Assim, considerando que o extrato etanólico de camomila foi tão eficaz como a solução de clorexidina 0,12% para reduzir o índice de hemorragia em pacientes com gingivite e periodontite crônica, pode inferir-se, por vezes, substituindo a solução de clorexidina 0,12% por os produtos à base de plantas ou testados sua utilização alternativa para controlar o sangramento das gengivas na doença periodontal.

Estudo similar, foi realizado por Lins e colaboradores (2013) (13) para avaliar a eficácia do extrato hidroalcoólico da flor, preparado seguindo as recomendações da Farmacopeia Brasileira 4ª ed. (1988-1996), em comparação com a clorexidina 0,12%, ambos como bochecho, aplicado duas vezes por dia durante 15 dias, para o tratamento da gingivite crônica, em indivíduos sistemicamente saudáveis e sem história médica ou medicamentosa recente. Quarenta pacientes, divididos em dois grupos de tratamento, camomila (n=20) e clorexidina 0,12% (n=20), de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 83 anos, foram incluídos no estudo e os parâmetros avaliados foram: o índice de placa e índice de sangramento gengival (nos dias 1, 7 e 15 após o início do tratamento). Os principais resultados foram: (a) índice de sangramento com redução significativa do nos grupos da pesquisa, porém com resultados equivalentes apresentando diferenças estatisticamente significativas apenas nos períodos de 7 e 15 dias ($p < 0,001$) e (b) índices de placa com reduções significativas dos nos grupos estudados, apresentando o bochecho de camomila a

maior redução no IP (1,03). O bochecho de camomila apresentou eficácia comparável com à clorexidina no tratamento da gengivite crônica.

4.4.2.2.6 Aftas

Extrato fluido

A estomatite aftosa recorrente (227) é difícil de tratar por ser uma doença inflamatória crônica e bastante comum da mucosa oral. O estudo de Silva e colaboradores (2006) avalia a segurança e a eficácia do extrato fluído no alívio da dor de estomatite aftosa e outras úlceras dolorosas na mucosa oral. O efeito analgésico foi considerado excelente por 82% e bom por 18% dos pacientes, conforme demonstrado para a Escala Visual Analógica para dores crônicas e experimentais após 5, 10 e 15 minutos. A tolerância foi avaliada como excelente por 97% e como boa por 1% dos sujeitos. O extrato fluido de camomila (citada como *Chamomilla recutita*), devido ao seu efeito analgésico, pode dar a estes pacientes uma melhor qualidade de vida.

4.4.2.2.7 Mucosite oral

Extrato aquoso

Estudo clínico (228) foi realizado para avaliar o bochecho da infusão (chá), intercalando com bochecho água bicarbonatada, em comparação com óleo de amêndoas puro, ambos por aplicação tópica (bucal), 5 vezes ao dia, por até 180 dias após a radioterapia, em pacientes submetidos a radioterapia, associada ou não a cirurgia. Foram selecionados 12 pacientes, de ambos os gêneros, com idade entre 37 e 70 anos, portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, em acompanhamento, submetidos à radioterapia (RT), com dose fracionada de 180 a 200 cGy/dia e dose total entre 5.040 cGy e 7.000 cGy, em função do estágio do tumor, como complementar ou exclusiva, através de telecobaltoterapia. Durante o tratamento, nos dias 7, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 após a conclusão da radioterapia, foi mensurada a presença (onde: ausente, 0; presente - leve, 1; moderado, 2; grave, 3) ou ausência dos parâmetros avaliados, dermatite, candidíase, alteração do paladar e disfagia. Os autores inferiram que a utilização dos bochechos com chá de camomila teve participação importante quanto ao grau e ao alívio dos sintomas da mucosite, fato que pode estar associado à possível ação anti-inflamatória da planta. No estudo, os constantes bochechos com água bicarbonatada e chá de camomila parecem ter contribuído para minimizar o desconforto da hipossalivação.

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

Extrato	Padronização	Via	Dose / Posologia	Metodologia	Aleatorização da Amostra	Quantidade (n)	Parâmetros observados	Resultados	Número de referência
FASE II									
USO INTERNO									
Extrato de camomila Parte da planta não informada Extrato comercial, grau farmacêutico padronizado, cápsulas 220 mg, Spectrum Farmácia Produtos (New Brunswick, NJ, EUA)	Sim	Oral	Cápsulas contendo 220 mg de extrato padronizado, com teor de 1,2% apigenina 1 cápsula/dia/1ª semana e 2 cápsulas/dia/2ª semana (indivíduos com uma redução ≤ 50% em HAM-D, aumento para 3 e cápsulas/dia/3ª e 4ª semana respectivamente; indivíduos com redução ≤ 50% no valor basal HAM-D, aumento para 5 cápsulas/dia/ 5ª a 8ª semana)	Estudo clínico, duplo-cego, randomizado, controlado, em pacientes com desordem de ansiedade associada ou não à depressão receberam terapia por extrato de camomila ou placebo por 8 semanas. Critérios de exclusão: diagnóstico de transtorno depressivo maior, bipolar, do pânico, de fobia, obsessivo-compulsivo, de estresse pós-traumático, de estresse agudo, de ansiedade induzido por substância, psicose, demência, ou abuso ou dependência de substâncias, nos últimos 3 meses; condição médica instável, insuficiência hepática ou renal, doença maligna, ou sensibilidade conhecida a camomila, plantas da família Asteraceae, artemísia, ou pólen de bétula. Uso concomitante de medicamentos ansiolíticos, antidepressivos, estabilizador de humor, sedativo, ou remédios fitoterápicos	Sim (randomização por blocos)	57 pacientes	Análise de equações de estimativas generalizadas foram usadas para identificar clinicamente o significado de mudanças ao longo do tempo na classificação Hamilton Depression Rating (HAM-D), que classifica os resultados medidos entre os grupos tratados.	A camomila pode ter atividade antidepressiva clinicamente significativa que ocorre além da sua atividade ansiolítica.	(221)

				(incluídas as preparações de camomila) não permitido.					
<p>Extrato de camomila</p> <p>Parte da planta não informada</p> <p>Extrato comercial, grau farmacêutico padronizado, cápsulas 220 mg, Spectrum Farmácia</p> <p>Produtos (New Brunswick, NJ, EUA)</p>	Sim	Oral	<p>Cápsulas contendo 220 mg de extrato padronizado, com teor de 1,2% apigenina</p> <p>1 cápsula/dia/1ª semana e 2 cápsulas/dia/2ª-8ª semana</p> <p>Controle: placebo (lactose monohidratada NF)</p>	<p>Estudo clínico, duplo-cego, randomizado, controlado, em pacientes com desordem de ansiedade leve a moderada receberam terapia por extrato de camomila ou placebo por 8 semanas.</p>	Sim (randomização por blocos)	57 pacientes	<p>O estudo foi desenvolvido para detectar uma diferença grupo estatística e clinicamente significativa na mudança ao longo do tempo na pontuação de Hamilton Anxiety Rating (HAM-A); resultados secundários incluindo alteração na escala do Beck Anxiety Inventory, Psychological Well Being score, Clinical Global Impression Severity score, e a proporção de pacientes com redução $\geq 50\%$ na linha de base da escala HAM-A.</p>	<p>Os resultados sugerem que a camomila deve ter atividade ansiolítica modesta em pacientes com GAD leve à moderada.</p> <p>Importante: Dois pacientes descontinuaram o tratamento por reação adversa.</p>	(222)
USO EXTERNO									
<p>Extrato aquoso</p> <p>Capítulos florais</p> <p>Origem das amostras, MS,</p>	Sim	Tópica	<p>Extrato: 5, 10, 20, 40 g planta / 400 mL água, concentrações de 1,25%, 2,5%, 5,0% e 10%,</p>	<p>Aplicação tópica, sobre a flebite, de compressa algodoada umedecida com infuso de camomila até remissão total da inflamação.</p> <p>Critérios de inclusão:</p>	Sim	25 pacientes	Remissão da flebite (regressão do eritema)	<p>Efeito anti-inflamatório tópico, observado através da redução do tempo de regressão do</p>	(23)

Brasil		<p>respectivamente Tempo de aplicação da compressa: 20 min, trocada a cada 5 min. Avaliação: diária do local tratado, em três momentos distintos (8, 13 e 19h).</p> <p>Controle: água morna</p>	<p>diagnóstico de flebite grau 2 (estadimento proposto pela Infusion Nursing Society); idade, 20 - 30 anos (13 do sexo feminino); leucograma com níveis adequados de normalidade em relação à contagem de neutrófilos (2000–7500/μL) e monócitos (100-800/μL); diagnóstico médico de leucemia mieloide aguda (LMA), submetidos ao protocolo quimioterápico IDA+ARA-C (idarrubicina e citarabina), em ciclos 1, 2 ou 3, por infusão intravenosa periférica. Critérios de exclusão: relato de reação adversa à camomila, ou a qualquer planta da família Asteraceae ou Compositae; prescrição médica de anti-inflamatório sistêmico ou tópico, no local em que estava situada a flebite e recusa em continuar participando do estudo.</p>				<p>eritema.</p> <p>Importante: Um paciente descontinuou o tratamento por reação adversa.</p>	
--------	--	---	---	--	--	--	--	--

Colutório	N.D.	Tópica (bucal)	Colutório de camomila, 5 mL/min	Estudo clínico, em adultos saudáveis. Critérios de inclusão: mulheres, com no mínimo 20 dentes na boca (mínimo, 4 molares e 2 incisivos). Critérios de exclusão: indivíduos em uso de anti-inflamatórios ou de qualquer enxaguatório bucal.	N.I.	32 indivíduos saudáveis	Resultados do cultivo microbiológico (amostras de mucosa e gengiva) e aplicação do índice gengival e de Loe Silness em oito tempos (após profilaxia bucal e nos tempos de 0; 30 minutos; 1, 2, 4 e 8 horas após o bochecho)	Não foi observada diferença significativa na contagem bacteriana no prazo de sete dias para as amostras obtidas (mucosa e dentes).	(224)
Óleo essencial	N.D.	Tópica (dermatológica)	6 gotas/dia por 10 minutos, após banho diário, em regiões pré-estabelecidas (braços, pernas, frente e costas) pela mãe, por 8 semanas Controle: Óleo de amêndoas	Estudo clínico, randomizado, em crianças com eczema atópico, irritação diurna e perturbação noturna	Sim (randomização)	16 crianças	Irritação diurna e perturbação noturna: As mães foram ensinadas a atribuir pontuação para irritação diurna e perturbação noturna, numa escala de 0 - 10, sendo zero equivalente a nenhuma irritação durante o dia e também a uma noite tranquila, ao passo que uma pontuação de 10, denota irritação extrema e noites muito perturbadas.	Melhora significativa no eczema em ambos os grupos tratados, mas sem diferença significativa.	(63)

Extrato aquoso	N.D.	Tópica (dermatológica)	Compressas (solução: 6 g pó das flores: 150 mL de água fervida) Controle: pomada de hidrocortisona 1%	Ensaio clínico, comparativo, controlado e prospectivo. Critérios de inclusão: Pacientes com pelo menos, 2 meses após a colostomia e com 7 semanas pós quimio ou radioterapia. Critérios de exclusão: Indivíduos com história de doença sistêmica ou dérmica relevantes que pudessem afetar a cura; em uso de antibióticos ou imunossupressores.	N.D.	72 pacientes	Condições da pele, exsudato, prurido e dor	a camomila pode ser recomendada para aliviar a coceira e inflamação e que a aplicação duas vezes ao dia facilitou a cura de lesões de pele periestomais.	(225)
Extrato hidroalcolólico de camomila (conforme Farmacopéia Brasileira 4ª ed., 1988-1996) Flores Amostras comerciais, São Paulo (SP, Brasil) Registro no Conselho Regional de Farmácia nº 20505 Identificação: Laudo do	N.D.	Oral (bochecho)	2 bochechos de 1 min cada / dia, por 15 dias (solução: ½ copo, 250mL, de água) 30 minutos após as escovações dentárias matutina e noturna. Controle: Clorexidina 0,12%	Ensaio clínico, comparativo, randomizado, controlado, duplo cego, intervencionista, experimental, longitudinal e prospectivo, abordagem indutiva Critérios de inclusão: indivíduos de ambos os sexos, idade ≥ a 18 anos, sem distinção de cor, portadores de gengivite crônica, sistemicamente saudáveis e sem história médica ou medicamentosa recente. Critérios de exclusão: Indivíduos com periodonto sadio ou condição periodontal sugestiva de periodontite, portadores de doenças ou condições sistêmicas com repercussão	Sim (sorteio)	59 pacientes	Índice de Placa e índice de sangramento gengival (dias 1, 7 e 15)	Extrato com eficácia comparável com a clorexidina 0,12% no tratamento da gengivite crônica.	(13)

fornecedor				<p>periodontal, doenças sistêmicas que necessitam de profilaxia antibiótica para a realização da terapia periodontal, portadores de Diabetes Mellitus, imunocomprometidos, gestantes, lactantes e usuários de drogas com repercussão periodontal, indivíduos submetidos à antibioticoterapia nos 3 meses anteriores.</p> <p>Observação por 15 dias.</p>					
<p>Extrato etanólico</p> <p>Amostras secas compradas Companhia Flora (Santos, SP, Brasil).</p> <p>Registro IBAMA: 35867.</p>	N.D.	Bucal (externo)	<p>Enxaguatório, 10 mL da solução, 2 vezes/ dia, por 1 min (30 min após a escovação manhã e à noite), por 15 dias</p>	<p>Estudo clínico, randomizado, comparativo, duplo-cego, intervencionista, experimental, longitudinal e prospectivo, com abordagem indutiva em indivíduos que sofrem de gengivite crônica e periodontite. Critérios de inclusão: ausência de tratamento periodontal e uso de antibióticos nos últimos três meses. Critérios de exclusão: pacientes com periodonto saudável, usuários de aparelhos, pacientes doentes ou condições sistêmicas com repercussão periodontal que requeram profilaxia antibiótica para conclusão da terapia periodontal, pacientes</p>	Sim (randomização)	55 pacientes	Índice de sangramento gengival (ISG)	<p>O extrato de camomila e a clorexidina 0,12% foram eficazes (p <0,001) no controle do sangramento das gengivas na doença periodontal.</p>	(226)

				com diabetes mellitus, indivíduos imunocomprometidos, mulheres grávidas, lactantes e usuários de drogas com repercussão periodontal.					
Extrato aquoso Parte da planta não informada	N.D.	Tópica (bucal)	Bochecho da infusão (chá), 5 vezes/dia, intercalando com bochecho água bicarbonatada durante a radioterapia (RT)	Estudo clínico, com pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, submetidos à RT associada ou não a cirurgia, acompanhados por até 180 dias após conclusão da RT. Critérios de inclusão: cumprimento total das etapas propostas - tratamento odontológico antes do início da RT, acompanhamento semanal durante o transcorrer da RT e acompanhamento de no mínimo seis meses após seu término. Critérios de exclusão: não cumprimento de uma das etapas propostas.	Não	12 pacientes	Presença ó ausência de dermatite, candidíase, alteração do paladar e disfagia	Os bochechos aliviaram os sintomas da mucosite e parecem ter contribuído para minimizar o desconforto da hipossalivação.	(228)

Quadro 4: Estudos clínicos com camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

Legenda: Ap, extrato apolar; Hc, extrato hidroalcoólico; Mt, extrato metanólico; fl, flores; fo, folhas; pa, partes aéreas; OE, óleo essencial; N.D., não designado. Efeitos como o definido pelos autores. Na primeira coluna encontram-se relacionados dados relativos ao extrato e à planta conforme o citado na referência.

4.4.5 Estudos observacionais

Estudo multicêntrico do efeito terapêutico do extrato etanólico das flores de camomila em base cremosa no tratamento da dermatite de bebês (229); revisão de estudos clínicos controlados de plantas medicinais no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada (159); uso de plantas medicinais por clientes de farmácias (230), pacientes dermatológicos (231, 232) ou com doenças crônicas (233), gestantes (234-237) e idosos (179, 238). Os estudos observacionais relativos a efeitos adversos serão abordados no item específico (item 4,5,5).

Transtorno de ansiedade

Faustino e colaboradores (2010) (159) revisaram os estudos clínicos controlados sobre plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Para tanto, foram consultadas bases de dados eletrônicas (Medline, Web of Science, SciELO, Biblioteca Cochrane) e artigos originais utilizando palavras chaves e operadores booleanos, delimitada aos critério de inclusão de estudos randomizados, comparativos e duplo-cegos. O estudo com camomila, realizado por Amsterdam e colaboradores (221) (citado no tópico de estudos clínicos), indicou potencial efeito ansiolítico no transtorno de ansiedade generalizada com *effect size* ('d' de Cohen = 0,47 e 0,87) similar ou superior ao dos ansiolíticos atuais (0,17-0,38). No entanto, ainda assim, o autor reforça que poucos ensaios clínicos controlados foram identificados e a maioria apresentou limitações metodológicas.

Deficit de atenção

Um estudo observacional foi realizado por Niederhofer e colaboradores (2009) (239) com três pacientes psiquiátricos ambulatoriais do sexo masculino 14-16 anos de idade, com diagnóstico de transtorno de déficit de atenção (TDAH) classificados na linha de base. Os pacientes receberam *Matricaria chamomilla* para determinar sua eficácia como um tratamento para o TDAH. A melhora foi avaliada usando as comparações de Connors. Os pacientes apresentaram melhora nas médias de pontuação para hiperatividade, desatenção e fatores de imaturidade. Apesar dos resultados positivos, o tamanho da amostra foi muito pequeno, sendo apenas um indício de que a planta pode vir a ser um tratamento eficaz para TDAH.

Pacientes (hemodiálise)

Roosbeh e colaboradores (2013) (233) realizaram estudo transversal, multicêntrico (três centros de hemodiálise em Shiraz, Irã), pelo período de 1 mês (abril de 2011 a maio de 2011), pacientes selecionados por amostragem estratificada de 520 pacientes cadastrados hemodiálise de rotina. No total foram entrevistados 200 pacientes, com idade de 21-90, 120 homens (60%), 66 (13%) foram transplantados anteriormente. A entrevista semi-estruturada, face-a-face, continha perguntas que incluíam, dados demográficos, duração e frequência de hemodiálise, causa de insuficiência renal terminal e que remédios à base de plantas tinham sido tomados no período de hemodiálise. Cento e vinte e seis pacientes (63%) tinham usado remédios fitoterápicos, desde o início do tratamento de diálise. Os usuários de remédios de ervas eram significativamente mais velhos do que os não usuários. A camomila (citada como *Matricaria recutita*) foi uma das usadas mais predominantemente por pacientes em hemodiálise. As queixas mais comuns que levam ao uso de remédios à base de plantas, de forma geral, foram: (a) queixas gastrintestinais (dor epigástrica, refluxo, náuseas e vômitos e constipação, 25%); (b) rubor e sede excessiva (21%); (c) depressão, problemas psiquiátricos e neurológicos, tonturas, dor de cabeça e tremor (19%); (d) condições nefrológicas (cálculo urinário, aumento da creatinina sérica) e edema; (e) queixas dermatológicas (prurido, cor da pele urêmica e erupção cutânea) e (f) queixas cardiológicas incluíam dor no peito e palpitações.

Uso da *M. recutita* na Fitoterapia

Heide (1996) (240) avaliou a automedicação e a prescrição de fitoterápicos na Alemanha. Segundo o autor, os fitoterápicos (remédios à base de plantas) são de uma importância considerável na Alemanha, tanto na auto-medicação como nas prescrições médicas, representando aproximadamente 5,4% das prescrições de médicos e 10% de todo o mercado de drogas no país. O Federal Health Office do Ministério da Saúde alemão avaliou oficialmente a eficácia e segurança de aproximadamente 300 plantas medicinais utilizadas na Alemanha, avaliações estas utilizadas como critérios para autorizar a comercialização de medicamentos fitoterápicos. Mais de 90% das prescrições médicas contendo medicamentos fitoterápicos são de dez categorias terapêuticas, com expectorantes e medicamentos para doenças vasculares periféricas e cerebrais que são as categorias mais importantes. As plantas medicinais mais conhecidas para os leigos são valeriana (*Valeriana officinalis* L.), camomila (citada como *Matricaria recutita* L.) e hortelã (*Mentha piperita* L. e *Mentha arvensis* L. var. *piperascens*).

A prevalência e uso de produtos vegetais foi também abordada por Knotek e colaboradores (2012) (230), que analisaram as espécies de plantas preferidas pelos tchecos adultos, os preditores mais importantes que influenciam o seu uso e as fontes de informação utilizadas através de entrevistas. Os dados foram coletados face-a-face por meio de um questionário estruturado administrado por entrevistador a partir de amostra de conveniência de adultos da metrópole, bem como as áreas peri-urbanas e rurais, de fevereiro a junho de 2007. Os autores observaram alta prevalência (56,6%) do uso de produtos à base de plantas, bem como co-medicação planta-fármaco sem consulta médica prévia ou freqüente. A literatura foi a principal fonte de informações sobre os produtos, seguido pelos meios de comunicação (20%) e tradição da família (12%). Em comparação com outros países, não foram observadas diferenças nas perspectivas urbanas e rurais quanto às fontes de informação, bem como as preferências de espécies de plantas locais. A camomila (citada como *Matricaria recutita*) (10,7%) foi uma das espécies preferidas para preparação destes produtos. O gênero, nível educacional e idade foram fatores importantes que influenciaram o número de espécies de plantas utilizadas. As doenças mais comuns tratadas por produtos à base de plantas de acordo com os entrevistados, de forma geral, foram resfriados, doenças estomacais ou intestinais, auxiliar da imunidade e da regeneração. O aumento da prevalência de produtos à base de plantas entre a população tcheca foi confirmada e foram identificados importantes preditores de uso.

Gravidez e gestação

Holst e colaboradores (2011) (235) fizeram revisão da literatura sobre a segurança e eficácia das ervas mais usadas por parteiras para dar informações baseadas em evidências para mulheres grávidas. O levantamento foi realizado no ambulatório de pré-natal em Norfolk e Norwich University Hospital, no período entre 26 de Novembro de 2007 e 15 de fevereiro de 2008. Um total de 578 gestantes com pelo menos 20 semanas de gravidez foram entrevistadas, e 57,8% descreveram utilização de um ou mais remédios fitoterápicos. As preparações à base de plantas mais comumente utilizadas durante a gravidez eram gengibre, cranberry, folhas de framboesa, camomila, hortelã-pimenta e equinácea. Os autores destacam que há documentação limitada sobre a segurança e eficácia de muitas ervas comumente utilizadas durante a gravidez. As parteiras são cuidadores importantes para as mulheres grávidas e devem se esforçar para dar conselhos baseados em evidências sobre o uso de ervas

na gravidez. Se o "uso tradicional" é a única informação disponível, a mulher grávida deve estar ciente disso para capacitá-la a tomar uma decisão informada sobre a eventual utilização.

O uso da medicina alternativa e complementar durante a gestação foi investigada por Bishop e colaboradores (2011) (234) em estudo observacional, de coorte, base populacional de mulheres grávidas residentes do Reino Unido (antigo condado de Avon, sudoeste da Inglaterra) realizado para investigar a frequência do uso da Medicina Complementar e Alternativa (CAM). Foram aplicados quatro questionários de auto-preenchimento nas semanas 8, 12, 18 e 32 da gestação sobre as CAMs utilizadas. As perguntas referiam-se ao uso de quaisquer tratamentos, pílulas, medicamentos, pomadas, incluindo medicamentos homeopáticos, fitoterápicos, suplementos, bebidas e chás de ervas. Os dados foram disponibilizados para 14.115 mulheres, destas 26,7% (n=3774) tinham usado CAM pelo menos uma vez durante a gravidez, sendo evidenciado o uso crescente durante a gestação, com 6% no 1º trimestre, 12,4% no segundo e 26,3% no 3º. Os chás de plantas foram a CAM mais comumente relatados em qualquer momento da gravidez (17,7%; n = 2.499), seguida pela homeopatia (14,4%; n = 2.038) e pela fitoterapia (5,8%; n = 813). O produto à base de plantas mais utilizado foi a camomila, sendo usado por 14,6% das mulheres e o produto homeopático mais utilizado foi *Arnica*, sendo usado por 3,1% das mulheres. Outros CAMs (osteopatia, aromaterapia, acupuntura / acupressão, fitoterapia chinesa, terapia sacral quiropraxia, cranial, hipnose, massagens não-específica e reflexologia) foram responsáveis por menos de 1% dos usuários. A utilização das CAMs durante a gravidez não tem sido amplamente relatado.

Especificamente sobre o uso de medicamentos à base de plantas por mulheres grávidas, Nordeng e Havnen (2004) (237) conduziram entrevistas em 400 mulheres no período de pós-parto no Hospital Universitário Ullevål em Oslo (Noruega), até três dias após o parto por meio de um questionário estruturado, no período de fevereiro a junho de 2001. Das gestantes, 36% tinham usado drogas vegetais durante a gravidez com média de 1,7 produtos por mulher. A proporção de mulheres que usaram produtos à base de plantas aumentou ao longo do primeiro, segundo e terceiro trimestre de gravidez. As ervas mais comumente utilizadas foram: equinácea, plantas ricas em ferro, gengibre, camomila e cranberry. Entre as mulheres, 39% tinham usado produtos à base de plantas que foram considerados possivelmente nocivas ou sem informações sobre a segurança na gravidez. Galactagogos de origem vegetal foram usados por 43% das mulheres antes e durante o período de amamentação. O uso de fitoterápicos na gravidez foi comumente recomendado por

familiares ou amigos. O amplo uso de medicamentos à base de plantas durante a gravidez indica um aumento da necessidade de documentação sobre a segurança dos medicamentos à base de plantas na gravidez. Para atender às necessidades das mulheres grávidas, é necessário que os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre o uso de plantas medicinais durante a gravidez.

Ainda sobre o tema, Moussally e colaboradores (2009) (236) realizaram trabalho sobre o uso de produtos à base de plantas durante a gestação a fim de medir a prevalência de produtos à base de plantas (PP) utilizadas de forma isolada ou concomitantemente com medicamentos prescritos durante a gravidez, identificar os PP mais consumidos durante a gestação e determinar os fatores de uso dos PP no início da gravidez e durante o terceiro trimestre. Para tanto, um questionário foi enviado a 8.505 mulheres selecionadas a partir do registro da gravidez de bases de dados administrativos de Quebec. As mulheres eram elegíveis se possuísem seguro (*RAMQ drug plan*) por pelo menos 12 meses antes do primeiro dia de gestação e durante a gravidez, e ter dado à luz um nascido vivo entre janeiro de 1998 e dezembro de 2003 em um dos hospitais de Quebec. Mulheres com diabetes e psicoses, e as mulheres que deram à luz um bebê com defeitos congênitos foram selecionadas em primeiro lugar. Das 3.354 mulheres (39%) que responderam ao questionário, e incluídas no estudo, 9% usaram PP durante a gravidez e pelo menos 69%, fez uso de pelo menos um medicamento prescrito concomitantemente. A camomila, o chá verde, a hortelã-pimenta e o linho foram os mais frequentes. A análise multivariada mostrou que o índice de massa corporal (IMC), o uso de multivitaminas e 1-3 medicamentos prescritos usados antes da gravidez foram preditores de PP usados no início da gravidez; enquanto que, mulheres aderentes, fumantes e usuárias de PP antes da gravidez foram preditores de PP uso durante o terceiro trimestre. A utilização de PP isolada e concomitantemente com medicamentos prescritos durante a gravidez foi comum, e precisa ser tratada por profissionais de saúde.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

De acordo com a monografia da European Medicines Agency (EMA) (241), as preparações podem ser utilizadas para diferentes indicações, cada qual com posologia própria.

As indicações são:

Indicação 1 - Tratamento sintomático de queixas gastrointestinais secundários tais como inchaço e espasmos menores (medicamento tradicional à base de planta), por via oral.

Indicação 2 - Alívio de sintomas da constipação comum (medicamento tradicional à base de planta), por inalação de vapor.

Indicação 3 - Tratamento de úlceras menores e inflamações da boca e da garganta (medicamento tradicional à base de planta), uso tópico bucal.

Indicação 4 - Terapia adjuvante de irritações de pele e mucosas na região anal e genital, após doenças graves foram excluídas por médico (produto à base de planta medicinal), uso tópico dermatológico.

Indicação 5 - Tratamento de inflamação menor da pele (queimadura solar) e feridas superficiais e furúnculos pequenos (medicamento tradicional à base de planta), uso tópico dermatológico.

4.5.1 Vias de Administração

4.5.1.1 Droga Vegetal

Oral (uso interno) e tópico (uso externo).

4.5.1.2 Óleo essencial

Tópico (uso externo).

4.5.1.3 Extrato aquoso

Oral (uso interno) e tópico (uso externo).

4.5.1.4 Extratos Líquidos

Oral (uso interno) e tópico (uso externo).

4.5.1.5 Formas farmacêuticas

Conforme o padrão descrito na Farmacopeia Europeia, tem-se:

Líquidas: inalação de vapor (uso interno) e aditivos de banho (uso externo) (241).

Semi-sólidas: tópico, dermatológico (uso externo) (241).

4.5.2 Dose Diária

A dose diária varia de acordo com o tipo de uso (interno ou externo), indicação e idade do paciente, conforme o descrito nos item 4.5.3.

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Os dados referentes à posologia englobando as informações contidas nas referências consultadas foram subdivididas conforme o tipo de uso (interno ou externo), a idade do paciente e a forma de aplicação.

4.5.3.1 Uso interno

4.5.3.1.1 Adultos (idade > 18 anos)

Administração: Oral.

Indicação: Tratamento sintomático de queixas gastrointestinais secundários tais como inchaço e espasmos menores (241).

a) Droga vegetal: média 2-8 g dose diária, três vezes ao dia (6).

Dose de 1,5-4 g da planta triturada em 150 mL de água em ebulição como infusão da planta. Intervalo: 3-4 vezes ao dia (241).

b) Extrato aquoso (infusão): 2 a 4 g, três vezes ao dia. 3 g em 150 mL, 3 a 4 vezes ao dia.

c) Extrato hidroalcoólico (1:1 em etanol a 45%): 1-4 mL, 3 vezes por dia (6).

d) Extrato hidroalcoólico (1:2 em etanol a 50%): 20 a 40 mL por semana (British Herbal Medicine Association, 1992).

e) Tintura: 4–6 mL/ dia (transtornos nervosos, problemas de raiva, problemas de concentração, problemas para dormir não orgânicos) (164).

f) Extratos líquidos (vários solventes) (241):

f.1) extrato líquido (1: 1) (extração solvente de etanol 96% v/v: água: solução de amônia a 10% v/v (50: 47,5: 2,5), conforme monografia da Ph Eur (ref 01... / 2008: 1544). Dose de 10 mL do extrato em 150 mL de água quente. Intervalo: 3-4 vezes ao dia.

f.2) extrato líquido (1: 1) (extração com solvente de etanol 48% v/v: solução de amônia a 10% m/m, 39: 1). Dose de 3 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: 3-4 vezes ao dia.

f.3) Extrato líquido (1: 1) (extração solvente etanol 45% v/v : solução de amônia a 10%, 14,7 : 1). Dose de 5 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: até 4 vezes ao dia.

f.4) Extrato líquido (1: 1,7-2,6) (extração com solvente de etanol de 48% v/v). Dose de 1,5 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: 3-4 vezes ao dia.

f.5) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente etanol a 55% v/v). Dose de 1-2 mL do extrato em 150 mL de água quente para uso oral e boca lavagem ou gargarejo. Intervalo: até 4 vezes ao dia.

f.6) Extrato líquido (0,5: 1) (extração com solvente de etanol 96% v/v). Dose de 5 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: 3-4 vezes ao dia.

f.7) Extrato líquido (2: 1) (extração com solvente etanol a 70% v/v). Dose de 2,5-5 mL do extrato em 50-100 mL de água. Intervalo: 3 vezes ao dia.

f.8) Extrato líquido (1: 4,1-4,6), (extração com solvente de etanol a 55% v/v: Poloxamer 188, 993: 3). Dose de 5 mL do extrato em 150 mL de água morna. Intervalo: 3-4 vezes ao dia.

f.9) Extrato líquido (1: 1,8-2,1) (extração com solvente etanol 52% v/v: hidroxistearato de macrogol, 99,5: 0,5). Dose de 1 g do extrato em 150 mL de água. Intervalo: até 4 vezes ao dia.

f.10) Extrato líquido (1: 4,0-4,5) (extração com solvente etanol 38,5% m/m, contendo 1,36% de tri-hidrato de acetato de sódio, ascorbato de sódio 0,45% e 0,41% de hidróxido de sódio). Dose de 5 mL do extrato em 100 mL de água. Intervalo: até 4 vezes ao dia.

Administração: Inalação do vapor.

Indicação: Alívio de sintomas da constipação comum (241).

a) Droga vegetal. Dose de 3- 10 g da planta triturada em 100 mL de água.

b) Extratos líquidos (vários solventes):

b.1) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente de etanol 48% v/v: solução de amônia a 10% m/m, 39: 1). Dose de 1,5 mL do extrato em 150 mL de água para inalação. Intervalo: 1-2 vezes ao dia.

b.2) Extrato líquido (1: 1) (extração solvente etanol 45% v/v : solução de amônia a 10%, 14,7: 1). Dose de 5 mL do extrato em 150 mL de água, para inalação. Intervalo: várias vezes ao dia.

b.3) Extrato líquido (1: 1,7-2,6) (extração com solvente de etanol de 48% v/v). Dose de 15 mL por 1L de água quente para a inalação do vapor. Intervalo: 1-2 vezes ao dia.

b.4) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente etanol a 55% v/v). Dose de 15 mL por 1L de água quente para a inalação do vapor. Intervalo: 1-3 vezes ao dia.

b.5) Extrato líquido (1: 4,1-4,6), (extração com solvente de etanol a 55% v/v: Poloxamer 188, 993: 3). Dose de 40 mL por 1L de água quente. Intervalo: 1-2 vezes ao dia.

b.6) Extrato líquido (1: 1,8-2,1) (extração com solvente etanol 52% v/v: hidroxistearato de macrogol, 99,5: 0,5). Dose de 10-20 mL do extrato por 1L de água. Intervalo: uma a várias vezes ao dia.

b.7) Extrato líquido (1: 4,0-4,5) (extração com solvente etanol 38,5% m/m, contendo 1,36% de tri-hidrato de acetato de sódio, ascorbato de sódio 0,45% e 0,41% de hidróxido de sódio). Dose de 20 mL do extrato por 1L de água quente. Intervalo: 1-2 vezes ao dia.

4.5.3.1.2 Crianças (idade < 18 anos)

Administração: Oral

Indicação: Tratamento sintomático de queixas gastrointestinais secundários tais como inchaço e espasmos menores (241).

a) Droga vegetal: 2 g, 3 vezes ao dia.

Crianças (6 meses - 2 anos): Dose de 0,5-1,0 g. Intervalo: 2-4 vezes ao dia (241).

Crianças (2-6 anos): Dose de 1,0-1,5 g. Intervalo: 2-4 vezes ao dia (241).

Crianças (6-12 anos): Dose de 1,5-3,0 g. Intervalo: 2-4 vezes ao dia (241).

b) Extrato hidroalcoólico:

b.1) Extrato líquido (45-60% de etanol). Dose única de 0,6-2 mL (6). Não deve ser usado por crianças menores de 3 anos de idade.

b.2) Extrato líquido (1: 1,7-2,6) (extração com solvente de etanol de 48% v/v)

Crianças (6-12 anos): Dose de 0,7-1 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: 3-4 vezes ao dia.

b.3) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente etanol a 55% v/v)

Crianças (6-12 anos): Dose de 0,5-1 mL em 150 mL de água morna. Intervalo: até 4 vezes.

c) Extratos líquidos (vários solventes) (241).

c.1) Extrato líquido (1: 1) (extração solvente etanol 45% v/v : solução de amônia a 10%, 14,7)

Crianças (6-12 anos): Dose de 2,5 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: até 4 vezes ao dia.

c.2) Extrato líquido (1: 1,8-2,1) (extração com solvente etanol 52% v/v: hidroxiestearato de macrogol, 99,5: 0,5)

Crianças (6-12 anos): Dose de 0,7 g do extrato em 150 mL de água. Intervalo: até 4 vezes ao dia.

c.3) Extrato líquido (1: 4,0-4,5) (extração com solvente etanol 38,5% m/m, contendo 1,36% de tri-hidrato de acetato de sódio, ascorbato de sódio 0,45% e 0,41% de hidróxido de sódio)

Crianças a partir dos (6-12 anos): Dose de 2-3 mL do extrato em 100 mL de água. Intervalo: até 4 vezes ao dia.

Administração: Inalação do vapor.

Indicação: Alívio de sintomas da constipação comum (241).

a) Extrato hidroalcoólico:

a.1) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente etanol a 55% v/v)

Crianças (6-12 anos): Dose de 0,5-1 mL em 150 mL de água morna para inalação do vapor.

Intervalo: até 4 vezes ao dia.

4.5.3.2 Uso externo

4.5.3.2.1 Adultos (idade > 18 anos)

Administração: Tópico (bucal).

Indicação: Tratamento de úlceras menores e inflamações da boca e da garganta (241).

a) Extratos líquidos (vários solventes)

a.1) Extrato líquido (1: 4,3-5,7) (extração com solvente de etanol 96% v/v: água: solução de amônia a 10% v/v, 50: 47,5: 2,5). Para gargarejos ou lavagem.

a.2) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente de etanol 48% v/v: solução de amônia a 10% m/m, 39: 1). Dose de 1,5 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: várias vezes ao dia.

a.3) Extrato líquido (1: 1) (extração solvente etanol 45% v/v : solução de amônia a 10%, 14,7: 1). Dose de 2,5 mL do extrato em 125 mL de água. Intervalo: 3-4 vezes.

a.4) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente etanol a 55% v/v). Dose de 1-2 mL do extrato em 150 mL de água quente para uso oral e boca lavagem ou gargarejo. Intervalo: até 4 vezes ao dia.

a.5) Extrato líquido (0,5: 1) (extração com solvente de etanol 96% v/v). Dose de 5 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: 3-4 vezes ao dia.

a.6) Extrato líquido (2: 1) (extração com solvente etanol a 70% v/v). Dose de 2,5-5 mL do extrato em 50-100 mL de água. Intervalo: 3 vezes ao dia.

a.7) Extrato líquido (1: 4,1-4,6), (extração com solvente de etanol a 55% v/v: Poloxamer 188, 993: 3). Dose de 5 mL do extrato em 100 mL de água. Intervalo: 3 vezes ao dia.

a.8) Extrato líquido (1: 1,8-2,1) (extração com solvente etanol 52% v/v: hidroxistearato de macrogol, 99,5: 0,5). Dose de 0,7-1,0 mL do extrato em 75 mL de água. Intervalo: uma a várias vezes ao dia.

a.9) Extrato líquido (1: 4,0-4,5) (extração com solvente etanol 38,5% m/m, contendo 1,36% de tri-hidrato de acetato de sódio, ascorbato de sódio 0,45% e 0,41% de hidróxido de sódio). Dose de 5 mL do extrato por 100 mL de água morna. Intervalo: 3 a várias vezes.

Administração: Tópico (dermatológico).

Indicação: Terapia adjuvante de irritações de pele e mucosas na região anal e genital, após doenças graves foram excluídas por médico (241).

a) Droga vegetal. Dose de 4,5-5 g da plantas triturada por 1L, para irrigação (lavagem).

Intervalo: várias vezes ao dia.

b) Extrato hidroalcoólico

b.1) Extrato líquido (1: 1,7-2,6) (extração com solvente de etanol de 48% v/v). Dose de 15 mL do extrato por 1L de água quente para compressas e banhos de irrigação ou parciais.

Intervalo: várias vezes ao dia.

b.2) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente etanol a 55% v/v). Dose de 15 mL por 1L de água para compressas e irrigação, e, dose de 15-30 mL por 5L de água para banhos parciais. Intervalo: uma a várias vezes ao dia.

c) Extratos líquidos (vários solventes)

c.1) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente de etanol 48% v/v: solução de amônia a 10% m/m, 39: 1). Dose de 1,5 mL extrato em 150 mL de água para irrigação. E na dose de 5 mL por 1L de água para banhos parciais. Intervalo: várias vezes ao dia.

c.2) Extrato líquido (1: 1) (extração solvente etanol 45% v/v : solução de amônia a 10%, 14,7: 1). Dose de 20 mL em 1L de água para compressas e irrigação e na dose de 10 mL do extrato por 1L de água para banhos parciais. Intervalo: várias vezes ao dia.

c.3) Extrato líquido (1: 4,1-4,6), (extração com solvente de etanol a 55% v/v: Poloxamer 188, 993: 3). Dose de 20 mL por 1L de água para banhos de assento, e, dose de 40 mL por 1L de água para lavagens e compressas. Intervalo: uma a várias vezes ao dia.

c.4) Extrato líquido (1: 1,8-2,1) (extração com solvente etanol 52% v/v: hidroxistearato de macrogol, 99,5: 0,5). Dose de 7,5-15 mL por 1L de água para banhos de assento e irrigações, uma a várias vezes ao dia. E dose de 10-20 mL de água por 1L para lavagem, compressas e banhos parciais.

c.5) Extrato líquido (1: 4,0-4,5) (extração com solvente etanol 38,5% m/m, contendo 1,36% de tri-hidrato de acetato de sódio, ascorbato de sódio 0,45% e 0,41% de hidróxido de sódio). Dose de 45 mL do extrato por 1L de água para lavagens, irrigação e compressas, 1-2 vezes ao dia. E na dose de 30 mL por 1L de água para o banho parcial ou banho de assento, 1-2 vezes ao dia.

c.6) Extrato líquido (2,7-5,5: 1) (extração com solvente etanol 95,4% v/v, contendo acetato de sódio 0,22%, 0,12% de hidróxido de sódio), em formas semi- sólidas (dosagem correspondente a 8% de substância à base da planta). Aplicar uma camada fina sobre a área afetada. Intervalo: 2-3 vezes ao dia.

c.7) Extrato seco (11-16: 1) (extração com solvente etanol 95,4% v/v, contendo acetato de sódio um 0,22%, de hidróxido de sódio 0,12%) em formas de dosagem semi-sólidas (correspondentes a 5,5% de substância à base da planta). Aplicar uma fina camada sobre a área afetada, várias vezes ao dia.

c.8) Extrato líquido (1: 2,0-2,8) (extração com solvente propano-2-ol a 48% v/v). Dose de 20 mL do extrato por 1L para compressas e irrigação, uma a várias vezes ao dia. Na dose de 20-40 mL do extrato em 20-40 L de água para banhos parciais, uma vez ao dia. E na dose de 30 mL do extrato em 150 L de água para banhos completos, uma vez ao dia.

Administração: Tópico (dermatológico).

Indicação: Tratamento de inflamação menor da pele (queimadura solar) e feridas superficiais e furúnculos pequenos (medicamento tradicional à base de planta).

a) Droga vegetal

Dose de 2,4-4 g em 150 mL de água para lavagens e compressas. Intervalo: várias vezes ao dia.

b) Extrato hidroalcoólico:

b.1) Extrato líquido (1: 1,7-2,6) (extração com solvente de etanol de 48% v/v). Dose de 15 mL do extrato por 1L de água quente para compressas e banhos de irrigação ou parciais. Intervalo: várias vezes ao dia.

b.2) Extrato líquido (0,5: 1) (extração com solvente de etanol 96% v/v). Dose de 10 mL em 90 mL de água quente. Intervalo: várias vezes ao dia.

b.3) Extrato líquido (2: 1) (extração com solvente etanol a 70% v/v). Dose de 5-10 mL do extrato em 100 mL de água para lavagens e compressas. Intervalo: 3 vezes ao dia.

c.4) Extrato seco (4-7: 1) (extração com solvente etanol a 50% m/m). Dose, aplicar algumas gotas do extrato em camada fina sobre a área afetada (queimadura solar). Intervalo: várias vezes ao dia.

c) Extratos líquidos (vários solventes):

c.1) Extrato líquido (1: 4,3-5,7) (extração com solvente de etanol 96% v/v: água: solução de amônia a 10% v/v, 50: 47,5: 2,5). Dose de 10 mL do extrato em 150 mL de água morna, como infusão, para lavagem ou compressas. Intervalo: 3-4 vezes ao dia.

c.2) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente de etanol 48% v/v: solução de amônia a 10% m/m, 39: 1). Dose de 1,5 mL do extrato em 150 mL de água. Intervalo: várias vezes ao dia.

c.3) Extrato líquido (1: 1) (extração solvente etanol 45% v/v : solução de amônia a 10%, 14,7: 1). Dose de 20 mL do extrato por 1L de água para compressas e irrigação, e, na dose de 10 mL por 1L de água para banhos parciais. Intervalo: várias vezes ao dia.

c.4) Extrato líquido (1: 4,1-4,6), (extração com solvente de etanol a 55% v/v: Poloxamer 188, 993: 3). Dose de 40 mL por 1L de água. Intervalo: uma a várias vezes ao dia.

c.5) Extrato líquido (1: 1,8-2,1) (extração com solvente etanol 52% v/v: hidroxistearato de macrogol, 99,5: 0,5). Dose de 10-20 mL do extrato por 1L de água para lavagem, compressas e banhos parciais.

c.6) Extrato líquido (2,7-5,5: 1) (extração com solvente etanol 95,4% v/v, contendo acetato de sódio 0,22%, 0,12% de hidróxido de sódio), em formas semi- sólidas (dosagem correspondente a 8% de substância à base da planta).

Crianças (4 semanas - 12 anos), adolescentes, adultos e idosos: Aplicar uma camada fina sobre a área afetada. Intervalo: 2-3 vezes ao dia.

c.7) Extrato seco (11-16: 1) (extração com solvente etanol 95,4% v/v, contendo acetato de sódio um 0,22%, de hidróxido de sódio 0,12%) em formas de dosagem semi-sólidas (correspondentes a 5,5% de substância à base da planta). Aplicar uma fina camada sobre a área afetada, várias vezes ao dia.

c.8) Extrato líquido (1: 2,0-2,8) (extração com solvente propano-2-ol a 48% v/v). Dose de 20 mL do extrato por 1L para compressas e irrigação, uma a várias vezes ao dia. Na dose de 20-40 mL do extrato em 20-40 L de água para banhos parciais, uma vez ao dia. E na dose de 30 mL do extrato em 150 L de água para banhos completos, uma vez ao dia.

4.5.3.2.2 Crianças (idade < 18 anos)

Por via de administração e tipo de preparação:

Administração: Tópico (bucal).

Indicação: Tratamento de úlceras menores e inflamações da boca e da garganta.

Preparações e posologia:

a) Droga vegetal:

Crianças (6-12 anos): Dose de 1-5 g da planta pulverizada em 100 mL de água, em infusão, para lavagem e gargarejos (uso tópico, bucal). Intervalo: várias vezes ao dia.

b) Extratos líquidos (vários solventes):

b.1) Extrato líquido (1: 4,3-5,7) (extração com solvente de etanol 96% v/v: água: solução de amônia a 10% v/v, 50: 47,5: 2,5). Para gargarejos ou lavagem.

b.2) Extrato líquido (1: 1) (extração com solvente etanol a 55% v/v)

Crianças (6-12 anos): Dose de 0,5-1 mL em 150 mL de água morna. Intervalo: até 4 vezes.

Administração: Tópico (dermatológico).

Indicação: Terapia adjuvante de irritações de pele e mucosas na região anal e genital, após doenças graves foram excluídas por médico (241).

Preparações e posologia:

a) Extrato hidroalcoólico

a.1) Extrato líquido (2,7-5,5: 1) (extração com solvente etanol 95,4% v/v, contendo acetato de sódio 0,22%, 0,12% de hidróxido de sódio), em formas semi- sólidas (dosagem correspondente a 8% de substância à base da planta):

Crianças (4 semanas - 12 anos), adolescentes, adultos e idosos: Aplicar uma camada fina sobre a área afetada. Intervalo: 2-3 vezes ao dia.

a.2) Extrato líquido (1: 2,0-2,8) (extração com solvente propano-2-ol a 48% v/v):

Crianças (4 semanas - 12 anos): Dose de 10-20 mL do extrato em 10-20 L de água para banhos, uma vez ao dia. Não é recomendado o uso em crianças menores de 12 anos de idade.

Administração: Tópico (uso externo, dermatológico).

Indicação: Tratamento de inflamação menor da pele (queimadura solar) e feridas superficiais e furúnculos pequenos (medicamento tradicional à base de planta).

Preparações e posologia:

a) Extratos líquidos (vários solventes):

a.1) Extrato líquido (2,7-5,5: 1) (extração com solvente etanol 95,4% v/v, contendo acetato de sódio 0,22%, 0,12% de hidróxido de sódio), em formas semi- sólidas (dosagem correspondente a 8% de substância à base da planta).

Crianças (4 semanas - 12 anos), adolescentes, adultos e idosos: Aplicar uma camada fina sobre a área afetada. Intervalo: 2-3 vezes ao dia.

a.2) Extrato líquido (1: 2,0-2,8) (extração com solvente propano-2-ol a 48% v/v):

Crianças (4 semanas - 12 anos): Dose de 10-20 mL do extrato em 10-20 L de água para banhos, uma vez ao dia. Não é recomendado o uso em crianças menores de 12 anos de idade.

De acordo com a forma de aplicação:

- a) Banhos: solução aquosa (5 g planta/L de água) ou solução alcoólica (0,8 g/L de álcool).
- b) Colutórios (bochechos): extrato aquoso (infusão), 6-9 g em 150 mL, 3 a 4 vezes ao dia.
- c) Compressas: extrato aquoso (infusão), 6-9 g em 150 mL, 3 a 4 vezes ao dia (242) ou 3 - 10% (30-100 g/L) (6); extrato hidroalcoólico, ou 1% ou tintura, 5% (6).
- d) Gargarejos: extrato aquoso (infusão), 6-9 g em 150 mL, 3 a 4 vezes ao dia (242) ou 3 - 10% (30-100 g/L) (6); extrato hidroalcoólico, ou 1% ou tintura, 5% (6).
- e) Inalação do vapor: 6g do fármaco ou 0,8 g de extrato alcoólico por litro de água quente (6).
- e) Lavagens: infusão, 3 -10% (30-100 g/L); extrato hidroalcoólico, ou 1% ou tintura, 5% (6).
- f) Preparações semi-sólidas: extratos hidroalcoólicos correspondentes a 3-10% (30-100 g/kg) da droga vegetal.
- g) Creme: aplicar uma fina camada na área afetada, três vezes ao dia; e assim que se observar melhora, duas vezes ao dia.

4.5.4 Período de Utilização

O período de utilização varia de acordo com o tipo de uso (interno ou externo), indicação e idade do paciente, conforme o descrito anteriormente nos itens específicos.

4.5.5 Contra Indicações

O uso é contra indicado em indivíduos com hipersensibilidade conhecida ou alergia a plantas da família Asteraceae (Compositae) ou seus componentes (6, 241); na aplicação como banhos nos casos de feridas abertas, grandes lesões de pele, doenças cutâneas agudas, febre alta, infecções graves, distúrbios circulatórios graves e insuficiência cardíaca (241). Também é contra indicado nas lavagens ginecológicas, em casos de feridas abertas, grandes lesões de pele, doenças cutâneas agudas, febre alta e infecções graves (241). No caso das especialidades farmacêuticas, deve-se observar também a contra-indicação aos demais componentes da fórmula.

4.5.6 Grupos de Risco

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.7 Precauções de Uso

- Evitar em pacientes com alergia ou hipersensibilidade à camomila, seus constituintes, ou outros membros da família Asteraceae (Compositae).
- Para todos os métodos de administração, o uso de preparações de extratos líquidos (com solvente de extração: (a) etanol 96% : água: solução de amônia a 10%; (b) etanol 96%; (c) etanol 70%; (d) etanol 55% : Poloxamer 188) em crianças menores de 12 anos de idade não foi estabelecida, devido à falta de dados adequados (241).
- O uso oral do chá de ervas para crianças com menos de 6 meses de idade não foi estabelecida devido a considerações gerais de nutrição e ingestão de líquidos (241).
- O uso oral das seguintes preparações de extratos líquidos: por extração solvente de etanol 45% v/v (1: 1) : solução de amônia a 10% (14,7: 1); etanol a 48% v/v, l; etanol 52% v/v: hidroxiestearato de macrogol (99,5: 0,5), m); etanol 38,5% m/m (contendo 1,36% de tri-hidrato de acetato de sódio, ascorbato de sódio 0,45% e 0,41% de hidróxido de sódio) em crianças menores de 6 anos de idade não foi estabelecida devido à falta de dados adequados (241).
- Usar com cautela em pacientes com distúrbios de coagulação ou tomando anticoagulantes ou agentes anti-plaquetas, uma vez que a camomila demonstrou atividade de inibição da agregação plaquetária e pode aumentar o risco de hemorragia (124, 203).
- Usar com cautela em pacientes com diabetes ou aqueles que estão fazendo uso de hipoglicemiantes, em função de dados experimentais que mostram que a camomila interfere nos níveis de glicose (102, 168, 209).
- Usar com cautela em pacientes que tomam medicamentos que são metabolizados pela via do citocromo P450, uma vez que em função de resultados de testes *in vitro* realizados com o óleo essencial de camomila e alguns dos seus constituintes (camazuleno, cis-spiroéter e trans-spiroéter) em quatro enzimas (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4). O óleo essencial bruto inibiu cada uma das enzimas, sendo a CYP1A2 mais sensível que as outras isoformas. Os constituintes do óleo, camazuleno, cis-spiroéter e o trans-spiroéter também inibiram esta enzima, com ação sobre CYP3A4, CYP2C9 e CYP2D6. O camazuleno e o alphasibabolol inibiram significativamente a CYP2C9 e CYP2D6. As preparações de camomila podem conter componentes que inibem as atividades das principais enzimas que metabolizam drogas. Interações com medicamentos cuja rota de eliminação é dependente desses citocromos (especialmente do CYP1A2) são, portanto, possíveis (59, 243).

- Se os sintomas piorarem durante o uso do medicamento, um médico ou um profissional de saúde qualificado deverá ser consultado.
- Evitar tinturas e preparações contendo etanol em indivíduos alcoolistas e diabéticos.

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados

4.5.8.1 Gerais

Há relatos, porém poucos, de casos de reações anafiláticas à ingestão de inflorescências secas (6). Entre esses, efeitos adversos inespecíficos (244, 245), reação anafilática grave com repercussão epidérmica e respiratória (246-248) ou específicos (222).

O chá de camomila por via oral podem causar reações alérgicas, incluindo reações de hipersensibilidade graves e anafilaxia em indivíduos sensíveis (249).

Reações adversas inespecíficas

Jeschke e colaboradores (2009) (244) realizaram interessante estudo observacional, prospectivo e multicêntrico sobre efeitos adversos de remédios contendo extratos de Asteraceae prescritos na atenção primária alemã, fornecendo uma visão sistemática dos padrões de prescrição e efeitos adversos relatados para remédios contendo Asteraceae, por meio da análise dos padrões de prescrição e reações adversas a medicamentos (RAM). Os autores ressaltam o aumento no uso de terapias complementares por pacientes ao longo dos anos (de 1989 a 2009), tanto em termos de auto-medicação como de prescrições médicas, mas que, no entanto, ainda há uma lacuna entre a crescente aceitação desses remédios e da falta de dados sobre a sua segurança. Entre os medicamentos fitoterápicos, aqueles que contêm extratos de Asteraceae (Compositae), tais como *Echinacea* spp., *Arnica montana*, *Matricaria recutita* e *Calendula officinalis*, são especialmente populares no cenário de cuidados primários. Médicos de cuidados primários, membros da Associação Nacional Alemã de Médicos Antroposóficos, foram convidados a participar, durante o período de setembro de 2004 a setembro de 2006, todas as prescrições e suspeitos de RAM para as terapias convencionais e complementares foram documentadas usando um sistema baseado em web. O centro de estudo monitorou todas as notificações de RAM e realizou uma avaliação da causalidade de acordo com as diretrizes do Observatório de Uppsala. Trinta e oito médicos, dos quais 55% eram clínicos gerais e 45% eram especialistas, cumpriram os requisitos técnicos e foram incluídos na investigação. Durante o período de estudo, um total de 50.115 pacientes foram avaliados e 344 de remédios convencionais e complementares de ADRs

foram relatados. Ao todo, 18.830 pacientes (58,0% do sexo feminino; 60,3% das crianças) receberam 42.378 remédios contendo Asteraceae. A espécie mais prescrita foi a camomila (citada como *Matricaria recutita*) (23%), seguida de *Calendula officinalis* (20%) e *Arnica montana* (20%). Não foram notificadas reações adversas graves para remédios contendo Asteraceae. Na análise do subgrupo de sete médicos, que também documentaram RAM não graves para remédios contendo Asteraceae, 11 RAM não sérios ocorreram em 6.961 pacientes (risco relativo (RR) de 0,13 (IC 95% 0,07, 0,23). A maioria dos RAM reportados foram classificados como incomuns. A análise de subgrupo comparando preparações fitoterápicas e homeopáticas não revelaram quaisquer diferenças relevantes. O potencial de uso reportado para remédios contendo Asteraceae em relação a todas as outras receitas foi maior para doenças da pele e tecidos subcutâneos e na classe de sistemas de órgãos, para distúrbios gastrointestinais. Os remédios contendo Asteraceae foram usados com frequência neste contexto, especialmente para crianças. Os resultados indicaram que o tratamento com remédios contendo Asteraceae não está associada com um risco elevado de reações adversas.

Os padrões de auto-medicação e efeitos adversos relacionados foram revistos por Consolini e Ragone (2010) (245) para a região de Buenos Aires (Argentina). Neste estudo, foram compilados os efeitos colaterais, precauções e interações com outros medicamentos de várias plantas usadas em automedicação na região. Um estudo populacional anterior forneceu informações sobre o consumo de plantas medicinais em 73 farmácias da província de Buenos Aires. No período de um ano, 37.102 plantas foram utilizadas na auto-medicação, enquanto que apenas 1.532 foram prescritas por médicos. Entre as plantas mais frequentemente usadas na automedicação estão a *Malva sylvestris* L. (malva), *Matricaria camomila* (camomila) e *Quassia amara*. Entre as mais prescritas são além da malva e camomila, a *Tilia cordata* Mill. e *Valeriana officinalis*. Foram detectados 15 reações adversas relatadas pelos farmacêuticos por meio de um programa de vigilância farmacêutica. Os resultados do estudo e outros relatórios sugerem que as reações adversas aos medicamentos à base de plantas poderiam ser evitados se evitada a auto-medicação e se consideradas as possíveis contra-indicações e interações.

Reação anafilática

A reação alérgica do tipo-IV a camomila alemã (*Matricaria chamomilla*), em uma forma de dermatite alérgica de contato não é incomum. No entanto, somente em alguns casos de reação anafilática a camomila têm sido descritos na literatura.

Andres e colaboradores (2009) (246) apresentaram o caso de um homem branco, de 38 anos, que desenvolveu um episódio de anafilaxia grave com urticária generalizada, angioedema e grave dispnéia uma hora depois de consumir chá de camomila. Os exames laboratoriais demonstraram um IgE sérica total de 123 kU/L com IgE específica contra a camomila (4,94 kU/L, classe 3). O teste cutâneo e o teste de provocação labial com camomila mostrou uma forte reação positiva. O caso confirmou a ocorrência de reação alérgica tipo-I à camomila ingerida oralmente e indica que a incidência e risco pode ser subestimada. Respostas adicionais para artemísia e derivados do pólen como alérgenos alimentares devem ser avaliadas em pacientes com sensibilidade a camomila, devido a uma maior incidência de reação alérgica cruzada.

Subiza e colaboradores (1989) (247) relataram o caso clínico de um menino de 8 anos de idade, atópico, no qual a ingestão de uma infusão (chá) de camomila precipitou uma reação anafilática severa. O paciente sofria de febre do feno e asma brônquica causada por uma variedade de pólenes (gramíneas, oliveira, e artemísia). Esta reação grave foi desenvolvida depois de sua primeira ingestão de chá de camomila. Estudos revelaram a presença de teste cutâneo imediato e um teste de transferência passiva positiva para extrato do chá de camomila. Além disso, tanto o extrato específico anti-chá de camomila e anticorpos IgE anti-extrato de pólen de *Matricaria chamomilla* foram detectados por uma técnica de ELISA. A reatividade cruzada entre extrato do chá de camomila e o pólen de *Matricaria chamomilla*, *Ambrosia trifida* (ambrósia gigante), e *Artemisia vulgaris* (artemísia) foi demonstrado por um estudo de inibição em ELISA. Os achados sugerem um mecanismo imunológico tipo I IgE-mediada como sendo o responsável por sintomas anafiláticos do paciente e também sugerem que o paciente teve reação cruzada aos pólen de *Matricaria chamomilla* contida no chá, porque o paciente estava previamente sensibilizado para o pólen de *Artemisia*.

Reider e colaboradores (2000) (250) revisaram a sintomatologia clínica de reações do tipo imediato em uma série de pacientes com sensibilidade a camomila e caracterizar os alérgenos responsáveis. Catorze pacientes com história de alergia ou de camomila ou de especiarias ou ervas daninhas, e um positivo cutâneo test/RAST a camomila foram investigados por reações alérgicas relacionadas a alimentos, pólen e outros. IgE de ligação padrões foram determinados por immunoblotting, testes de inibição e experimentos de deglicosilação. Dez dos 14 pacientes tinham uma história clínica de reações do tipo imediato a camomila, em alguns casos fatais. Onze indivíduos também foram sensibilizados para artemísia em picada ou RAST, oito ao pólen de bétula árvore. Usando um anticorpo

policlonal de coelho anti-Bet v 1, um homólogo do alérgeno principal do pólen de bétula Bet v 1 foi detectada em dois *blots* de camomila. Em quatro casos um grupo de alérgenos de maior peso molecular (23-50 kDa) mostrou de ligação a IgE a camomila. Todos os alérgenos mostrou-se estável de calor. A ligação foi inibida em graus variáveis por extratos de raízes de aipo, sementes de aniz e pólen de artemísia, bétula e timothy grass. No entanto, experimentos de desglicosilação comprovaram a presença de determinantes de carboidratos em camomila que não eram responsáveis pela ligação de IgE. Profilinas (Bet v 2) não foram detectadas nos extratos de camomila avaliados. A incidência e risco de reação alérgica do tipo I a camomila pode ser subestimada. A sensibilização concurrente a artemísia e ao pólen de bétula não foi pouco freqüente. A Bet v1 e proteínas de peso molecular mais elevado que não sejam carboidratos atuaram como alérgenos e foram responsáveis pela reação cruzada com outros alimentos e pólen. De acordo com os autores, a camomila foi classificada como um “gatilho” potencial de anafilaxia, porém os alérgenos responsáveis por essa reação não foram caracterizadas até então.

Eventos adversos inespecíficos (222)

Estudo clínico, duplo-cego, randomizado, controlado, com dois grupos de tratamento paralelos foi realizado para avaliar a eficácia de extrato de camomila alemã, grau farmacêutico padronizado, com teor de 1,2% apigenina, em cápsulas de 220 mg (Spectrum Farmácia Produtos, New Brunswick, NJ, EUA), em comparação com placebo (cápsulas de lactose mono-hidratada), ambos por via oral, 1 cápsula/dia na primeira semana e 2 cápsulas/dia da segunda a oitava semana, em pacientes diagnosticados com desordem de ansiedade leve a moderada (GAD). Cinquenta e sete pacientes, camomila (n=28) e placebo (n=29), com idade \geq 18 anos, foram incluídos no estudo, no entanto 12 descontinuaram. Outros dois pacientes interromperam o tratamento por eventos adversos: 1 para a reação alérgica (placebo) e 1 para desconforto abdominal (camomila). Houve um total de 33 eventos adversos (não descritos pelos autores) classificados como possível, provável ou definitivo: 11 na camomila e 22 no grupo placebo. A proporção de pacientes com 0, 1, 2, 3 ou \geq eventos adversos foi de 35,7, 35,7, 10,7 e 17,9 para camomila contra 24,1, 31,0, 27,6 e 17,3 para o placebo, respectivamente.

4.5.8.2 Dermatológicos

A WHO (6) destaca que alguns casos de alergia foram especificamente atribuídos à camomila e que a presença das lactonas sesquiterpênicas em preparações à base de camomila pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis e tem havido relatos de dermatite contato.

A dermatite de contato é a reação dermatológica mais documentada para diferentes formas de apresentação da camomila (extrato aquoso, extratos fluidos, preparações farmacêuticas), tanto em relatos de casos clínicos como em revisões e estudos observacionais (251-259). Além desta outras reações foram reportadas como reações cutâneas adversas inespecíficas (231, 260), prurido (23) e urticária (261).

Reações cutâneas adversas

Corazza e colaboradores (2009) (231) avaliaram a prevalência de uso do composto à base de plantas, em uma população de ambulatório dermatológico para estimar a incidência de consequentes efeitos colaterais cutâneos. Quatrocentos pacientes foram submetidos a um questionário de 15 itens auto-administradas para avaliar a prevalência e tipo de preparações tópicas utilizadas botânicos e ocorrência de reações adversas da pele. Duzentos e quarenta e um pacientes (60,25%) relataram uso de produtos naturais tópicos, predominantemente aloe, calêndula, camomila, própolis e arnica. As mulheres utilizam produtos à base de plantas, tanto para fins medicinais e cosméticos, mais frequentemente do que os homens. Quinze pacientes (6,22%) referiram uma ou mais reações cutâneas adversas. Preparações à base de plantas foram amplamente utilizados na população examinada, mas, apesar da crença comum na natureza inócua de extratos botânicos, a incidência de efeitos colaterais referidos pelos pacientes confirma que eles devem ser considerados como uma fonte potencial de eventos adversos de pele. A falta de teste epicutâneo (*patch test*) adequado em caso de suspeita de dermatite alérgica de contato, de rotulagem incompleta ou enganosa, e o risco de adulteração química pode representar ainda mais preocupações quanto à aplicação dos produtos botânicos.

Resultado positivo para teste epicutâneo com Kamillosan®, creme dermatológico contendo extrato etanólico da flor, também foi observado em paciente com hipersensibilidade à camomila (262).

Dermatite de contato

A dermatite causada por aerotransporte de pólen de plantas da família Asteraceae (Compositae) é uma doença bem conhecida, caracterizada por lesões eritematosa e pápulas

em áreas expostas à luz. A presença de efeitos positivos para o teste epicutâneo e na ausência de soro de IgE específica sugerem hipersensibilidade de tipo retardado, o modelo murino de que é caracterizada por um perfil de produção de citocinas Th1, com quantidades elevadas de interferon (IFN) -gamma e interleucina (IL) -2 e pouca ou nenhuma IL-4 e IL-5 (Stingeni *et al.*, 1999) (251).

Casos de dermatite de contato (mas não as reações do tipo I) foram relatados após suas aplicações tópicas (263, 264).

Stingeni e colaboradores (1999) (251) avaliaram o perfil de citocinas de linhagens de células T e clones de células T do sangue periférico de um lenhador, idade de 38 anos, não atópico, gênero masculino, afetado por dermatite de contato aérea sazonal. O paciente apresentou reações positivas no teste epicutâneo (*patch test*) para vários extractos Compositae (*Achillea millefolium*, *Chamomilla recutita*, *Tanacetum parthenium*, *T. vulgare*) e mistura de lactonas sesquiterpênicas. No *prick test* com Compositae e outras plantas, os níveis de phototesting IgE específicos de soro foram negativos ou normal. Linhas de células T específica para o alérgeno produzidos com extratos Compositae mostrou uma boa na proliferação celular *in vitro* apenas com extrato de camomila. A clonagem seriada realizada utilizando as linhagens de células-T específicas de camomila (citada como *C. recutita*) revelou uma α + CD4 + fenótipo com quantidades elevadas de IFN-gama e IL-4 em clones de células T. Assim, estas células expressa um fenótipo Th0 preferencial. Estes dados sugerem que em adição ao IFN-gama, de outras citocinas derivadas de células T, tais como IL-4, pode desempenhar um papel importante na imunopatogênese da dermatite de contato.

Para investigar a freqüência de sensibilidade a plantas da família Asteraceae (Compositae), Paulsen e colaboradores (1993) (258) estudaram um mix de lactonas sesquiterpênicas (mix SL) incluído em série de testes epicutâneos padrão (*patch test*). Pacientes com reações positivas a este ou a pacientes com suspeita de uma alergia Compositae foram subsidiariamente testados com o mix Compositae, composta por extratos em éter de cinco plantas européias. No primeiro ano, 686 pacientes foram testados com a mistura de SL e 79 com o mix Compositae. Um total de 31 pacientes sensíveis (4,5%) à Asteraceae foram encontrados. A freqüência das reações positivas para uma das misturas foi igual, mas apenas 17 de 30 pacientes testados foram positivos para ambas as misturas. Testes com os ingredientes individuais do mix Compositae resultaram em testes de contato positivos freqüentes para matricária, seguido em ordem por camomila, tansy, yarrow e arnica. A única sobreposição parcial entre as reações positivas para as misturas enfatiza a necessidade de

testes de complementar em pacientes com suspeita de alergia Compositae, bem como a falta de um agente único de rastreio confiável. Os indivíduos não apresentaram casos de sensibilização ativa ou reações irritantes, para ambas as misturas (mix SL e mix Compositae) e foi sugerido pelos autores para a triagem de rotina de alergia à espécies de Asteraceae.

Paulsen e colaboradores (2008) (265) avaliaram o significado do contato direto com o alérgeno da planta via cosméticos derivados de Asteraceae (Compositae) e produtos de ervanarias em pacientes alérgicos à compostas com especial referência à arnica (*Arnica montana*) e camomila alemã (citada como *Chamomilla recutita*). Oito de 12 pacientes sensíveis a camomila apresentaram teste positivo para as preparações que continham camomila, incluindo chá, cremes, pomadas e óleo. Cinco de 6 pessoas sensíveis à arnica apresentaram teste positivo para produtos à base de arnica. Quando o grupo foi avaliado com teste epicutâneo (*patch test*) contendo cosmético e/ou ingredientes dos produtos das plantas, os alérgenos das plantas provocaram reações positivas com mais frequência, no entanto, as fragrâncias, emulsionantes e conservantes também desencadearam testes positivos. As análises químicas indicaram que os alérgenos de Asteraceae eram as lactonas sesquiterpênicas e outros compostos que ocorrem naturalmente. Os autores destacam que pessoas alérgicas a Asteraceae (Compositae) devem ser advertidas contra o uso tópico de produtos contendo espécies da família, não só por causa dos alérgenos de plantas, mas também por causa dos constituintes alergênicos de cremes que podem causar reações no grupo de pacientes que têm múltiplas alergias de contato além da alergia a Asteraceae (Compositae).

A participação das lactonas sesquiterpênicas na anafilaxia provocada por plantas da família Asteraceae foi investigada pelos estudos de Lundh e colaboradores (2006) (257) Paulsen e Andersen (2012) (266).

Lundh e colaboradores (2006) (598) investigaram vinte pacientes com alergia de contato conhecida por LS, que foram selecionados e testado com extratos aquosos no *patch test* de oito chás de ervas diferentes com plantas da família Asteraceae. Dezoito dos 20 pacientes com alergia apresentaram teste positivo para os chás, principalmente os de camomila, dente de leão e absinto. Entre as LS, o partenolídeo foi o co-reativo mais freqüente. Os pacientes com alergia de contato às LS foram alérgicos também aos chás comerciais derivados da planta da família.

Prurido

Extrato aquoso (compressas, aplicação tópica) (23)

Estudo clínico sobre o potencial anti-inflamatório do extrato aquoso de capítulos florais (concentrações de 1,25%, 2,5%, 5,0% e 10%) em compressas algodoadas, aplicadas por 20 minutos, trocadas a cada 5 minutos, sobre flebite provocada por dispositivo venoso periférico, em indivíduos com diagnóstico de flebite grau 2 (estadimento da Infusion Nursing Society). Vinte e cinco pacientes, 13 do gênero feminino, com idade entre 20 e 30 anos, leucograma com níveis adequados de normalidade (em relação à contagem de neutrófilos, 2000–7500/ μ L e monócitos, 100-800/ μ L), diagnóstico médico de leucemia mieloide aguda (LMA), submetidos ao protocolo quimioterápico idarrubicina e citarabina (IDA+ARA-C) em 1º, 2º e 3º ciclos, por intermédio de infusão intravenosa periférica foram incluídos no estudo, sendo o eritema escolhido como parâmetro para a avaliação da regressão do processo inflamatório. Neste grupo houve relato de prurido de intensidade moderada a severa em todo o antebraço esquerdo de um dos pacientes alocados no grupo experimental C (concentração de 5%), cuja compressa fora aplicada na face anterior do antebraço. Pela expansão do prurido, esse poderia ter sido ocasionado pelo filme PVC transparente, empregado em toda área do antebraço. O indivíduo foi encaminhado à equipe médica, medicado com antihistamínico, apresentou regressão total do prurido em duas horas e a continuidade da terapia do local deu-se pela compressa com água morna a 38°C, até a regressão completa do eritema. Em relação à avaliação de toxicidade realizada nos sujeitos que não apresentavam flebite (n=4), não houve manifestação de reação de hipersensibilidade, nem relato de ardência, prurido ou qualquer outro sintoma relacionado à possível hipersensibilidade à droga.

4.5.8.4 Oftalmológico

O chá de camomila pode causar uma conjuntivite alérgica (267).

Conjuntivite alérgica

Subiza e colaboradores (1990) (267) apresentaram os casos clínicos de sete pacientes com febre do feno que sofriam de conjuntivite; dois deles também apresentaram angioedema após a lavagem dos olhos com chá de camomila. Todos os sete pacientes com testes cutâneos positivos para o extrato de chá de camomila, pólen de *Matricaria chamomilla* e extratos de pólen de *Artemisia vulgaris*. Reações conjuntivas positivas também foram observadas em todos os pacientes com a infusão (chá) de camomila. Por outro lado, não foram observados sintomas após desafios orais com esta infusão. A atividade IgE contra o chá e pólen de camomila e extratos de *Artemisia* foi detectada pelo teste de ELISA nos soros nos sete pacientes. Em todos os casos, a atividade de IgE do chá de camomila poderia ser totalmente

absorvida pelo extrato do pólen de *Matricaria*. Os testes cutâneos e de provocação conjuntival também se apresentaram em 100 controles de febre do feno, revelando uma resposta da pele imediata positiva para *Artemisia* em 15 pacientes, oito deles também para pólen de *Matricaria* e cinco para o chá de camomila também. Apenas dois dos últimos pacientes tinham uma resposta positiva conjuntival. Os resultados foram negativos no resto dos controles. Os autores concluíram que lavar os olhos com o chá de camomila pode provocar conjuntivite alérgica. O pólen de *Matricaria chamomilla* contidas nestes infusões foram os alérgenos responsáveis por estas reações.

Outros efeitos (268)

Uma série de casos, em estudo retrospectivo observacional de relatos de efeitos colaterais oculares ou efeitos colaterais sistêmicos de medicamentos oftalmológicos a partir de plantas medicinais e suplementos nutricionais. Os casos foram coletados a partir de relatos espontâneos submetidos a OMS, a Food and Drug Administration e do National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects, este último recebeu 263 notificações espontâneas, além de outros 60 relatos obtidos na literatura. A camomila foi uma das associadas a efeitos colaterais oculares clinicamente significativos.

4.5.8.5 Pulmonar / Respiratório

Há poucos casos relatados nas referências consultadas, como o que se segue, no qual o quadro respiratório ocorreu associado à reação anafilática grave.

Dispneia

Extrato aquoso

Andres e colaboradores (2009) (246) apresentaram o caso de um homem branco, de 38 anos, que desenvolveu um episódio de anafilaxia grave com urticária generalizada, angioedema e grave dispneia uma hora depois de consumir chá de camomila.

4.5.9 Interações Medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Há poucas interações medicamentosas descritas, como a interferência em resultados de exames laboratoriais (269) e com antiplaquetários e anticoagulantes (243, 270).

Informações específicas não encontrada nas referências consultadas sobre demais interações entre camomila e fármacos, outras plantas medicinais/suplementos, alimentos, depleção de nutrientes, agentes antidiabéticos, agentes antiespasmódicos, agentes antineoplásicos, agentes metabolizados pelo citocromo P450, analgésicos, ansiolíticos, antibióticos, anti-inflamatórios, ciclosporina, diuréticos, anti-hipertensivos e salicilatos, entre outros.

No que se refere às especialidades farmacêuticas, da mesma forma, não são conhecidas, até o momento, interações com outros medicamentos ou outras interações.

Camomila / Ensaio de laboratório (análises clínicas)

Passos e colaboradores (2009) (269) sugeriram que as plantas medicinais podem interferir em exames laboratoriais realizados pelos pacientes com HIV/Aids. Dos 200 voluntários entrevistados da cidade de Florianópolis (Santa Catarina, Brasil), entre abril e setembro de 2008, de ambos os gêneros (60,5% do masculino), caucasianos (72,0%), heterossexuais (80,5%), com baixa escolaridade (53,0% não concluíram o ensino médio) e média de idade de 41,5 anos, 60,5% utilizavam plantas medicinais no momento da entrevista. A camomila foi uma das cinco plantas mais utilizadas com 25,6%. De acordo com a revisão de literatura realizada pelos autores, as plantas medicinais podem interferir na determinação sérica de glicose, colesterol, triglicerídeos, ácido úrico, marcadores de função hepática e renal e nos testes de coagulação, indicando a necessidade do reconhecimento de interferências potenciais.

Camomila/Anticoagulantes/Antiplaquetários

Tem sido sugerido que há importantes interações entre camomila e drogas convencionais. Embora nenhuma evidência de uma interação medicamento-plantas entre Varfarina e camomila tenha sido pouco documentada, existe um risco teórico, porque a camomila contém cumarinas (243).

Segal e Pilote (2006) (270) documentaram um caso de uma mulher de 70 anos que, durante o tratamento com Varfarina, foi admitida no hospital com várias hemorragias internas, depois de ter usado produtos de camomila (chá e loção para o corpo) para aliviar sintomas do trato respiratório superior.

Uma vez que o mecanismo da interação entre camomila/varfarina não está completamente esclarecido, alguns autores a consideram como interação possível (271).

4.5.9.2 Potenciais

Interação com a morfina (272). A administração concomitante do extrato aquoso diminuiu as manifestações de retirada de morfina em roedores. Com o radiofármaco pertecnetato de sódio (60), diminuiu a radioatividade plasmática e a morfologia dos eritrócitos, também em roedores.

Morfina (272)

Ensaio *in vivo*, em roedores (ratos Wistar machos), para verificar o efeito da administração do extrato de camomila sobre a indução de dependência à morfina (em animais naïve e dependentes de morfina após o desafio com naloxona). Os animais receberam extrato padronizado de camomila contendo 0,3% de apigenina (Draco, San Jose, CA, EUA), 25 mg/kg, I.P., por sete dias ou em dose única 30 minutos antes da injeção de naloxona. As frequências dos sinais comportamentais de abstinência (tremores pata, de criação, os dentes batendo, tremores do corpo, ptose, diarreia e micção) e perda de peso induzida pelo desafio naloxona foram demonstrados em ratos dependentes de morfina que receberam extrato de camomila ou salina. As manifestações comportamentais de abstinência e perda de peso foram inibidas significativamente pela co-administração crônica de extrato de camomila com morfina. A administração de uma dose única de *M. chamomilla* antes do desafio de naloxona em animais dependentes de morfina, suprimiu as manifestações comportamentais de retirada da droga.

Radiofármaco - Pertecnetato de sódio (60)

A interação com a biodistribuição de radiofármaco foi avaliada para o extrato aquoso sobre o pertecnetato de sódio, *in vivo* e *ex vivo* em roedores (ratos Wistar machos). No ensaio *in vivo*, o extrato (60 mg/kg) foi administrado V.O., durante 7 dias, por meio da morfometria dos eritrócitos e radioatividade do plasma e das células sanguíneas. No ensaio *ex vivo*, amostras de sangue receberam o extrato (60; 30; 15; 7,5; 3,75 mg/mL) e a percentagem de radioatividade foi calculada, bem como foram realizadas avaliações histológicas das células sanguíneas. A radioatividade no compartimento de células sanguíneas e em frações insolúveis do plasma foi diminuída. A forma e a proporção do perímetro/área dos eritrócitos foram alteradas em ensaios *in vitro*. A presença de substâncias ou produtos do metabolismo deste extrato no organismo do animal podem ser os responsáveis pelos resultados observados. Os

achados são exemplos de interação medicamentosa com um radiofármaco, que podem levar a erros de diagnóstico na prática clínica, com consequências inesperadas.

4.5.10 Informações de Superdosagem

Para a especialidade farmacêutica Kamillosan® Creme, é improvável que ocorra uma superdosagem com o uso tópico devido a sua baixa absorção sistêmica (273). Até o momento não foram observados casos de superdosagem com o produto, bem como para os demais.

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5 INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

5.1.1 Pomadas (274-276)

5.1.1.1 Forma farmacêutica: Pomada em bisnaga.

Composição: Extrato fluído das flores (cada grama da pomada contém 100 mg do extrato), padronizado em no mínimo 0,3% de óleos essenciais.

5.1.1.2 Forma farmacêutica: Pomada (277).

Composição: Contém componente isolado, bisabolol.

5.1.2 Comprimidos Mastigáveis(278)

Composição: Extratos das plantas *Angelica sinensis* e *Matricaria chamomilla*.

5.1.3 Formulação líquida (279-284)

5.1.3.1 Composição: Contém os extratos das seguintes plantas - *Iberis amara* (bitter candytuft), raízes de *Angelica archangelica* (angelica), flores de *Matricaria recuitita* (chamomile), fruto de *Carum carvi* (caraway), *Silybum marianum* (st mary's thistle), folhas

de *Melissa officianalis* (lemon balm), folhas de *Mentha x piperitae* (peppermint), *Chelidonium majus* (greater celandine), raízes de *Glycyrrhiza glabra* (liquorice).

5.1.4 Creme dermatológico (260, 262, 273, 285-291)

Composição: Extrato etanólico da flor de camomila (20 mg equivalente a no mínimo 0,05 mg de apigenina-7-glicosídeo e 0,07 mg de levomenol).

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Na ANVISA foram localizadas, contendo extratos de camomila, as especialidades farmacêuticas do Quadro 5.

Especialidade		Categoria ANVISA / Registro
Pomada		Fitoterápico simples (MS: 1.0974.0172)
Creme		Medicamento Fitoterápico (MS: 1.0573.0361)

Quadro 5: Relação das especialidades farmacêuticas contendo camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae).

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A droga vegetal e seus derivados devem ser armazenados em recipientes bem fechados e protegidos da luz (6, 242).

As especialidades farmacêuticas apresentam as seguintes recomendações específicas nas bulas:

- manter em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).
- guardar em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

5.4 ROTULAGEM

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

5.5.1 Compêndios oficiais

- European Pharmacopeia (94):
 - Matricaria flower, *Matricariae flos* (monografia 01/2008: 0404)
 - Matricaria oil, *Matricariae aetheoleum* (monografia 01/2008: 1836)
 - Matricaria liquid extract, *Matricariae extractum fluidum* (monografia 01/2008: 1544)
- German Commission E monographs (87, 292)
- British Herbal Pharmacopeia (293)
- ESCOP Monographs
- European Medicines Agency (241)
- Farmacopeia Brasileira: 1ª. Ed. (294), 2a. Ed. (295) e 4a. Ed. (86).
- Farmacopeia Portuguesa (85)
- WHO volume 1 (Flos *Chamomillae*) (6)

– United States Pharmacopeia 29 / NF24

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

A busca de patentes para a espécie foi realizada nos seguintes bancos de dados: EPO, European Patent Office (disponível em: www.epo.org/); INPI, Instituto Nacional de Propriedade Industrial (disponível em: www.inpi.gov.br/); JPO, Japan Patent Office (disponível em: www.jpo.go.jp/); US Patents, United States Patent and Trademark Office (disponível em: www.uspto.gov/) e WIPO, World Intellectual Property Organization (disponível em: www.wipo.int/) com as palavras *Matricaria chamomilla* e *Chamomilla recutita*, sendo selecionadas exclusivamente aquelas para fins medicinais.

Assim, foram excluídas as patentes referentes a cosméticos, herbicidas, jóias e bijuterias, alimentos, processos industriais, infusores, produtos que citaram apenas o gênero ou o nome popular da planta utilizada, de outras espécies (p. ex. *M. indica*), forro sanitário, flavorizante, entre outros.

As patentes depositadas para diferentes fins terapêuticos destinam-se ao uso interno e externo, predominantemente em adultos. A composição dos produtos contém partes da planta (flores) e/ou extratos, podendo estar associados à outras espécies vegetais, ou ainda, a componentes isolados (como a apigenina e o bisabolol).

No INPI, a busca realizada em 05/11/2014, apresentou dez patentes para os seguintes fins: problemas dermatológicos (tratamentos gerais, psoríase) (5 patentes); calmante e facilitador do sono (1 patente); distúrbios do tecido gorduroso subcutâneo (celulite) (1 patente); elevação do nível de glicose sanguínea e composição flavorizante (1 cada) e inibidor da lipase (1 patente).

No WIPO, com busca em 06/11/2014, 69 patentes foram encontradas, para: problemas dermatológicos (acne, cuidados gerais, psoríase, couro cabeludo, queimaduras, dermatite atópica) (16 patentes); câncer, tratamento (6 patentes); doenças urogenitais em mulheres (tratamento de vaginose) (5 patentes); agente anti-inflamatório sem/com ações associadas - antiespasmódico, analgésico, antioxidante, antimicrobiana (4 patentes); problemas gastrointestinais (gerais, colecistite) (4 patentes); condição inflamatória e/ou proliferativa (3 patentes); agente antibacteriano e inibição de infecções (2 patentes); composições hemostáticas (2 patentes); cuidados de saúde (2 patentes); doenças broncopulmonares (bronquite, pneumonia, pleurisia) e otorrinolaringológicas (2 patentes cada); dor, alívio e tratamento (2 patentes); mastite (2); problemas renais e urológicos (2 patentes) e outros (anti-estresse em hipóxia, anti-helmínticoa, antisséptico, condição

proliferativa e/ou viral, distúrbios do tecido gorduroso subcutâneo (celulite), efeito diurético, fórmulas da medicina tradicional chinesa, hemorroidas, insônia e depressão, problemas oftalmológicos, repelente de insetos e problemas reumatológicos (osteoartrose) (com 1 patente cada, totalizando 13).

No US Patents, busca em 06/11/2014, sete patentes foram encontradas, com uma patente para cada um dos seguintes fins: condição inflamatória e/ou proliferativa; problemas dermatológicos (queimaduras); hemostático; hiperlipidemia e agregação plaquetária, redução; mastite; distúrbios urogenitais em mulheres (tratamento da triconomíase) e outros.

No EPO, em pesquisa realizada em 07/12/2014, foram encontradas 52 patentes, a saber: agentes com mais de uma propriedade terapêutica relacionada (anti-inflamatório, antibacteriano, antiespasmódico, antitérmico, antitussígeno, anti-alérgica) (7 patentes); problemas dermatológicos (cuidados gerais, queimaduras, psoríase, dermatoses, cura de feridas) (6 patentes); problemas renais e urológicos (prostatite crônica e adenoma da próstata) (6 patentes); problemas gastrointestinais (colecistite, antiúlcera, tratamento do *Helicobacter pylori*) (3 patentes); problemas reumatológicos (osteoartrose), restauração do sistema músculo-esquelético, tratamento e correção na região cervical da coluna vertebral (3 patentes); anti-inflamatório (2 patentes); doenças periodontais (2 patentes); doenças urogenitais em mulheres (vaginose bacteriana) (2 patentes); imunoestimulante, com/sem outras ações associadas (2 patentes); problemas oftalmológicos (2 patentes); problemas sanguíneos (anticoagulante, circulação sanguínea) (2 patentes); agente anestésico (1 patente); câncer, tratamento (1 patente); diabetes, tratamento (1 patente); melhora do sono (1 patente); problemas otorrinolaringológicos (sinusite) (1 patente); tratamento de viroses (gripe, herpes simplex) (1 patente) e outros (tratamento corporal, diurético, distúrbios da circulação cerebral, anti-estresse por hipóxia, doenças causadas pelo cálcio, síndrome hipotalâmica em mulheres, gestações precoces e tardias, doenças relacionadas com o frio) (com 1 patente cada, totalizando 8).

O banco de dados do JPO, em busca realizada em 05/11/2014, apresentou 19 patentes, para os seguintes fins: problemas dermatológicos (cuidados gerais, acaricida, prevenir ou melhorar a pigmentação) (7 patentes); antialérgico (2 patentes); melhora do metabolismo de lipídios, agente anti-obesidade (2 patentes); agente antioxidante (1 patente); anti-inflamatório (1 patente) e outros (inibidor da catalase, promotor da síntese de colágeno) (com 1 patente cada e 6 no total)

A relação das patentes para espécie encontra-se resumida no Tabela 6.

Tabela 6: Depósitos de patentes para a espécie *Matricaria chamomilla* L. (= *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert).

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
INPI				
PI 0619288- 2 A2	24/10/2006	Roberto Reyes Lorente / Olga Sonia León Fernández / Gregorio Martínez Sánchez / MÍriam Moya Jure Depositante: Centro Internacional de Salud " La Pradera" (CU)	Composição farmacêutica a base de extratos de plantas para o tratamento da enxaqueca	Composição farmacêutica a base de extratos de plantas para o tratamento da enxaqueca.
PI 0306306- 2 A2	08/09/2003	Katharine M. Martin / Claude Saliou / Li Zhang / Magdalena Eisinger Depositante: Johnson & Johnson (US)	Composição contendo extrato de matricária e uso desta (também no Espacenet)	Invenção referente a um método para restringir vasos sangüíneos, inibir angiogênese, e/ou reduzir vermelhidão não- inflamatória na pele.
PI 0208123- 7 A2	14/03/2002	Katharine M. Martin / Claude Saliou Depositante: Johnson & Johnson (US)	Composição contendo extrato de matricária e seu uso (também no Espacenet)	Composição para controle da firmeza, tom, ou textura da pele, ou para controle de rugas ou tratamento de agressão externa à pele.
PI 1104323- 7 A2	19/10/2011	Kristianne Porta Santos Fernandes / Sandra Kalil Busadorii / Raquel Agnelli Mesquita Ferrari / Lara Jansiski Motta / Lúcia Maria Cavalcante Curiki Depositante: Associação Educação Nove de Julho (BR/SP)	Composição química de creme pediátrico para massoterapia facial (também no Espacenet)	Creme para tratamento e embelezamento da pele da face de crianças.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
PI 1002982-6 A2	16/08/2010 e 06/03/2012 (WIPO)	Cloris Macedo Xanthakis Depositante: Promag Indústria e Comércio Ltda (BR/SP)	Compósito para tratamento de estrias contido em adesivo acrílico (também no WIPO)	Compósito para tratamento da pele, principalmente da região dos seios.
PI 0703312-5 A2	31/07/2007	Sandra Maria Salles Hanszmann (BR/SP) Depositante: o mesmo	Composição e processo de fabricação de produto calmante e facilitador do sono	Invenção de um processo de fabricação de chá líquido para obtenção de uma composição de produto com propriedade calmante e facilitadora do sono.
PI 0702158-5 A-2	28/02/2007	Anna E. Gluskin / Muhammad Waseem T. Qazi Depositante: Genorex Pharmaceuticals Inc. (CA)	Composição e método para a elevação do nível de glicose sanguínea	Composição e método para administração à mucosa oral, para elevar o nível de glicose (açúcar) sanguínea de um indivíduo contendo extrato de camomila.
PI 0603600-7 A-2	24/08/2006	Ettore Senna Depositante: Nobilit Administração e Participações Ltda. (BR/PR)	Composição medicamentosa para tratamento de psoríase	Composição medicamentosa, de uso externo, destinada ao tratamento de manchas de psoríase contendo na composição óleo de camomila (3 a 7%).
PI 0608007-3 A-2	09/03/2006	Jürgen Schrezenmeir Depositante: o mesmo	Medicamento composto de extratos de planta como um inibidor da lipase	Inibidor de lipase que poderá conter folhas de camomila (<i>Chamomilia recutita</i>).
PI 0504183-0 A-2	17/10/2005	Fernando Rodrigues Gemin Depositante: o mesmo	Erva mate misturada a ervas com propriedades anti-sépticas	Patente para a saúde bucal de pessoas.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
PI 0515585-1 A-2	21/09/2005	Fumiki Harano / Shigeo Shinohara / Masahiko Tanaka Depositante: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (JP)	Composição para prevenção ou melhora de pigmentação	Composição para evitar ou melhorar a pigmentação que pode prevenir ou melhorar a pigmentação.
PI 0402674-8 A-2	05/07/2004	Henry Okigami / Paulo Takao Okigami Depositante: o mesmo	Extrato padronizado em polifenóis de camomila (<i>Camomila recutita</i>) e variedades semelhantes aplicado no tratamento de lipodistrofia ginóide	Produto fitoterápico medicamentoso para uso tópico para distúrbios do tecido conjuntivo adiposo sub-cutâneo, particularmente celulite, contendo a apigenina.
PI 0407547-1 A-2	11/02/2004	David Jonathan Bradshaw / Paula Maria Cawkill / John Martin Behan / Jonathan Richards / Michael John Munroe / Tony Minhas Depositante: Quest International Services B. V (NL)	Composição flavorizante, produto para o consumidor, uso de um ou mais materiais flavorizantes, e, métodos para reduzir ou prevenir o mau odor oral, para reduzir ou prevenir a produção de compostos de enxofre voláteis odoríferos na cavidade oral e para inibir a produção bacteriana in vitro de compostos de enxofre voláteis odoríferos	Composição flavorizante, contendo pelo menos 0,5% em peso da composição de um ou mais óleos, entre eles o de camomila.
WIPO				
WO/2014/168467 WIPO	16/10/2014	Ramirez Serrano, Carlos	Product and use of a compound having analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties	Invenção para o tratamento da dor e inibição da inflamação e da febre.
WO/2014/160872	02/10/2014	O'connor, Timothy P.	Throat gargle tablet and method of use thereof	Composição anidra para garganta,

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
20140255453	11/09/2014	Urschel Michael J.	Herbal ointment for musculoskeletal and joint-related conditions	Pomada à base de extratos de plantas contendo camomila (<i>Matricaria recutita</i>) na sua composição.
20140234452	21/08/2014	Kreuter Matthias H.	Composition comprising retinol, a precursor or a reaction product of it and a plant extract from at least one chamomilla plant for the treatment of cancer	A invenção para uso no tratamento de câncer.
201210558174.0	25/06/2014	Li Dongmei	Skin maintenance concentrate	A invenção de concentrado de manutenção da pele.
2013109918/15	20/06/2014	ЭДЕЛIEBA ЗУХРА ФАНИЛЮВНА (RU)	Method of treating gastritis	Método para tratamento de gastrite.
201210469769.9	04/06/2014	Wang Wei	Whitening and moisturizing skin protection cream	Invenção para creme de clareamento e hidratação da pele de proteção preparado com óleo essencial de <i>Matricaria recutita</i> .
201410034936.6	23/04/2014	Pang Jinzhong	Traditional Chinese medicine preparation for treating chronic cholecystitis	Preparação da medicina tradicional chinesa para o tratamento de colecistite crônica.
201310728687.6	02/04/2014	Seo, Yeon Sik	Chinese medicinal herb formula for relaxing sinews, promoting blood circulation and strengthening bone and preparation method of formula	Fórmula de ervas da medicina tradicional chinesa contendo de 2-6g de camomila.
201210347414.2	26/03/2014	Tan Hanqing	Health-care tea for moisturizing skin and invigorating vitality	Chá para cuidados de saúde a partir de ervas medicinais chinesas.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
201210347378.X	26/03/2014	Tan Hanqing	Health-care tea for beautifying face and caring skin	Chá para cuidados de saúde a partir de ervas medicinais chinesas.
WO/2014/036620	13/03/2014	Trassi, Antonio José	Process for manufacturing a product for treating psoriasis and product for treating psoriasis	Processo para a fabricação de um produto para o tratamento de psoríase.
201310477123.X	12/02/2014	徐文	Compound preparation with anti-hypoxia stress function	Preparação de composto com função anti-stress-hipóxia.
14021597	06.02.2014	Kreuter Matthias H.	Composition Comprising Retinol, a Precursor or a Reaction Product of it and a Plant Extract from at least one Chamomilla Plant for the Treatment of Cancer	A invenção para uso no tratamento do câncer.
20140023736	23.01.2014	Kreuter Matthias Heinrich	Use of a composition containing oils of chamomile flower and black cumin with reduced endotoxins	Composição para o tratamento de um proliferativa e / ou uma condição inflamatória.
201310348332.4	25.12.2013	Yang Ruyi	Sunflower seed and Chinese yam jelly for stomach conditioning	Geléia com plantas da medicina tradicional chinesa para problemas de estômago.
2644202	02/10/2013	Nurkovic Suljo	Ointment for skin treatment, and method of its manufacture	Pomada para o tratamento tópico da pele.
2492881	20/09/2013	Гильмутдинова Лира Талгатовна (RU)	Method for rehabilitation of patients suffering urolithiasis following lithotripsy	A invenção para efeitos de reabilitação dos pacientes que sofrem urolitíase.
2486913	10/07/2013	Супрун Антон Евгеньевич (RU)	Agent for vaginal douche in first stage of treatment of bacterial vaginosis	Agente para ducha vaginal na primeira fase de tratamento de vaginose bacteriana, contendo extrato seco de camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L).

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
2486912	10.07.2013	Супрун Антон Евгеньевич (RU)	Agent for vaginal douche in first stage of treatment of vaginal thrush (vaginal yeast)	Agente para ducha vaginal na primeira fase de tratamento de levedura vaginal.
número 101276241	26.06.2013	Yoo, Chul Hee	Method for manufacturing an insect repellent	Método para fabricação de um repelente de insetos.
2600856	12.06.2013	Kreuter Matthias H	Composition comprising retinol, a precursor or a reaction product of it and a plant extract from at least one chamomilla plant for the treatment of cancer	Produto para uso no tratamento do câncer.
2483743	10.06.2013	Эделева Зухра Фаниловна (RU)	Method of treating rhinitis	Método para o tratamento de rinite.
no. 1020130054681	27/05/2013	Kim, Gil Já	Scalp treatment method	Método de tratamento do couro cabeludo é fornecido para melhorar a circulação sanguínea e eliminar <i>Demodex</i> .
WO/2013/048787	04.04.2013	Vacchetta, Matthew, D.	Novel hemostatic compositions and dressings for bleeding	Composições hemostáticas contendo flores de camomila.
2563333	06/03/2013	Bauer Rudolf	Selected plant extracts for the treatment of inflammatory diseases	Produto anti-inflamatório.
2475230	20/02/2013	Теплов Владимир Александрович (RU)	Therapeutic sunburn product	Produto terapêutico para queimadura solar com melhor atividade biológica e efeito bactericida.
102885963	23/01/2013	Wang Huawei	Powder for treating acne	Pó para o tratamento da acne.
2464998	27/10/2012	Терентьев Сергей Юрьевич (RU)	Method of treating psoriasis	Método de tratamento de psoríase.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
102727399	17/10/2012	Li Tiande	Compound essence oil genital care lotion for women	Loção para cuidados genitais para as mulheres.
2509613	17/10/2012	Rittinghausen Reiner	Compound for treating gastrointestinal problems	Composto para o tratamento de problemas gastrointestinais.
no. 1020110022097	20/09/2012	Yang, Jae Ho	Cream containing fucoidan and crude drug extract for treating atopic dermatitis	Creme para aliviar a dermatite atópica e para reduzir a concentração de histamina.
8268364	18/09/2012	Davidson Ron	Water based pain relieving composition	Composição tópica para alívio da dor.
2458698	20/08/2012	Локарев Александр Владимирович (RU)	Agent showing anti-inflammatory, antimicrobial, reparative, as well as tissue microcirculation improving action, and method for preparing it	Agente anti-inflamatório e antimicrobiano, que melhora a microcirculação e processos de reparação em tecidos.
no. 1020120080656	17/07/2012	Lee Sung James	Method for treating adhd by administering therapeutically effective amount of camomile compounds or pharmaceutically acceptalbe salt thereof	Método para o tratamento de ADHD.
2453325	20/06/2012	Бабаскин Дмитрий Владимирович (RU)	Method for making herbal preparation for osteoarthritis and method for rehabilitation of patients suffering osteoarthritis	Método para produzir um medicamento para a osteoartrose para a osteoartrose.
2453304	20/06/2012	Голубцова Елена Валерьевна (RU)	Eye drops	Colírio para as doenças inflamatórias dos olhos.
2452506	10/06/2012	Кантемирова Бэла Исмаиловна (RU)	Antibacterial AGENT	Agente com ação antibacteriana.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
20120107388	03/05/2012	Oltarshevskaya Natalia Dmitrievna	Hemostatic dressing comprising extract of chamomile and nettle	Composições com recursos hemostáticos espectro excelentes e amplas, com propriedades anti-sépticas e anti-inflamatórias simultâneos.
2443427	27/02/2012	Кантемирова Бэла Исмаиловна (RU)	Anthelmintic agent	Agente anti-helmíntico à base de ervas.
2420228	22/02/2012	Yam Jianying	Composition comprising retinol, a precursor or a reaction product of it and a plant extract from at least one chamomilla plant for the treatment of cancer	Produto para tratamento do câncer.
2442598	20/02/2012	Кантемирова Бэла Исмаиловна (RU)	Diuretic agent	Métodos para a produção de um medicamento à base de ervas com efeito diurético.
WO/2012/016706 2805075	09/02/2012	Kreuter, Matthias, H.	Composition comprising retinol, a precursor or a reaction product of it and a plant extract from at least one chamomilla plant for the treatment of cancer	Produto para tratamento do câncer.
20110300124	08/12/2011	Thornton Joseph P.	Soaking agent for the treatment of hemorrhoids and method of use	Gel / pomada natural para o tratamento de hemorróidas.
102271695	07/12/2011	Al-dabooni Rafida Mohammed Ahmed	A composition for the treatment of hypertension	Composição para o tratamento da hipertensão e/ou dos sintomas associados com a hipertensão e/ou de doenças provocadas pela hipertensão.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
102266534	07/12/2011	Xu Jianhua	Medicine for treating insomnia and depression and preparation method of medicinal pillow inner made of same	Medicamento para o tratamento de insônia e depressão.
2384741	09/11/2011	Sarek Jan	Topical product	Produto tópico com efeito antisséptico, cura e regeneração.
WO/2011/134679	03/11/2011	Bauer, Rudolf	Selected plant extracts for the treatment of inflammatory diseases	Produto anti-inflamatório e cosmético.
2430734	10/10/2011	Шикова Юлия Витальевна (RU)	Granules with vegetable extract for prevention and complex treatment of gastric ulcer	Agente anti-inflamatório, envolvente, de revestimento, antiespasmódico, analgésico e com ação antioxidante.
8710603	06/10/2010	Nakamori Toshio	Medicinal composition for treating respiratory infectious diseases	Composição para o tratamento de doenças respiratórias.
20100178368	15.07.2010	Kreuter Matthias Heinrich	Composition containing oils of chamomile flower and black cumin with reduced endotoxins	Composição para o tratamento de um condição proliferativa e/ou inflamatória.
8750733	10/02/2010	Kreuter Matthias Heinrich	Plant extract and its therapeutic use	Composição para o tratamento de um condição proliferativa e/ou inflamatória.
2375064	10/12/2009	Усоева Лидия Алексеевна (RU)	Pharmaceutical composition for treating urogenital diseases	Substância terapêutica para o tratamento de doenças urogenitais em mulheres.
2270687	27/02/2006	Bazlova Lidija Mikhajlovna (RU)	Plant tea for treatment of chronic pyelonephritis, cystitis, and uroclepsia	Agente farmacêutico para a terapia de pielonefrite crônica, cistite crônica e uroclepsia.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
9180635	07/12/1999	Shikhashvili Nino	Burn and wound ointment	Preparações para o tratamento de queimaduras.
no.100966902	30/06/2010	Eun Zoo Park	Hair treatment for hair condition using natural ingredients	Tratamento para aliviar a irritação do couro cabeludo.
2238937	01/09/2005	Luiz Perez Federico	Liquid natural general purpose infection inhibitor comprises mineral water, alcohol and vegetable matter in a specific mix	Líquido natural para inibir infecções.
2805075	09/02/2012	Kreuter, Matthias H.	Composition comprising retinol, a precursor or a reaction product of it and a plant extract from at least one chamomilla plant for the treatment of cancer	Produto para tratamento do câncer.
2236149	06/10/2010	Nakamori Toshio	Medicinal composition for treating respiratory infectious diseases	Composição farmacêutica para tratamento de doenças respiratórias.
WO/2009/138860	19/11/2009	Kreuter, Matthias-Heinrich	Plant extract and its therapeutic use	Composição para o tratamento de uma proliferativa anormal e/ou condição viral.
WO/2009/125232	15/10/2009	Kurdadze, Nino	Herbal mix for treating upper respiratory diseases and pharmaceutical forms based thereon	Forma farmacêutica para o tratamento de bronquite, pneumonia, pleurisia e tuberculose.
2014295	14/01/2009	Callegari Alberto	Topical compositions for the prevention and treatment of inflammatory and/or infective conditions of the genital area	Composições tópicas para a prevenção e tratamento de doenças inflamatórias e/ou infecciosas principalmente da área genital, em particular, vaginose, vaginite e vulvo-vaginite, também as que são recorrentes.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
WO/2006/ 063422	22/06/2006	Okigami, Henry	Topical formulation on the basis of extracts of chamomilla , passion fruit and artichoke	Formulações tópicas para o tratamento de condições inflamatórias no corpo humano, em particular a gordura ginoidal, como a celulite e gordura localizada.
5997876	07/12/1999	Shikhashvili Nino	Burn and wound ointment	Produtos farmacêuticos para o tratamento de queimaduras.
952839	03/11/1999	Shikhashvili Nino	Green ointment	Produtos farmacêuticos para o tratamento de queimaduras.
WO/1997/ 042963	20/11/1997	Shikhashvili Nino	Green ointment	Produtos farmacêuticos para o tratamento de queimaduras.
424534	02/05/1991	Deryabin Alexandr Mikhailovich	Pharmaceutical preparation for treatment of mastitis in animals and humans.	Preparação farmacêutica para o tratamento de mastite em animais e seres humanos.
WO/1990/ 013305	15/11/1990	Deryabin Alexandr Mikhailovich	Pharmaceutical preparation for treatment of mastitis in animals and humans.	Preparação farmacêutica para o tratamento de mastite em animais e seres humanos.
4614652	30/09/1986	Valyi Gabriella	Compositions for the post-treatment of seborrheal, acneiform processes and a process for the preparation thereof	Composição cosmética para o pós-tratamento de seborreal e processos acneiformes.
US patent				
US 20120107388 A1 (document identifier)	03/05/ 2012	Oltarshevskaya; Natalia Dmitrievna (Moscow, RU), Savilova; Larisa Borisovna (Moscow, RU), Krichevsky; German Evseevich (Moscow, RU)	Hemostatic dressing comprising extract of chamomile and nettle	Composições hemostáticas.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
US 20100178368 A1 (document identifier)	15/07/ 2010	Kreuter; Matthias Heinrich (Walenstadt, CH)	Composition containing oils of chamomile flower and black cumin with reduced endotoxins	Composição para o tratamento de um proliferativa e/ou uma condição inflamatória.
5716928	07/06/1995	Benet; Leslie Z. (Belvedere, CA), Wacher; Vincent J. (San Francisco, CA), Benet; Reed M. (Belvedere, CA)	Use of essential oils to increase bioavailability of orally administered pharmaceutical compounds	Método para aumentar a biodisponibilidade e reduzir a variabilidade inter e intra-individual de um composto farmacêutico hidrofóbico administrado oralmente.
4459285 e 5061491	07/1984 e 10/1991	Shikhashvili; Nino (Tbilisi, GA), Darsavelidze; Zurab (Tbilisi, GA)	Burn and wound ointment	Produtos farmacêuticos para o tratamento de queimaduras.
4839171	21/07/1989	Deryabin; Alexandr M. (Moscow, SU)	Burn and wound ointment	Agente medicinal para o tratamento de mastite em animais e seres humanos.
905554 (application number) Ainda sem número da patente	08/09/1986	Liu; Yaguang (Flushing, NY)	Pharmaceutical composition for the reducing both hyperlipidemia and platelet-aggregation (PHP)	Composições e processos farmacêuticos para reduzir tanto hiperlipidemia como a agregação plaquetária (PHP).
06/553,057 (application number)	18/11/1983	Tubaro; Aurelia (Goriciza, IT), Della Loggia; Roberto (Trieste, IT), Banfi; Elena (Trieste, IT), Cinco; Marina (Trieste, IT), Redaelli; Claudio (Perego, IT)	Therapeutic compositions of trichomonacide activity, based on the total extract of chamomile flowers	Composições terapêuticas que possuem atividade tricomonacide forte contra <i>Trichomonas vaginalis</i> foram preparadas, com base no extrato hidroalcoólico total de flores de camomila.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
EPO				
CN20141126582 20140401	01/04/2014	Sun Zhifang	Traditional chinese medicine for treating gastric cancer, and preparation method thereof	Formulação da medicina tradicional chinesa para o tratamento de câncer gástrico.
RU20130109918 20130305	05/03/2013	Ehdeleva Zukhra Fanilovna [RU] Gazizova Miljausha Fanilovna [RU]	Method of treating gastritis	Método para o tratamento de <i>Helicobacter pylori</i> , inibição do crescimento, ação antisséptica e anti-inflamatória.
CN2014134936 20140124	24/01/2014	Pang Jinzhong; Wang Shuhui; Li Zheng; Yuan Qing; Huang Yongwen	Traditional Chinese medicine preparation for treating chronic cholecystitis	Preparação medicina tradicional chinesa para o tratamento de colecistite crônica.
CN20131477123 20131012	12/02/2014	Xu Wen; Luo Fang; Wang Feng	Compound preparation with anti-hypoxia stress function	Preparação de composto com função anti-stress por hipóxia.
RU20120136625 20120827	20/09/2013	Gil Mutdinova Lira Talgatovna [RU]; Pavlov Valentin Nikolaevich [RU]; Gil Mutdinov Bulat Rashitovich [RU]; Iseeva Diljara Raufovna [RU]; Gil Mutdinov Ajdar Rashitovich [RU]	Method for rehabilitation of patients suffering urolithiasis following lithotripsy	Método de redução do tempo de descarga fragmentos de cálculo seguindo o procedimento de litotripsia, melhorando a sangue e urina estados clínicos e bioquímicos, o fluxo sanguíneo renal, e preventiva tratar as complicações pós-operatórias, recuperar o imunológica fornecendo capacidade de resposta e antioxidante.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
RU20120124453 20120613	10/06/2013	Ehdeleva Zukhra Fanilovna [RU] Gazizova Miljausha Fanilovna [RU]	Method of treating rhinitis	Método proporciona o efeito terapêutico maior assegurado por uma acção anti-séptico, anti- inflamatório e mucolítico.
CN20121578128	03/04/2013	Chen Weibing Li Jie	Medicine for treating infantile urinary tract infection	Medicamento para o tratamento de infecções do trato urinário infantil.
CN20121578066	03/04/2013	He Yan Wang Haishui	Medicine for treating interstitial cystitis	Medicamento para o tratamento da cistite intersticial para resolver o problema do tratamento da cistite intersticial.
EA20040001529	30/06/2006	Gasnov Azizali Mastali Ogly [AZ] Mekhtiev Miraga Radjab Ogly [AZ] Gadjiev Gadji Rasmi Ogly [AZ] Gasymov Zakhid Zakir Ogly [AZ]	Composition for the treatment of skin diseases	Preparação e produção de medicamentos, utilizado em terapia de dermatoses de diferentes etiologias.
RU20110111879	10/10/2012	Terent'ev Sergej Jur'evich, Darmograj Vasilij Nikolaevich, Ermoshina Nadezhda Petrovna, Erofeeva Natal'ja Stanislavovna, Darmograj Sergej Vasil'evich	Method of treating psoriasis	Método de tratamento da psoríase.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
RU20110116637	20/06/2012	Babaskin Dmitrij Vladimirovich [RU] Babaskina Ljudmila Ivanovna [RU] Babaskin Vladimir Sergeevich [RU]	method for making herbal preparation for osteoarthritis and method for rehabilitation of patients suffering osteoarthritis	Método para produzir um medicamento para a osteoartrose e da osteoartrose.
RU20110122405	10/06/2012	Kantemirova Behla Ismailovna [RU] Galimzjanov Khalil Mingalievich [RU] Rubal Skij Oleg Vasil Evich [RU]	Antibacterial agent	Agente à base de plantas antibacteriano com propriedades terapêuticas: antiespasmódico, antitérmicos, antitussígeno, desintoxicação e anti- alérgico.
RU20100152480	20/02/2012	Kantemirova Behla Ismailovna [RU] Galimzjanov Khalil Mingalievich [RU] Rubal Skij Oleg Vasil Evich [RU]	Diuretic agent	Métodos para a produção de um medicamento com efeito diurético.
RU20100152479	27/02/2012	Kantemirova Behla Ismailovna [RU] Galimzjanov Khalil Mingalievich [RU] Rubal Skij Oleg Vasil Evich [RU]	Anthelmintic agent	Agente anti-helmíntico à base de ervas com propriedade antiespasmódica, anti- inflamatória, anti- bacteriana, desintoxicante, hemostática e antialérgica.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
RU20100129180	20/01/2012	Golubtsova Elena Valer'evna, Borovikov Vitalij Ehduardovich	Eye drops	Colírio para doenças inflamatórias do olho de ação prolongada de uma preparação anti-histamínico e um agente vasoconstritor.
RU20100127448	10/01/2012	Lokarev Aleksandr Vladimirovich	Agent showing anti-inflammatory, antimicrobial, reparative, as well as tissue microcirculation improving action, and method for preparing it	Agente anti-inflamatório, antimicrobiano, microcirculação e reparadora também a melhoria dos processos nos tecidos.
GE2004AU08518U	10/08/2005	Kezheradze Zakro [GE]	Bactericidal and antiphlogistic medicinal means	Método bactericida e antiinflamatória.
GE2004AP05462 e GE2004AP05460	12/12/2005	Mindiashvili Lidya [GE] Iakobidze Lali [GE]	Medicinal combination	Método para restaurar as funções do sistema músculo-esquelético.
GE2003AP05293	25/03/2005	Mandjhaladze Nana [GE] Gulua Manana [GE] Matsukashvili Irakli [GE]	Anticoagulating means	Método anticoagulante para o tratamento de doenças de circulação sanguínea.
GE2001AU00972U	10/01/2002	Kezheradze Zakro [GE] Khetsuriani Nino [GE]	Eye drops	Colírio.
GE2001AP04317	10/05/2002	Shermadini Tsitsino [GE]	Plant species for treatment of leucosis and anaemia	Composições para o tratamentode problemas sanguíneos.
RU20100123822	10/12/2011	Kalinichenko Aleksandr Nikolaevich [Ru]	Method of treating chronic prostatitis and prostate adenoma	Método para o tratamento de prostatite crônica e adenoma da próstata.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
RU20100123636	10/10/2011	Shikova Julija Vital Evna [RU] Pupykina Kira Aleksandrovna [RU] Likhoded Vitalij Alekseevich [RU] Startseva Ljudmila Viktorovna [RU]	Granules with vegetable extract for prevention and complex treatment of gastric ulcer	Produto com ação antiúlcera evidente, anti-inflamatória, envolvente, revestimento, antiespasmódica, analgésica e antioxidante.
RU20090110700	10/07/2010	Akhmatgalieva Miljausha Adisovna [RU] Badretdinova Florida Fuatovna [RU] Nurtdinov Marat Akdasovich [RU] Kudashkina Natal Ja Vladimirovna [RU]	Method of treating bacterial vaginosis	Método para tratar a vaginose bacteriana.
CN20091172603	28/04/2010	Yueshan Qin	Traditional chinese medicine for treating diabetes	Produto da medicina tradicional chinesa para tratamento de diabetes.
RU20080127894	20/01/2010	Legkodymova Inna Vladimirovna, Kulikov Jurij Ivanovich	Composition for treating age-related and abnormal skin changes	Agente para o tratamento de alterações relacionadas à idade e pele anormal.
RU2375064 (C1)	10/12/2009	Usoeva Lidija Alekseevna [RU]; Kira Evgenij Fedorovich [RU]; Ivanov Roman Vladimirovich [RU]; Rud Ko Aleksandr Iosifovich [RU]; Solntseva Alla Valer Evna [RU] Ivanova Ol Ga Viktorovna [RU]	Pharmaceutical composition for treating urogenital diseases	Composição farmacêutica para o tratamento de doenças urogenitais em mulheres.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
RU2373950 (C1)	27/11/2009	Kubyshkin Vladimir Sergeevich [RU] Li Aleksandr Vladimirovich [RU]	Pharmaceutical composition for prevention and/or treatment of cold-related diseases and herpes simplex, and method for making thereof	Composição para a prevenção e/ou tratamento de doenças relacionadas com o frio causada pelo vírus da gripe, independentemente do sorotipo, e do herpes simplex.
RU2381808 (C2); RU2008113587 (A)	20/02/2010	Aleksandrov Boris Leont Evich [RU] Aleksandrova Ehl Vira Aleksandrovna [RU] Rodchenko Varvara Timurovna [RU]	Method of treating chronic inflammatory process	Método para o tratamento de doenças relacionadas com o frio.
RU2338550 (C1)	20/11/2008	Khasanova Svetlana Rashitovna [RU] Galiakhmetova Ehl Vira Khalitovna [RU] Baschenko Natal Ja Zhanovna [RU] MAKARA NINA STEFANOVNA [RU]	Admixture of herbs for prevention and treatment of disturbances of cerebral circulation	Mistura com o efeito terapêutico expresso para o tratamento de distúrbios da circulação cerebral.
RU2337702 (C2) e RU2006146855 (A)	10/11/2008	Gajsanova Lidija Ibragimovna [RU]	Balsam "gaysanovoy", possessing wound healing, antiinflammatory and anti-burn activity	Bálsamo que possui manteiga cicatrização de feridas, a atividade anti-inflamatória e anti-queimadura.
UA61067 (C2)	28/02/2000	Laschenko Viktor Andriiovych [UA]	Composition for prophylaxis and treatment of parodontal tissues	Composição para a profilaxia e tratamento de tecidos parodontais.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
RU2331429 (C1)	20/08/2008	Lubsandorzhieva Puntsyk-Nima B [RU] Azhunova Tat Jana Aleksandrovn [RU] Nikolaev Sergej Matveevich [RU] Tsybanov Kim Tsybanovich [RU]	Method for producing of preparation, possessing anti- inflammatory activity	Método para a produção da preparação com atividade anti- inflamatória.
RU2311175 (C1)	27/11/2007	Moiseev Oleg Nikolaevich [RU]	Method for treating wounds	Medicamento para tratamento de feridas que proporciona a regeneração do tecido.
RU2325175 (C2); RU2006120510 (A)	27/05/2008	Samitina Evgenija Konstantinov [RU] Samitin Dmitrij [LV]	Ointment for burns, dermatoses treatment and wound healing	Pomada para queimaduras, dermatoses tratamento e cura de feridas, estimulante nos processos de regeneração em tecidos conjuntivos e epitélio.
RU2005141734 (A); RU2310456 (C2)	20/11/2007	Zhilkin Valerij Nikolaevich [RU] Zhilkina Nelli Bronislavna [RU]	Method for body healing	Método para tratamento corporal.
RU2287982 (C1)	27/11/2006	Matkovskaja Tat Jana Aleksandr [RU] Jur Eva Ehleonora Aleksandrovn [RU] Elagina Irina Antonievna [RU]	Xydiphone- containing rectal suppositories	Supositórios retais para a prevenção e tratamento de doenças causadas pelo cálcio afectada e equilíbrio de magnésio no corpo.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
RU2249460 (C2)	10/04/2005	Luchnikova E V [RU] Fedoseeva L M [RU] Fadееva N I [RU]	Species of medicinal plants for preventing late gestoses in pregnant women out of high-risk group	Espécies de plantas medicinais que previnem e tratam gestações precoces e tardias em mulheres de grupo de alto risco (em caso de disfunção da tireóide e metabolismo afetado).
RU2205653 (C1)	10/06/200	Kurjakina N V Darmograj V N Lunjakov A S Zajukova E V	Method for treating parodontitis combined with gastric and duodenal ulcerous disease	Método para tratamento dos tecidos parodontais e para consumo interno.
RU2182490 (C1)	20/05/2002	Shaverdova T G	Composition of biostimulating and antitoxic action	Composição para o tratamento de doenças broncopulmonares, artrite, doenças ginecológicas, traumas, etc. Possui efeito antibiótico, antisséptico, antitóxico, antiflogístico, anestésico, bioestimulante e ações regenerativas.
RU2192877 (C1)	20/11/2002	Kirillov N A Mitrsov Ju N Ionova E A Sergeeva V E	Treatment-and-prophylactic composition for balsam	Composição para tratamento e profilaxia de várias doenças causadas por redução da reatividade do organismo.
RU2195302 (C1)	27/012/2002	Pilat t l	Biologically active additive "fitalgin"	Preparações de tratamento e ação profilática; aplicável como agente anestésico auxiliar para dor de cabeça, na região do coração, no estômago e no intestino.
RU2188662 (C1)	10/09/2002	Ushanova V M Lebedeva O I Rubchevskaja L P Voronin V M Repjakh S M	Method for obtaining a biologically active composition of antiphlogistic activity	Método para preparações antiinflamatórias.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
RU2190995 (C1)	20/10/2002	Istranov L P Abojants R K Istranova E V	"Gingitek" preparation for local therapy of parodontium and mucous diseases	Método de preparação para terapia de tecidos mucosos e parodontais.
RU2180555 (C1)	20/03/2002	Lesnikov V V	Composition to prevent and treat diseases of mouth cavity and take care of teeth and mouth cavity	Composição de agente estimulante do sistema imunológico com efeito antiflogístico, cicatrização de feridas e propriedades antimicrobianas.
RU2137492 (C1)	20/09/1999	Sukhanov A I	Renal species	Misturas secas a partir de matérias-primas vegetais; pode ser usado para o tratamento de doenças renais e urinários.
RU2119349 (C1)	27/09/1998	Medvedev Viktor Mikhajlovich Ponomareva Anna Gennad Evna	Herbs species "monakh" with detoxicating action	Plantas com efeito detoxicante., com ação antimicrobiana e antiinflamatória.
RU2101024 (C1)	10/01/1998	Malov Vladimir Aleksandrovich	Method to treat female hypothalamic syndrome	Método de tratamento de mulheres com síndrome hipotalâmica.
RU94043338 (A); RU2097054 (C1)	27/11/1997	Korovaev Valentin M [RU]	Method of gallstones removal from gall bladder	Método para tratamento de problemas urinários.
RU2066168 (C1); RU94016935 (A)	10/09/1996	Sukhanov Aleksandr I [RU]	Method for treating the cases of fibrotic and cystic mastopathy	Método para o tratamento de correção na região cérico da coluna vertebral.
RU2063214 (C1) e RU94016933 (A)	10/07/1996	Sukhanov Aleksandr I [RU]	Method for treating the cases of chronic maxillary sinusitis	Método de tratamento da sinusite.
CN1935227 (A)	28/03/2007	Okuya Okata Sane Murata Misao [JP]	Medicine composition for improving sleep	Composição consiste de remédio para melhorar o sono.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
JPO				
2014-076957	01/05/2014	Ueno Shoichi Miyaji Nobuyuki	Desaccharification agent and skin external preparation	Agente de descarificação.
2012-051944	15/03/2012	Fujimura Tsutomu Tsukahara Kazue Ito Noriko Takema Yoshinori	Collagen gel shrinkage promoter	Gel de colágeno associado com um ou mais tipos de plantas.
2011-207815	20/10/2011	Iwayama Masahiro Morita Kazutaka Murase Hironori Ito Masafumi	Antioxidative stress agent	Agente antioxidante que acelera as atividades intensificadoras ARE na rota Nrf2/ARE que participa no stress oxidativo induzindo assim a expressão de uma enzima antioxidante para aliviar o stress oxidativo, e para fornecer alimentos e cosméticos.
2011-001328	06/01/2011	Yashiki keiko	Inhibitor on increase in basic fibroblast cell proliferation factor mrna expression	Substância com ação inibitória sobre o aumento da expressão de mRNA de bFGF e um agente profilático e terapêutico para doenças causadas por aumento da expressão do mRNA de bFGF.
2011-001327	06/01/2011	Yashiki keiko	Inhibitor on increase in stem cell proliferation factor mrna expression	Método de produção de inibidor do aumento do fator de proliferação de células estaminais (SCF), cuja expressão inclui como ingredientes plantas medicinais.
2010-018594	28/01/2010	Hirata Kazuya	Glycosaminoglycan-production promotor	Método de produção de promotor de glicosaminoglicanos-produção que promove a produção de glicosaminoglicanos em um corpo vivo e tem um efeito de prevenir e amenizar vários sintomas associados com o envelhecimento, como rugas da pele, flacidez e osteoartrose.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
2009-256244	05/11/2009	Kiso Akinori	Claudin production promoter, occludin production promoter and skin barrier function-improving agent	Método de produção de promotor de claudina e de ocludina, para melhoria da função de barreira da pele capaz de realizar eficientemente a prevenção e melhoria dos sintomas da pele, tais como a seco pele, a aspereza da pele, dermatite atópica, várias doenças infecciosas, etc, pela normalização da função de barreira da epiderme.
2009-084216	23/04/2009	Iwahashi Hiroyasu	ATP production promoter and epidermal cell activator	Método de produção de ATP e/ou um ativador de crescimento epidérmico celular.
2008-031095	14/02/2008	Kasamatsu Shinya Higuchi Kazuhiko Ouchi Atsushi	SCF binding inhibitor	Para proporcionar uma SCF (factor de células estaminais) inibidor, um agente antialérgico e um alimento de ligação, tendo de ligação SCF para inibir a actividade de um receptor de c-kit.
2007-291028	08/11/2007	Fujita Ikunao Azuma Tatsuya Tajiri Yoshiki Sano Mitsuo Okamoto Hironari Okada Fumihito	Catalase activity inhibitor	O inibidor da atividade da enzima catalase compreende pelo menos um extrato de planta medicinal.
2007-230917	13/09/2007	Konishi Masatoshi Inohara Shinobu Kawashima Yoshihito	Collagen production promoter	Para proporcionar um promotor da síntese de colágeno contendo extratos naturais.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
2006-213648	17/08/2006	Kamimura Daisuke Kita Masaki Ono Yoshisue Yamada Kaoru Ono Toshihiro	Adiposity inhibitor of fat cell	Produto inibidor dos precursores de células de gordura, agente anti-obesidade e agente melhorante para a celulite.
2006-206575	10/08/2006	Harano Fumiki Shinohara Shigeo Tanaka Masahiko	Agent for preventing or ameliorating pigmentation	Agente para prevenir ou melhorar a pigmentação, que apresenta de forma mais eficaz a prevenção ou melhoria de ação em pigmentação.
2005-060320	10/03/2005	Kawanishi Satoshi	Skin acaricide and external preparation for skin containing the same acaricide	Acaricida para a pele.
2003-321315	11/11/2003	Nishii Hiromi	Plant extract-formulated liquid agent	Agente líquido à base de plantas medicinais.
11-089459	06/04/1999	Kurootobuihi Furantsu Otsutoo Izaaku	Propagated material of tetraploid camomile, rich in bisabolol, having improved germination rate and having uniformly verticillate branch, its production, camomile galenica and its preparation, etheric oil, alcoholic camomile extract and preparation of antiinflammatory agent	Material propagado de uma camomila tetraploide, rico em bisabolol.
08-073369	19/03/1996	Kubo Michitoku	Tea for health	Chá para a saúde obtido através da extração de uma mistura de dois fármacos brutos.
03-236322	22/10/1991	Asano Arata Kondo Takeshi	Skin drug for external use	Medicamento para uso externo, na pele com extrato de plantas com ação antiinflamatória e ter excelente pele anti-inflamatório e efeitos de embelezamento.

Tabela 6 (continuação)

Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
2006-036788	09/02/2006	Ninomiya Kiyobumi Nishida Norinaga Matsuura Yoichi Asada Masanori Kawahara Yuzo Yoshikawa Masayuki	Fat metabolism- improving composition	Composição melhorar o metabolismo da gordura contém pelo menos uma planta medicinal.

5.7 DIVERSOS

Asteraceae é uma das três maiores famílias de Angiospermas, amplamente distribuída ao redor do mundo, com exceção da Antártida. Possui cerca de 1.600 gêneros e 23.600 espécies sendo bem representada em savanas e formações campestres e menos expressiva em florestas tropicais úmidas de terras baixas (4). No Brasil conta com 71 gêneros, 1965 espécies (1289 endêmicas), 18 subespécies (12 endêmicas), 39 variedades (17 endêmicas) (5).

Descrição da família Asteraceae Bercht. & J. Presl, segundo Rapini (sem data):

“**Ervas**, arbustos ou árvores; canais de resina e laticíferos frequentemente presentes; poliacetilenos e óleos aromáticos presentes, geralmente com lactonas sesquiterpênicas, mas sem iridóides. Estípulas ausentes. **Folhas** simples, algumas vezes lobadas ou pinatífidas, inteiras e variavelmente denteadas, penínérvea ou palminérvea, alternas, opostas ou verticiladas. **Inflorescência** em capítulos solitários ou agrupados, geralmente distintos uns dos outros, ou fundidos (sinsefalia), em cimeira, corimbo, panícula-tirsóide ou racemo; receptáculo paliacéo, geralmente glabro, circundado por involúcro de brácteas (ou filarias), (1)2-muitas, geralmente persistentes, frequentemente inbricas em 1-várias séries. **Flores** (floreτας) sésseis, maturação indeterminada, bi ou unissexuadas, algumas vezes estéreis, actino ou zigomorfas, epígenas. Sépalas geralmente modificadas, formando um pápus de cerdas, escamas, aristas, algumas vezes conatos e persistentes, pilosos, bardelados ou plumosos, raramente ausentes. Pétalas 5, conatas em um tubo; corola actinomorfa (flores do disco), ou zigimorfa com corola bilabiada (2 pétalas no lábio superior, 3 no inferior) ou unilabiada, com lábio superior mais ou menos ausente e o inferior

trilobado (flor do raio), ou corola terminando em 5 dentículos (flor ligulada); os capítulos somente com flores do disco (discoides), com flores do disco no centro e flores do raio ao redor, as últimas pistiladas ou estéreis (radiados), ou só flores liguladas (ligulados). **Estames** geralmente 5, filetes distintos, anteras geralmente conatas (sinateria), frequentemente com apêndices basais e/ou apicais, formando um tubo ao redor do estilete no qual o pólen é liberado; o estilete crece através desse tubo carregando para fora os grãos de pólen, apresentando-os ao visitante floral, após o que os estigmas se tornam receptivos; grãos de pólen geralmente tricolporados. **Ovário** bicarpelar, sincárpico, unilocular, uniovulado; placentação basal; ramos do estilete 2, com tecido estigmático cobrindo a superfície mais interna ou em 2 linhas marginais. Nectário próximo ao ápice do ovário. **Fruto** aquênio, com pápus persistente, algumas vezes achatado, alado ou espinhoso.” (Rapini, A. Apostila Sistemática Vegetal: Embriófitas. (BIO-28). Universidade Estadual de Feira de Santana)

O gênero *Matricaria* L. pertence à ordem Asterales Link e a super-ordem Asteranae Takht. (MoBot, TROPICOS).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker C. The International Plant Names Index - home page 2014. Available from: <http://www.ipni.org/>.
2. Tropicos - Home 2014. Available from: <http://www.tropicos.org/>.
3. Lista de Espécies da Flora do Brasil 2014. Available from: <http://www.floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/listaBrasil/PrincipalUC/PrincipalUC.do>.
4. Heiden G, Iganci, J. R. V. & Macias, L. Baccharis sect. Caulopterae no Rio Grande do Sul. Rodriguésia. 2009;60(4):943-83.
5. Nakajima J, Loeuille B, Heiden G, Dematteis M, Hattori EKO, Magenta MAG, et al. Asteraceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil.: Jardim Botânico do Rio de Janeiro; 2014. Available from: http://www.floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/listaBrasil/ConsultaPublicaUC/BemVindoConsultaPublicaConsultar.do?invalidatePageControlCounter=5&idsFilhosAlgas=%5B2%5D&idsFilhosFungos=%5B1%2C10%2C11%5D&lingua=&grupo=5&familia=55&genero=&especie=&autor=&nomeVernaculo=&nomeCompleto=&formaVida=null&substrato=null&ocorrencia=OCORRE®iao=QUALQUER&estado=QUALQUER&domFitogeograficos=QUALQUER&baia=QUALQUER&endemismo=TODOS&origem=TODOS&vegetacao=TODOS&shape=&mostrarAte=SUBESP_VAR&opcoesBusca=TODOS_OS_NOMES.
6. WHO. WHO Monographs on selected medicinal plants 1999. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2200e/s2200e.pdf>.
7. Arruda JT, Approbato FC, Maia MCS, Silva TM, Approbato MS. Efeito do extrato aquoso de camomila (*Chamomilla recutita* L.) na prenhez de ratas e no desenvolvimento dos filhotes. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 2013;15(1):66-71.
8. Bochner R, Fizon JT, Assis MA, Avelar KES. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 2012;14(3):537-47.
9. Borba AM, Macedo M. Plantas medicinais usadas para a saúde bucal pela comunidade do bairro Santa Cruz, Chapada dos Guimarães, MT, Brasil. Acta Botanica Brasilica. 2006;20(4):771-82.
10. Borsato AV, Doni-Filho L, Cocco LC, Paglia EC. Essential oil yield and chemical composition of chamomile *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert under drying air temperature of 70 degrees C. Semina-Ciencias Agrarias. 2007;28(4):635-43.

11. Brandão MG, Freire N, Vianna-Soares CD. [Surveillance of phytotherapeutic drugs in the state of Minas Gerais. Quality assessment of commercial samples of chamomile]. *Cad Saude Publica*. 1998;14(3):613-6.
12. Fabri RL, Nogueira MS, Dutra LB, Bouzada MLM, Scio E. Potencial antioxidante e antimicrobiano de espécies da família Asteraceae. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2011;13(2):183-9.
13. Lins R, Vasconcelos FHP, Leite RB, Coelho-Soares RS, Barbosa DN. Avaliação clínica de bochechos com extratos de Aroeira (*Schinus terebinthifolius*) e Camomila (*Matricaria recutita* L.) sobre a placa bacteriana e a gengivite. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2013;15(1):112-20.
14. Lucca PSR, Eckert RG, Smanhotto V, Kuhn LM, Minanti LR. Avaliação farmacognóstica e microbiológica da droga vegetal camomila (*Chamomilla recutita* L.) comercializada como alimento em Cascavel - Paraná. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2010;12(2):153-6.
15. Luize PS, Tiunan TS, Morello LG, Maza PK, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, et al. Effects of medicinal plant extracts on growth of *Leishmania* (L.) *amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. *Revista Brasileira de Ciencias Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005;41(1):85-94.
16. Macedo AF, Oshiiwa M, Guarido CF. The use of herbal medicine by inhabitants of a part of the city of Marília (SP, Brazil). Ocorrência do uso de plantas medicinais por moradores de um bairro do município de Marília-SP. 2007;28(1):123-8.
17. Maximino FL, Barbosa LMZ, Andrade MS, Camilo SB, Furlan MR. Avaliação da descontaminação fúngica de camomila *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert por meio de diferentes métodos caseiros em duas temperaturas. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2011;13(4):396-400.
18. Moraes SMD, Cavalcanti ESB, Costa SMO, Aguiar LA. Ação antioxidante de chás e condimentos de grande consumo no Brasil. *Rev. bras. farmacogn.* [online]. 2009; 19(1b):315-20.
19. Nogueira JCR, Diniz MDFM, Lima EO. In vitro antimicrobial activity of plants in Acute Otitis Externa. Atividade antimicrobiana *in vitro* de produtos vegetais em otite externa aguda. 2008;74(1):118-24.

20. da Silva de Paula KB, da Cruz-Silva CTA. Medicinal use of the *Aloe* and *Chamomile* for the urban population of Cascavel, Paraná State. Formas de uso medicinal da babosa e camomila pela população urbana de cascavel, estado do paraná. 2010;32(2):169-76.
21. Pereira NP, Miguel OG, Miguel MD. Composi o química do óleo fixo obtido dos frutos secos da [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert] produzida no município de Mandirituba, PR. Rev. Bras. Farmacogn. 2005; 15(4): 334-7.22. Prado G, Andrade MCd, Oliveira MSd, Leal AS, Oliveira BRd, Batista LR. Efeito da irradia o na microbiota fúngica de plantas medicinais. Ciênc. Agrotec. 2009; 33(5): 1372-8.
23. Reis PE, Carvalho EC, Bueno PC, Bastos JK. Clinical application of *Chamomilla recutita* in phlebitis: dose response curve study. Rev Lat Am Enfermagem. 2011;19(1):3-10.
24. Ríos R YK, Otero J AC, Mu oz H DL, Echeverry R M, Robledo R SM, Yepes C MA. Actividad citotóxica y leishmanicida in vitro del aceite esencial de manzanilla (*Matricaria chamomilla*). Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacêuticas. 2008;37(2):200-11.
25. Santos RL, de Caldas Nobre MS, Pereira Guimarães G, Barbosa Dantas T, Mendes Vieira KV, de Castro Felismino D, et al. Fungal contamination of medicinal plants used in teas. Contamina o fúngica de plantas medicinais utilizadas em chás. 2013;34(2):289-93.
26. Zucchi MR, Oliveira Júnior VF, Gussoni MA, Silva MB, Silva FC, Marques NE. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais na cidade de Ipameri - GO. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 2013;15(2):273-9.
27. Srivastava JK, Gupta S. Antiproliferative and apoptotic effects of chamomile extract in various human cancer cells. J Agric Food Chem. 2007;55(23):9470-8.
28. Alves AR, Silva MJPd. O uso da fitoterapia no cuidado de crianças com até cinco anos em área central e periférica da cidade de São Paulo. Rev Esc Enferm USP 2003; 37(4):85-91.29. Balbinot S, Velasquez PG, D sman E. Reconhecimento e uso de plantas medicinais pelos idosos do Município de Marmeleiro - Paraná. Rev. Bras. Plantas Med. Botucatu 2013; 15(4 supl.1): 632-8.30. Cardoso MdFA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Preven o e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. Radiol Bras 2005; 38(2):107-15.
31. Matsubara S, Rodriguez-Amaya DB. Matsubara S, Rodriguez-Amaya DB. Conteúdo de miricetina, quercetina e kaempferol em chás comercializados no Brasil. Ciênc. Tecnol. Aliment. 2006; 26(2):380-5.
32. Matsubara S, Rodriguez-Amaya DB. Teores de catequinas e teaflavinas em chás comercializados no Brasil. Ciênc. Tecnol. Aliment. 2006; 26(2):401-7.

33. Sartori LR, Ferreira MS, Perazzo FF, Lima LM, Carvalho JCT. Atividade antiinflamatória do granulado de *Calendula officinalis* L. e *Matricaria recutita* L. Rev. Bras. Farmacogn. 2003; 13(supl.1):17-9.
34. Vulcano IRC, Silveira JN, Alvarez-Leite EM. Teores de chumbo e cádmio em chás comercializados na região metropolitana de Belo Horizonte. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences], 2008; 44(3): 425-31.
35. Borsato AV, Doni-Filho L, Miguel OG, Paglia EC. Physical and chemical properties of essential oil from chamomile [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert] under fixed-bed drying. Propriedades físico-químicas do óleo essencial de camomila [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert] submetida à secagem em camada fixa. 2008;10(3):24-30.
36. Brandão MGL, Alves RMS, Moreira RA, Oliveira P, Vieira MT, Moreira-Campos LM. Quality of herbal drugs from the commerce. Qualidade de amostras comerciais de chás de plantas medicinais. 2002;5(1):56-9.
37. Nascimento VT, Lacerda EU, Melo JG, Lima CSA, Amorim ELC, Albuquerque UP. Quality control of medicinal plant products commercialized in the city of Recife (Pernambuco, Brazil): Erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.), and chamomile (*Matricaria recutita* L.). Rev.Bras.Pl.Med., Botucatu, 2005;7(3):56-64.
38. de Castro RD, Lima EO. Screening of essential oils antifungal activity on *Candida* strains. Screening da atividade antifúngica de óleos essenciais sobre cepas de *Candida*. 2011;11(3):341-5.
39. Macedo Delarmelina J, Pimentel Batitucci MdC, de Oliveira Gonçalves JL. Efeitos citotóxico, genotóxico e mutagênico da tintura de *Matricaria chamomilla* L. in vivo. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2012;17(2):149-59.
40. Zukiewicz-Sobczak W, Sobczak P, Wroblewska P, Adamczuk P, Cholewa G, Zawislak K, et al. Assessment of microbiological cleanness of selected medicinal herbs in relations to the level of resource fragmentation. Ann Agric Environ Med. 2013;20(4):812-5.
41. Della Loggia R, Traversa U, Scarcia V, Tubaro A. Depressive effects of *Chamomilla recutita* (L.) Rausch, tubular flowers, on central nervous system in mice. Pharmacological Research Communications. 1982;14(2):153-62.
42. Cogo LL, Monteiro CLB, Miguel MD, Miguel OG, Cunico MM, Ribeiro ML, et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. Brazilian Journal of Microbiology. 2010;41(2):304-9.

43. Abd El-Moneim MA, Fatma SA, Turkey A. Control of *Tetranychus urticae* Koch by extracts of three essential oils of chamomile, marjoram and Eucalyptus. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(1):24-30.
44. Al-Ramahi R, Jaradat N, Adawi D. Use of herbal medicines during pregnancy in a group of Palestinian women. *J Ethnopharmacol.* 2013;150(1):79-84.
45. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral *Matricaria recutita* (Chamomile) Extract Therapy for Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2009;29(4):378-82.
46. Appelt GD. Pharmacological aspects of selected herbs employed in Hispanic folk medicine in the San Luis Valley of Colorado, USA: I. *Ligusticum porteri* (osha) and *Matricaria chamomilla* (manzanilla). *J Ethnopharmacol.* 1985;13(1):51-5.
47. Basgel S, Erdemoglu SB. Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusions consumed in Turkey. *Science of the Total Environment.* 2006;359(1-3):82-9.
48. Bensch K, Tiralongo J, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, et al. Investigations into the Antiadhesive Activity of Herbal Extracts Against *Campylobacter jejuni*. *Phytotherapy Research.* 2011;25(8):1125-32.
49. Bianco MI, Lúquez C, de Jong LI, Fernández RA. Presence of *Clostridium botulinum* spores in *Matricaria chamomilla* (chamomile) and its relationship with infant botulism. *Int J Food Microbiol.* 2008;121(3):357-60.
50. Bicchi C, Cordero C, Liberto E, Sgorbini B, Rubiolo P. Reliability of fibres in solid-phase microextraction for routine analysis of the headspace of aromatic and medicinal plants. *J Chromatogr A.* 2007;1152(1-2):138-49.
51. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine.* 2000;7(4):273-82.
52. Can OD, Demir Özkay U, Kıyan HT, Demirci B. Psychopharmacological profile of Chamomile (*Matricaria recutita* L.) essential oil in mice. *Phytomedicine.* 2012;19(3-4):306-10.
53. Cemek M, Yilmaz E, Büyükokuroğlu ME. Protective effect of *Matricaria chamomilla* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *Pharmaceutical Biology.* 2010;48(7):757-63.

54. Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E. Investigations into the Antibacterial Activities of Phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytotherapy Research*. 2010;24(5):649-56.
55. Drummond EM, Harbourne N, Marete E, Martyn D, Jacquier JC, O'Riordan D, et al. Inhibition of proinflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark. *Phytotherapy Research*. 2013;27(4):588-94.
56. Duarte C, Quirino M, Patrocínio M, Anbinder AL. Effects of *Chamomilla recutita*(L.) on oral wound healing in rats. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2011;16(6):716-21.
57. Farideh ZZ, Bagher M, Ashraf A, Akram A, Kazem M. Effects of chamomile extract on biochemical and clinical parameters in a rat model of polycystic ovary syndrome. *J Reprod Infertil*. 2010;11(3):169-74.
58. Fukunaga E, Hirao Y, Ogata-Ikeda I, Nishimura Y, Seo H, Oyama Y. Bisabololoxide A, One of the Constituents in German Chamomile Extract, Attenuates Cell Death Induced by Calcium Overload. *Phytother Res*. 2013.
59. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sciences*. 2006;78(8):856-61.
60. Garcia-Pinto AB, Santos-Filho SD, Carvalho JJ, Pereira MJ, Fonseca AS, Bernardo-Filho M. In vitro and in vivo studies of an aqueous extract of *Matricaria recutita* (German chamomile) on the radiolabeling of blood constituents, on the morphology of red blood cells and on the biodistribution of the radiopharmaceutical sodium pertechnetate. *Pharmacogn Mag*. 2013;9(Suppl 1):S49-56.
61. Ghonime M, Eldomany R, Abdelaziz A, Soliman H. Evaluation of immunomodulatory effect of three herbal plants growing in Egypt. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011;33(1):141-5.
62. Al-Hashem FH. Gastroprotective effects of aqueous extract of *Chamomilla recutita* against ethanol-induced gastric ulcers. *Saudi Med J*. 2010;31(11):1211-6.
63. Anderson C, Lis-Balchin M, Kirk-Smith M. Evaluation of massage with essential oils on childhood atopic eczema. *Phytotherapy Research*. 2000;14(6):452-6.
64. Asadi-Shahmirzadi A, Mozaffari S, Sanei Y, Baeri M, Hajiaghaee R, Monsef-Esfahani HR, et al. Benefit of Aloe vera and *Matricaria recutita* mixture in rat irritable bowel syndrome: Combination of antioxidant and spasmolytic effects. *Chin J Integr Med*. 2012.

65. Avula B, Wang YH, Wang M, Avonto C, Zhao J, Smillie TJ, et al. Quantitative determination of phenolic compounds by UHPLC-UV-MS and use of partial least-square discriminant analysis to differentiate chemo-types of Chamomile/Chrysanthemum flower heads. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;88:278-88.
66. Chandrashekhara VM, Halagali KS, Nidavani RB, Shalavadi MH, Biradar BS, Biswas D, et al. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. *Journal of Ethnopharmacology.* 2011;137(1):336-40.
67. Chandrashekhara VM, Ranpariya VL, Ganapaty S, Parashar A, Muchandi AA. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* Linn against global model of ischemia in rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2010;127(3):645-51.
68. Fonseca FN, Tavares MFM. Validation of a capillary electrophoresis method for the quantitative determination of free and total apigenin in extracts of *Chamomilla recutita*. *Phytochemical Analysis.* 2004;15(1):65-70.
69. Fonseca FN, Tavares MF, Horváth C. Capillary electrochromatography of selected phenolic compounds of *Chamomilla recutita*. *J Chromatogr A.* 2007;1154(1-2):390-9.
70. Guimaraes R, Barros L, Duenas M, Calhella RC, Carvalho AM, Santos-Buelga C, et al. Infusion and decoction of wild German chamomile: bioactivity and characterization of organic acids and phenolic compounds. *Food Chem.* 2013;136(2):947-54.
71. Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, et al. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytotherapy Research.* 2005;19(11):988-91.
72. Nayak BS, Raju SS, Rao AV. Wound healing activity of *Matricaria recutita* L. extract. *J Wound Care.* 2007;16(7):298-302.
73. Ranpariya VL, Parmar SK, Sheth NR, Chandrashekhara VM. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* against fluoride-induced stress in rats. *Pharmaceutical Biology.* 2011;49(7):696-701.
74. Barene I, Daberte I, Zvirgzdina L, Iriste V. The complex technology on products of German chamomile. *Medicina (Kaunas).* 2003;39 Suppl 2:127-31.
75. Josabad Alonso-Castro A, Jose Maldonado-Miranda J, Zarate-Martinez A, Jacobo-Salcedo Mdel R, Fernandez-Galicia C, Alejandro Figueroa-Zuniga L, et al. Medicinal plants used in the Huasteca Potosina, Mexico. *J Ethnopharmacol.* 2012;143(1):292-8.

76. Jaric S, Popovic Z, Macukanovic-Jovic M, Djurdjevic L, Mijatovic M, Karadzic B, et al. An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia). *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;111(1):160-75.
77. Savikin K, Zdunić G, Menković N, Zivković J, Cujčić N, Tereščenko M, et al. Ethnobotanical study on traditional use of medicinal plants in South-Western Serbia, Zlatibor district. *J Ethnopharmacol*. 2013;146(3):803-10.
78. del Valle-Pérez L, Macías-Abraham C, Socarrás-Ferrer BB, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Palma-Salgado L, et al. Efecto in vitro de la *Matricaria recutita* L. sobre la respuesta de linfocitos y neutrófilos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2012;28(2):177-84.
79. Taddei-Bringas GA, Santillana-Macedo MA, Romero-Cancio JA, Romero-Téllez MB. Acceptance and use of therapeutic medical plants in family medical care. *Aceptacion y uso de herbolaria en medicina familiar*. 1999;41(3):216-20.
80. Cárcamo O V, Oliva M P, González C P. Efectividad Antimicrobiana del Colutorio de *Matricaria recutita*, en Funcionarios de la Facultad de Odontología de la Universidad del Desarrollo, Chile. *Int. J. Odontostomat*. 2011; 5(2):179-84.
81. Huamantupa I, Cuba M, Urrunaga R, Paz E, Ananya N, Callalli M, et al. Riqueza, uso y origen de plantas medicinales expendidas en los mercados de la ciudad del Cusco. *Rev. peru. biol*. 2011; 18(3): 283-92.
82. Raal A, Arak E, Orav A, Ivask K. Comparison of essential oil content of *Matricaria recutita* L. from different origins. *Comparación de aceites esenciales de Matricaria recutita L de origen diverso*. 2003;44(2):159-65.
83. Kultur S. Medicinal plants used in Kirklareli Province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;111(2):341-64.
84. Sargin SA, Akcicek E, Selvi S. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alasehir (Manisa) in Turkey. *J Ethnopharmacol*. 2013;150(3):860-74.
85. *Farmacopeia Portuguesa*. 9ª. ed. ed. Lisboa2008.
86. *Farmacopeia Brasileira*. 4.ed. ed. São Paulo: Atheneu; 1988-1996.
87. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, et al. *The Complete Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. 1st edition ed. Boston, MA: American Botanical Council; 1998.

88. Cogo LL, Monteiro CL, Miguel MD, Miguel OG, Cunico MM, Ribeiro ML, et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. *Braz J Microbiol.* 2010;41(2):304-9.
89. Ríos R YK, Otero J AC, Muñoz H DL, Echeverry R M, Robledo R SM, Yepes C MA. Actividad citotóxica y leishmanicida in vitro del aceite esencial de manzanilla (*Matricaria chamomilla*). *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2008; 37(2):200-211.
90. Giron LM, Freire V, Alonzo A, Caceres A. Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *Journal of Ethnopharmacology.* 1991;34(2-3):173-87.
91. Gomez-Estrada H, Diaz-Castillo F, Franco-Ospina L, Mercado-Camargo J, Guzman-Ledezma J, Medina JD, et al. Folk medicine in the northern coast of Colombia: an overview. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2011;7:27.
92. dos Reis PED, de Carvalho EC, Bueno PCP, Bastos JK. Clinical application of *Chamomilla recutita* in phlebitis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem [online]* 2011;19(1):3-10.
93. Morón Rodríguez F, Furones Mourelle J, Pinedo Gutiérrez Z. Actividad espasmolítica del extracto fluido de *Matricaria recutita* (manzanilla) en órganos aislados. *Rev Cubana Plant Med* 1996; 1(1):19-24.
94. European Pharmacopeia. 6th Edition ed. Strasbourg: EDQM; 2007.
95. Fonseca FN, Tavares MF. Validation of a capillary electrophoresis method for the quantitative determination of free and total apigenin in extracts of *Chamomilla recutita*. *Phytochem Anal.* 2004;15(1):65-70.
96. Petrulova-Poracka V, Repcak M, Vilkovala M, Imrich J. Coumarins of *Matricaria chamomilla* L.: aglycones and glycosides. *Food Chem.* 2013;141(1):54-9.
97. Salama RH. *Matricaria chamomilla* attenuates cisplatin nephrotoxicity. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(4):765-72.
98. Wang YL, Tang HR, Nicholson JK, Hylands PJ, Sampson J, Whitcombe I, et al. Metabolomic strategy for the classification and quality control of phytomedicine: A case study of chamomile flower (*Matricaria recutita* L.). *Planta Medica.* 2004;70(3):250-5.
99. Zaidi SFH, Yamada K, Kadowaki M, Usmanhani K, Sugiyama T. Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. *Journal of Ethnopharmacology.* 2009;121(2):286-91.
100. García Peña CM, Kim Bich N, Bich Thu N, Tillan Capo J, Romero Díaz JA, López OD, et al. Metabolitos secundarios en los extractos secos de *Passiflora incarnata* L.,

Matricaria recutita L. y *Morinda citrifolia* L. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2009;14(2):0-.

101. Abad ANA, Nouri MHK, Gharjanie A, Tavakoli F. Effect of *Matricaria chamomilla* Hydroalcoholic Extract on Cisplatin-induced Neuropathy in Mice. Chinese Journal of Natural Medicines. 2011;9(2):126-31.

102. Al-Musa H, Al-Hashem F. Hypoglycemic, hepato-renal and antioxidant potential effects of Chamomile *recutita* flowers ethanolic extract in streptozotocin-diabetic rats. American Journal of Pharmacology and Toxicology. 2014;9(1):1-12.

103. Moricz AM, Szarka S, Ott PG, Hethelyi EB, Szoke E, Tyihak E. Separation and identification of antibacterial chamomile components using OPLC, bioautography and GC-MS. Med Chem. 2012;8(1):85-94.

104. Bajer T, Adam M, Galla L, Ventura K. Comparison of various extraction techniques for isolation and determination of isoflavonoids in plants. J Sep Sci. 2007;30(1):122-7.

105. Heidari MR, Dadollahi Z, Mehrabani M, Mehrabi H, Pourzadeh-Hosseini M, Behravan E, et al. Study of Antiseizure Effects of *Matricaria recutita* Extract in Mice. In: Diederich M, editor. Natural Compounds and Their Role in Apoptotic Cell Signaling Pathways. Annals of the New York Academy of Sciences. 11712009. p. 300-4.

106. Lin LZ, Harnly JM. LC-PDA-ESI/MS identification of the phenolic components of three compositae spices: chamomile, tarragon, and Mexican arnica. Nat Prod Commun. 2012;7(6):749-52.

107. Stamatis G, Kyriazopoulos P, Golegou S, Basayiannis A, Skaltsas S, Skaltsa H. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines. Journal of Ethnopharmacology. 2003;88(2-3):175-9.

108. Svehliková V, Bennett RN, Mellon FA, Needs PW, Piacente S, Kroon PA, et al. Isolation, identification and stability of acylated derivatives of apigenin 7-O-glucoside from chamomile (*Chamomilla recutita* [L.] Rauschert). Phytochemistry. 2004;65(16):2323-32.

109. Buono-Core GE, NuÑEz MV, Lucero A, Vargas M R, Jullian C. Structural elucidation of bioactive principles in floral extracts of german chamomille (*Matricaria recutita* L.). J. Chil. Chem. Soc. [online]. 2011; 56(1): 549-53.

110. Meneses-Reyes JC, Soto-Hernandez RM, Espinosa-Solares T, Ramirez-Guzman ME. Optimization of the process of flavonoid extraction from chamomile (*Matricaria recutita* L.). Agrociencia. 2008;42(4):425-33.

111. Mericli AH. The lipophilic compounds of a turkish *Matricaria chamomilla* variety with no chamazulene in the volatile oil. International Journal of Crude Drug Research. 1990;28(2):145-7.
112. Hernandez-Ceruelos A, Madrigal-Bujaidar E, de la Cruz C. Inhibitory effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow. Toxicology Letters. 2002;135(1-2):103-10.
113. Szöke E, Máday E, Gershenzon J, Allen JL, Lemberkovics E. Beta-eudesmol, a new sesquiterpene component in intact and organized root of chamomile (*Chamomilla recutita*). J Chromatogr Sci. 2004;42(5):229-33.
114. Povh NP, Garcia CA, Marques MOM, Meireles MAA. Extraction of essential oil and oleoresin from chamomile (*Chamomila recutita* [L.] Rauschert) by steam distillation and extraction with organic solvents: A process design approach. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. 2001;4(1):1-8.
115. Tschiggerl C, Bucar F. Guaianolides and Volatile Compounds in Chamomile Tea. Plant Foods for Human Nutrition. 2012;67(2):129-35.
116. Timor C, Nunez A, Fernandez A, Gonzalez O, Rodriguez F. Evaluation by gas-liquid chromatography/mass spectrometry of *Matricaria recutita* L. growing in Cuba. Evaluacion por cromatografia gas liquida/espectrometria de masa de *Matricaria recutita* l que crece en cuba. 1990;24(1):114-20.
117. Heldmaier M, Beyer-Koschitzke J, Stahl-Biskup E. Oil extracts of herbal drugs - optimisation of the extraction parameters. Pharmazie. 2009;64(6):403-6.
118. del Carmen Romero M, Valero A, Martin-Sanchez J, Concepcion Navarro-Moll M. Activity of *Matricaria chamomilla* essential oil against anisakiasis. Phytomedicine. 2012;19(6):520-3.
119. Soković M, Glamočlija J, Marin PD, Brkić D, van Griensven LJ. Antibacterial effects of the essential oils of commonly consumed medicinal herbs using an in vitro model. Molecules. 2010;15(11):7532-46.
120. Presibella MM, Villas-Bôas LDB, Belletti KMDS, Santos CADM, Weffort-Santos AM. Comparison of chemical constituents of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert essential oil and its anti-chemotactic activity. Brazilian Archives of Biology and Technology. 2006;49(5):717-24.

121. Borsato AV, Doni-Filho L, Côcco LC, Paglia EC. Rendimento e composição química do óleo essencial de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert seca em camada fixa a 60°C. 2008; Semina: Ciências Agrárias, Londrina 2008; 29(1): 129-136
122. Cioancă O, Aprotosoiaie AC, Şpac A, Hăncianu M, Stănescu UH. Contribution to the study of the pharmaceutical quality of some chamomile comercial samples. Note I. The analysis of the volatile oil. *Farmacia*. 2010;58(3):308-14.123. Hajjaj G, Bounihi A, Tajani M, Cherrah Y, Zellou A. Evaluation of cns activities of *Matricaria chamomilla* L. essential oil in experimental animals from Morocco. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013;5(2):530-4.
124. Maschi O, Cero ED, Galli GV, Caruso D, Bosisio E, Dell'Agli M. Inhibition of human cAMP-phosphodiesterase as a mechanism of the spasmolytic effect of *Matricaria recutita* L. *J Agric Food Chem*. 2008;56(13):5015-20.
125. Matic IZ, Juranic Z, Šavikin K, Zdunić G, Nadvinski N, Goddevac D. Chamomile and marigold tea: Chemical characterization and evaluation of anticancer activity. *Phytotherapy Research*. 2013;27(6):852-8.
126. Pereira RP, Fachineto R, Prestes AdS, Puntel RL, Santos da Silva GN, Heinzmann BM, et al. Antioxidant Effects of Different Extracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citratus*. *Neurochemical Research*. 2009;34(5):973-83.
127. Romero-Jiménez M, Campos-Sánchez J, Analla M, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga A. Genotoxicity and anti-genotoxicity of some traditional medicinal herbs. *Mutat Res*. 2005;585(1-2):147-55.
128. Srivastava JK, Gupta S. Anti proliferative and apoptotic effects of chamomile extract in various human cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55(23):9470-8.
129. Tschiggerl C, Bucar F. Guaianolides and volatile compounds in chamomile tea. *Plant Foods Hum Nutr*. 2012;67(2):129-35.
130. Muñoz-Velázquez EE, Rivas-Díaz K, Loarca-Piña MGF, Mendoza-Díaz S, Reynoso-Camacho R, Ramos-Gómez M. Comparación del contenido fenólico, capacidad antioxidante y actividad antiinflamatoria de infusiones herbales comerciales. *Rev. Mex. Cienc. Agríc* 2012; 3(3):481-95.
131. Szymczycha-Madeja A, Welna M, Zyrnicki W. Multi-Element Analysis, Bioavailability and Fractionation of Herbal Tea Products. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2013;24(5):777-87.

132. Matic IZ, Juranic Z, Savikin K, Zdunic G, Nadvinski N, Godevac D. Chamomile and marigold tea: chemical characterization and evaluation of anticancer activity. *Phytother Res.* 2013;27(6):852-8.
133. Srivastava JK, Gupta S. Extraction, Characterization, Stability and Biological Activity of Flavonoids Isolated from Chamomile Flowers. *Mol Cell Pharmacol.* 2009;1(3):138.
134. WITTIG de Penna E, NORAMBUENA L. M, Negrete C. R. Chemical and sensorial characterization of three digestive. *Nutrire: rev Soc Bras Alim Nutr= J Brazilian Soc Food Nutr* [Internet]. 2002; 24:[7-20 pp.]. Available from: <http://www.revistanutrire.org.br/files/v24n%C3%BAnico/v24nunicoa01.pdf>.
135. Ganzera M, Guggenberger M, Stuppner H, Zidorn C. Altitudinal variation of secondary metabolite profiles in flowering heads of *Matricaria chamomilla* cv. BONA. *Planta Med.* 2008;74(4):453-7.
136. Romero MDC, Valero A, Martín-Sánchez J, Navarro-Moll MC. Activity of *Matricaria chamomilla* essential oil against anisakiasis. *Phytomedicine.* 2012;19(6):520-3.
137. Szoke E, Máday E, Tyihák E, Kuzovkina IN, Lemberkovics E. New terpenoids in cultivated and wild chamomile (in vivo and in vitro). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004;800(1-2):231-8.
138. WITTIG de Penna E, NORAMBUENA L. M, Negrete C. R. Chemical and sensorial characterization of three digestive teas. *Nutrire: rev Soc Bras Alim Nutr= J Brazilian Soc Food Nutr* [Internet]. 2002; 24:[7-20 pp.]. Available from: <http://www.revistanutrire.org.br/files/v24n%C3%BAnico/v24nunicoa01.pdf>.
139. Novakova L, Vildova A, Mateus JP, Goncalves T, Solich P. Development and application of UHPLC-MS/MS method for the determination of phenolic compounds in Chamomile flowers and Chamomile tea extracts. *Talanta.* 2010;82(4):1271-80.
140. Lin L-Z, Harnly JM. LC-PDA-ESI/MS Identification of the Phenolic Components of Three Compositae Spices: Chamomile, Tarragon, and Mexican Arnica. *Natural Product Communications.* 2012;7(6):749-52.
141. Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sciences.* 2009;85(19-20):663-9.
142. Szoke E, Maday E, Tyihak E, Kuzovkina IN, Lemberkovics E. New terpenoids in cultivated and wild chamomile (in vivo and in vitro). *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences.* 2004;800(1-2):231-8.

143. Romero MeC, Valero A, Martín-Sánchez J, Navarro-Moll MC. Activity of *Matricaria chamomilla* essential oil against anisakiasis. *Phytomedicine*. 2012;19(6):520-3.
144. Sokovic M, Glamoclija J, Marin PD, Brkic D, van Griensven LJLD. Antibacterial Effects of the Essential Oils of Commonly Consumed Medicinal Herbs Using an In Vitro Model. *Molecules*. 2010;15(11):7532-46.
145. Marinho Presibella M, De Biaggi Villas-Boas L, Morais da Silva Belletti K, Aimbire de Moraes Santos C, Maria Weffort-Santos A. Comparison of chemical constituents of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert essential oil and its anti-chemotactic activity. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2006;49(5):717-24.
146. Nováková L, Vildová A, Mateus JP, Gonçalves T, Solich P. Development and application of UHPLC-MS/MS method for the determination of phenolic compounds in Chamomile flowers and Chamomile tea extracts. *Talanta*. 2010;82(4):1271-80.
147. Taddei-Bringas GA, Santillana-Macedo MA, Romero-Cancio JA, Romero-Téllez MB. [Acceptance and use of medicinal plants in family medicine]. *Salud Publica Mex*. 1999;41(3):216-20.
148. Soukand R, Kalle R. Where does the border lie: locally grown plants used for making tea for recreation and/or healing, 1970s-1990s Estonia. *J Ethnopharmacol*. 2013;150(1):162-74.
149. Soukand R, Quave CL, Pieroni A, Pardo-de-Santayana M, Tardio J, Kalle R, et al. Plants used for making recreational tea in Europe: a review based on specific research sites. *J Ethnobiol Ethnomed*. 2013;9(1):58.
150. Abdulrazzaq YM, Kendi AA, Nagelkerke N. Soothing methods used to calm a baby in an Arab country. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2009;98(2):392-6.
151. Alfonso IO, Martel AC, Torres Jiménez IB, del Otero Sanz L, Ramos MH, Ruiz Hernández J, et al. Consumption of medicinal plants in internal medicine inpatients in Gran Canaria. *Consumo de plantas medicinales en pacientes hospitalizados en medicina interna en Gran Canaria*. 2013;13(1):71-4.
152. Baumann L, Woolery-Lloyd H, Friedman A. "Natural" ingredients in cosmetic dermatology. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2009;8(6):s5-s9.
153. Broussard CS, Louik C, Honein MA, Mitchell AA. Herbal use before and during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(5):443.e1-.e6.
154. Drew A. Chamomile. *Current Therapeutics*. 2001;42(10):68-9.

155. Ordonez AAL. "Phytopharmaceuticals: Alternative medicine in kural commune "El Manantial" (Argentina)". *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007;26(3):449-53.
156. Rivera JO, Hughes HW, Stuart AG. Herbals and Asthma: Usage Patterns among a Border Population. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(2):220-5.
157. Cortez LER, JACOMOSSI, E., CORTEZ, D.A.G. Levantamento das plantas medicinais utilizadas na medicina popular de Umuarama, PR. *Arq ciências saúde UNIPAR [Internet]*. 1999; 3((2)): [97-104 pp.].
158. Burgos AN, Morales MA. Qualitative study of use medicinal plants in a complementary or alternative way with the use of among of rural population of the Bulnes City, Bio-Bio Region, Chile. *Boletín Latinoamericano Y Del Caribe De Plantas Medicinales Y Aromaticas*. 2010;9(5):377-87.
159. Faustino TT, De Almeida RB, Andreatini R. Medicinal plants for the treatment of generalized anxiety disorder: A review of controlled clinical studies. *Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: Uma revisão dos estudos clínicos controlados*. 2010;32(4):429-36.
160. Larzelere MM, Wiseman P. Anxiety, depression, and insomnia. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2002;29(2):339-60.
161. Martinazzo AP, Martins, T. Plantas medicinais utilizadas pela população de Cascavel/PR. *Arq ciências saúde UNIPAR [Internet]*. 2004; 8(1): [3-5 pp.].
162. Al-Ramahi R, Jaradat N, Adawi D. Use of herbal medicines during pregnancy in a group of Palestinian women. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;150(1):79-84.
163. Matos BM, Brighenti, F.L., Koga-Ito, C.Y. Atividade antifúngica de uma pomada à base de *Chamomilla recutita* sobre candida albicans. *Rev Assoc Paul Cir Dent [Internet]*. 2010; 64(3): [227-30 pp.].
164. Abascal K, Yarnell E. Nervine herbs for treating anxiety. *Alternative and Complementary Therapies*. 2004;10(6):309-15.
165. Ernst E. Herbal remedies for depression and anxiety. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2007;13(4):312-6.
166. Morais SMd, Cavalcanti ESB, Costa SMO, Aguiar LA. Ação antioxidante de chás e condimentos de grande consumo no Brasil. *Rev bras farmacogn [online]* 2009;19(1):315-20.
167. Gentil LB, Robles ACC, Grosseman S. Uso de terapias complementares por mães em seus filhos: estudo em um hospital universitário. *Ciênc saúde coletiva* 2010;15 (suppl. 1):1293-9.

168. Cemek M, Kağa S, Simşek N, Büyükokuroğlu ME, Konuk M. Antihyperglycemic and antioxidative potential of *Matricaria chamomilla* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nat Med.* 2008;62(3):284-93.
169. Kültür S. Medicinal plants used in Kırklareli Province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology.* 2007;111(2):341-64.
170. Ríos R YK, Otero J AC, Muñoz H DL, Echeverry R M, Robledo R SM, Yepes C MA. Actividad citotóxica y leishmanicida in vitro del aceite esencial de manzanilla (*Matricaria chamomilla*). *Rev colomb ciencias quim farm* 2008;37(2):200-11.
171. García González M, Sáenz Campos D, Rojas Mora L, Tinoco Mora Z, Bonilla P J. Exploración del uso de plantas medicinales en zona urbana de Costa Rica. *Fármacos [Internet].* 2002; 15(2):[Fármacos 15(2): 53-64 pp.].
172. Cemek M, Yilmaz E, Büyükokuroğlu ME. Protective effect of *Matricaria chamomilla* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *Pharm Biol.* 2010;48(7):757-63.
173. Fuentes González O, Risco Oliva G. Primer reporte en Cuba de miasis intestinal por *Hermetia illucens* (Diptera: Stratiomyidae). *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 2009;61(1):0-.
174. Sartori LR, Ferreira MS, Perazzo FF, Lima LM, Carvalho JCT. Atividade antiinflamatória do granulado de *Calendula officinalis* L. e *Matricaria recutita* L. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2003;13(Suppl. v. 1):17-9.
175. Abascal K, Yarnell E. Combining herbs in a formula for irritable bowel syndrome. *Alternative and Complementary Therapies.* 2005;11(1):17-23.
176. Abascal K, Yarnell E. Botanical treatments for hemorrhoids. *Alternative and Complementary Therapies.* 2005;11(6):285-9.
177. Gyllenhaal C, Merritt SL, Peterson SD, Block KI, Gochenour T. Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews.* 2000;4(3):229-51.
178. Antoniadis J, Jones K, Hased C, Piterman L. Sleep...naturally: A review of the efficacy of herbal remedies for managing insomnia. *Alternative and Complementary Therapies.* 2012;18(3):136-40.
179. Cherniack EP. The use of alternative medicine for the treatment of insomnia in the elderly. *Psychogeriatrics.* 2006;6(1):21-30.
180. Prado G, Andrade MCd, Oliveira MSd, Leal AS, Oliveira BRd, Batista LR. Efeito da irradiação na microbiota fúngica de plantas medicinais. *Ciênc agrotec* 2009;33(5):1372-8.

181. Abascal K, Yarnell E. Taking the whoop out of whooping cough. *Alternative and Complementary Therapies*. 2006;12(2):71-6.
182. Waldstein A. Mexican migrant ethnopharmacology: pharmacopoeia, classification of medicines and explanations of efficacy. *J Ethnopharmacol*. 2006;108(2):299-310.
183. Abascal K, Yarnell E. Botanical medicine for cystitis. *Alternative and Complementary Therapies*. 2008;14(2):69-77.
184. Bluefarb SM. Matricaria (camomile) wet dressings. *A M A archives of dermatology and syphilology*. 1954;70(4):522-3.
185. Baumann L. Botanical ingredients in cosmeceuticals. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(11):1084-8.
186. Ibadullayeva SJ, Shahmuradova M, Gahramanova M, Aliyeva SG. Use of wild plants at dermatosis (skin diseases): Ethnobotany. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012;2(8):64-7.
187. Resolução - RDC nº 10, de 09 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências., (2010).
188. Instrução Normativa - IN nº 2, de 13 de maio de 2014. Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado", (2014).
189. Romero-Jimenez M, Campos-Sanchez J, Analla M, Munoz-Serrano A, Alonso-Moraga A. Genotoxicity and anti-genotoxicity of some traditional medicinal herbs. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2005;585(1-2):147-55.
190. Albuquerque ACLd, Pereira MdSV, Pereira JV, Pereira LF, Silva DF, Costa MRM, et al. Efeito antiaderente do extrato da *Matricaria recutita* Linn. sobre microorganismos do biofilme dental. *Rev odontol UNESP (Online) [Internet]*. 2010; 39(1):[21-5 pp.].
191. Mirzaei A, Akbartabar Toori M, Mirzaei N, Ghafarian Shirazi R. Antioxidant, antimicrobial and antimutogenic potential of 4 Iranian medicinal plants. *Life Science Journal*. 2013;10(SUPPL. 7):1085-91.
192. Fabri RL, Nogueira MS, Dutra LB, Bouzada MLM, Scio E. Antioxidant and antimicrobial potential of asteraceae species. *Potencial antioxidante e antimicrobiano de espécies da família asteraceae*. 2011;13(2):183-9.
193. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Kvetnaya AS. Antibacterial activity of *Chamomilla recutita* oil extract against *Helicobacter pylori*. *Phytother Res*. 2008;22(2):252-3.

194. Boyanova L. Comparative evaluation of the activity of plant infusions against *Helicobacter pylori* strains by three methods. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2014;30(5):1633-7.
195. CASTRO RD, LIMA EO. Screening da Atividade Antifúngica de Óleos Essenciais sobre Cepas de *Candida*. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr* [Internet]. 2012; 11(3):[341-5 pp.].
196. Trovato A, Monforte MT, Forestieri AM, Pizzimenti F. In vitro anti-mycotic activity of some medicinal plants containing flavonoids. *Boll Chim Farm*. 2000;139(5):225-7.
197. Bhaskaran N, Shukla S, Srivastava JK, Gupta S. Chamomile: An anti-inflammatory agent inhibits inducible nitric oxide synthase expression by blocking RelA/p65 activity. *International Journal of Molecular Medicine*. 2010;26(6):935-40.
198. Roohbakhsh A, Shamsara J, Khayyat MH, Karimi G. Inhibition of xanthine oxidase by some Iranian plant remedies used for gout. *Pharmacologyonline*. 2009;3:1031-6.
199. Muñoz-Velázquez EE, Rivas-Díaz K, Loarca-Piña MGF, Mendoza-Díaz S, Reynoso-Camacho R, Ramos-Gómez M. Comparación del contenido fenólico, capacidad antioxidante y actividad antiinflamatoria de infusiones herbales comerciales. *Rev Mex Cienc Agríc* 2012;3(3):481-95.
200. Zaidi SF, Muhammad JS, Shahryar S, Usmanghani K, Gilani AH, Jafri W, et al. Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(1):403-10.
201. Bhaskaran N, Srivastava JK, Shukla S, Gupta S. Chamomile confers protection against hydrogen peroxide-induced toxicity through activation of Nrf2-mediated defense response. *Phytotherapy Research*. 2013;27(1):118-25.
202. Trovato A, Monforte MT, Rossitto A, Forestieri AM. In vitro cytotoxic effect of some medicinal plants containing flavonoids. *Boll Chim Farm*. 1996;135(4):263-6.
203. Bijak M, Saluk J, Tsirigotis-Maniecka M, Komorowska H, Wachowicz B, Zaczyńska E, et al. The influence of conjugates isolated from *Matricaria chamomilla* L. on platelets activity and cytotoxicity. *Int J Biol Macromol*. 2013;61:218-29.
204. Chudnicka A, Matysik G. Research of enzymatic activities of fresh juice and water infusions from dry herbs. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;99(2):281-6.
205. Avallone R, Zanolli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochemical Pharmacology*. 2000;59(11):1387-94.

206. Al-Hindawi MK, Al-Deen IHS, Nabi MHA, Ismail MA. Anti-inflammatory activity of some Iraqi plants using intact rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 1989;26(2):163-8.
207. Karbalay-Doust S, Noorafshan A. Antiulcerogenic effects of *Matricaria chamomilla* extract in experimental gastric ulcer in mice. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2009;34(3):198-203.
208. Duarte CM, Quirino MR, Patrocínio MC, Anbinder AL. Effects of *Chamomilla recutita* (L.) on oral wound healing in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(6):e716-21.
209. Kato A, Minoshima Y, Yamamoto J, Adachi I, Watson AA, Nash RJ. Protective effects of dietary chamomile tea on diabetic complications. *J Agric Food Chem*. 2008;56(17):8206-11.
210. Sebai H, Jabri MA, Souli A, Rtibi K, Selmi S, Tebourbi O, et al. Antidiarrheal and antioxidant activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract in rats. *J Ethnopharmacol*. 2014;152(2):327-32.
211. Calzada F, Arista R, Pérez H. Effect of plants used in Mexico to treat gastrointestinal disorders on charcoal-gum acacia-induced hyperperistalsis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2010;128(1):49-51.
212. Capasso R, Savino F, Capasso F. Effects of the herbal formulation ColiMil (R) on upper gastrointestinal transit in mice in vivo. *Phytotherapy Research*. 2007;21(10):999-1001.
213. Sohgaurya AK, Chitme HR, Yogesh HS, Azamath UB. Evaluation of Chamomile *recutita* L. rousch for antiosteoporosis activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;4(1):1943-52.
214. Johari H, Sharifi E, Mardan M, kafilzadeh F, Hemayatkhah V, Kargar H, et al. The effects of a hydroalcoholic extract of *Matricaria chamomilla* flower on the pituitary-gonadal axis and ovaries of rats. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;9(2):330-4.
215. Nogueira JCR, Diniz MdFM, Lima EO. Atividade antimicrobiana in vitro de produtos vegetais em otite externa aguda. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008;74(1):118-24.
216. Morón Rodríguez F, Furones Mourelle J, Pinedo Gutiérrez Z. Actividad espasmolítica del extracto fluido de *Matricaria recutita* (manzanilla) en órganos aislados. *Rev cubans plant med*. 1996;1(1):0-.

217. Pereira RP, Fachinetto R, de Souza Prestes A, Puntel RL, Santos da Silva GN, Heinzmann BM, et al. Antioxidant effects of different extracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citratus*. *Neurochem Res*. 2009;34(5):973-83.
218. Machado Junior JC, Florão A, Mattana FVR, Rocha FH, Santos CAM, Weffort-Santos AM. A citometria de fluxo como instrumento de avaliação da atividade imunomodulatória de extratos e substâncias isoladas de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2006;16(Suppl. v. 0):645-55.
219. Amirghofran Z, Azadbakht M, Karimi MH. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;72(1-2):167-72.
220. Asea A, Kaur P, Panossian A, Wikman KG. Evaluation of molecular chaperons Hsp72 and neuropeptide Y as characteristic markers of adaptogenic activity of plant extracts. *Phytomedicine*. 2013;20(14):1323-9.
221. Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study. *Altern Ther Health Med*. 2012;18(5):44-9.
222. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):378-82.
223. Modesto A, Lima KC, de Uzeda M. Determinação da Atividade Antimicrobiana de Soluções Utilizadas na Higiene Bucal de Bebês. *JBP – J Bras Odontopediatr Odontol Bebê*, 2003; 6(29):18-23.
224. Cárcamo O V, Oliva M P, González C P. Efectividad Antimicrobiana del Colutorio de *Matricaria recutita*, en Funcionarios de la Facultad de Odontología de la Universidad del Desarrollo, Chile. *Int J Odontostomat*. 2011;5(2):179-84.
225. Charousaei F, Dabirian A, Mojab F. Using chamomile solution or a 1% topical hydrocortisone ointment in the management of peristomal skin lesions in colostomy patients: results of a controlled clinical study. *Ostomy Wound Manage*. 2011;57(5):28-36.
226. Batista ALA, Diógenes Alves Uchôa Lins R, de Souza Coelho R, do Nascimento Barbosa D, Moura Belém N, Alves Celestino FJ. Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2014;20(1):93-8.
227. Ramos-e-Silva M, Ferreira AF, Bibas R, Carneiro S. Clinical evaluation of fluid extract of *Chamomilla recutita* for oral aphthae. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(7):612-7.

228. Cardoso MdFA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras.* 2005;38(2):107-15.
229. Santoro M. Efeito terapêutico do extrato etanólico das flores de camomila em base cremosa no tratamento da dermatite das fraldas: estudo multicêntrico. *Rev Paul Pediatr [Internet]*. 1998; 16(2):[69-76 pp.].
230. Knotek K, Verner V, Chaloupkova P, Kokoska L. Prevalence and use of herbal products in the Czech Republic: over-the-counter survey among adult pharmacies clients. *Complement Ther Med.* 2012;20(4):199-206.
231. Corazza M, Borghi A, Lauriola M, Virgili A. Use of topical herbal remedies and cosmetics: A questionnaire-based investigation in dermatology out-patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2009;23(11):1298-303.
232. Reddy KK, Grossman L, Rogers GS. Common complementary and alternative therapies with potential use in dermatologic surgery: Risks and benefits. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013;68(4):e127-e35.
233. Roozbeh J, Hashempur MH, Heydari M. Use of herbal remedies among patients undergoing hemodialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(6):492-5.
234. Bishop JL, Northstone K, Green JR, Thompson EA. The use of Complementary and Alternative Medicine in pregnancy: Data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Complementary Therapies in Medicine.* 2011;19(6):303-10.
235. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics-review and clinical implications. *Midwifery.* 2011;27(1):80-6.
236. Moussally K, Oraichi D, Bérard A. Herbal products use during pregnancy: Prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2009;18(6):454-61.
237. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: A survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2004;13(6):371-80.
238. Loera JA, Black SA, Markides KS, Espino DV, Goodwin JS. The use of herbal medicine by older Mexican Americans. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences.* 2001;56(11):M714-M8.
239. Niederhofer H. Observational study: *Matricaria chamomilla* may improve some symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Phytomedicine.* 2009;16(4):284-6.
240. Heide L. Phytotherapy in Germany: Its role in self-medication and in medical prescribing. *Natural Medicines.* 1996;50(4):259-64.

241. Agency EM. Community herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos. London, United Kingdom

Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2014.

242. ANVISA BMdS. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília ANVISA; 2011. 126 p.

243. Rodriguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel SW, Herrera-Ruiz D, Torres E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;227(1):125-35.

244. Jeschke E, Ostermann T, Lueke C, Tabali M, Kroez M, Bockelbrink A, et al. Remedies Containing Asteraceae Extracts A Prospective Observational Study of Prescribing Patterns and Adverse Drug Reactions in German Primary Care. *Drug Safety.* 2009;32(8):691-706.

245. Consolini AE, Ragone MI. Patterns of self-medication with medicinal plants and related adverse events - A South American survey. *Current Drug Safety.* 2010;5(4):333-41.

246. Andres C, Chen WC, Ollert M, Mempel M, Darsow U, Ring J. Anaphylactic reaction to chamomile tea. *Allergol Int.* 2009;58(1):135-6.

247. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, Garcia R, Jerez M, Valdivieso R, et al. Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollens. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84(3):353-8.

248. de la Torre Morín F, Sánchez Machín I, García Robaina JC, Fernández-Caldas E, Sánchez Triviño M. Clinical cross-reactivity between *Artemisia vulgaris* and *Matricaria chamomilla* (chamomile). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11(2):118-22.

249. Paulsen E. Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis.* 2002;47(4):189-98.

250. Reider N, Sepp N, Fritsch P, Weinlich G, Jensen-Jarolim E. Anaphylaxis to chamomile: Clinical features and allergen cross-reactivity. *Clinical and Experimental Allergy.* 2000;30(10):1436-43.

251. Stingeni L, Agea E, Lisi P, Spinozzi F. T-lymphocyte cytokine profiles in Compositae airborne dermatitis. *British Journal of Dermatology.* 1999;141(4):689-93.

252. Paulsen E, Christensen LP, Andersen KE. Cosmetics and herbal remedies with Compositae plant extracts - Are they tolerated by Compositae-allergic patients? *Contact Dermatitis.* 2008;58(1):15-23.

253. Özden MG, Denizli H, Aydin F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Allergic contact dermatitis from chamomile plant. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2011;28(1):29-30.
254. van Ketel WG. Allergy to *Matricaria chamomilla*. *Contact Dermatitis*. 1982;8(2):143.
255. Van Ketel WG. Allergy of *Matricaria chamomilla*. *Contact Dermatitis*. 1987;16(1):50-1.
256. Rodriguez-Serna M, Sanchez-Motilla JM, Ramon R, Aliaga A. Allergic and systemic contact dermatitis from *Matricaria chamomilla* tea. *Contact Dermatitis*. 1998;39(4):192-3.
257. Lundh K, Hindsen M, Gruvberger B, Moller H, Svensson A, Bruze M. Contact allergy to herbal teas derived from Asteraceae plants. *Contact Dermatitis*. 2006;54(4):196-201.
258. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year: (I). Results of routine patch testing with the sesquiterpene lactone mix supplemented with aimed patch testing with extracts and sesquiterpene lactones of Compositae plants. *Contact Dermatitis*. 1993;29(1):6-10.
259. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Sensitization and cross-reaction patterns in Danish Compositae-allergic patients. *Contact Dermatitis*. 2001;45(4):197-204.
260. Rudzki E, Rebandel P. Positive patch test with Kamillosan® in a patient with hypersensitivity to chamomile. *Contact Dermatitis*. 1998;38(3):164.
261. Foti C, Nettis E, Panebianco R, Cassano N, Diaferio A, Pia DP. Contact urticaria from *Matricaria chamomilla*. *Contact Dermatitis*. 2000;42(6):360-1.
262. Rudzki E, Jalblonska S. Kamillosan((R)) is a safe product of chamomile for topical application: results of patch testing consecutive patients with contact dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2000;11(3):161-3.
263. P.A. DS. Herbal remedies. *N Engl J Med* [Internet]. 2002; 347:[2046–56 pp.].
264. E. F, G. M, F.R. G, G. P. Herbal drugs: from traditional use to regulation. *Ann Ist Super Sanita* [Internet]. 2005; 41:[49-54 pp.].
265. Paulsen E, Chistensen LP, Andersen KE. Cosmetics and herbal remedies with Compositae plant extracts - are they tolerated by Compositae-allergic patients? *Contact Dermatitis*. 2008;58(1):15-23.
266. Paulsen E, Andersen KE. Patch testing with constituents of sesquiterpene lactone-containing mixes: time of application is important. *Contact Dermatitis*. 2012;66(6):354-5.
267. Subiza J, Subiza JL, Alonso M, Hinojosa M, Garcia R, Jerez M, et al. Allergic conjunctivitis to chamomile tea. *Ann Allergy*. 1990;65(2):127-32.

268. Fraunfelder FW. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;138(4):639-47.
269. Passos AM, Alexandre RF, Sander R, Jacques A, Carloto MS, Simões CMO, et al. Potential interference in laboratory assays due to use of herbal medicines by people living with HIV/Aids. Potenciais interferências nos resultados de exames laboratoriais causadas pelo uso de plantas medicinais por pacientes HIV + e/ou com AIDS. 2009;28(2):196-202.
270. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(9):1281-2.
271. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014.
272. Gomaa A, Hashem T, Mohamed M, Ashry E. *Matricaria chamomilla* extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in rats. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2003;92(1):50-5.
273. remédio Bd. KAMILOSAN®. Extrato de *Matricaria recutita* L... Guarulhos, SP: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.; [s.d.].
274. remédio Bd. AD MUC®. extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. São Paulo: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. ; [s.d.].
275. Pavesi VC, Lopez TC, Martins MA, Sant'Ana Filho M, Bussadori SK, Fernandes KP, et al. Healing action of topical chamomile on 5-fluoracil induced oral mucositis in hamster. *Support Care Cancer*. 2011;19(5):639-46.
276. Curra M, Martins MAT, Lauxen IS, Pellicoli ACA, Sant'Ana Filho M, Pavesi VCS, et al. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 β and TNF- α in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013;71(2):293-9.
277. Jacob SE, Hsu JW. Reactions to Aquaphor (R): Is Bisabolol the Culprit? *Pediatric Dermatology*. 2010;27(1):103-4.
278. Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R, Kaplan B. The immediate effect of natural plant extract, *Angelica sinensis* and *Matricaria chamomilla* (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(4):203-6.
279. Ammon HPT, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmolytic and tonic effect of Iberogast (R) (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine*. 2006;13:67-74.
280. Heinle H, Hagelauer D, Pascht U, Kelber O, Weiser D. Intestinal spasmolytic effects of STW 5 (Iberogast (R)) and its components. *Phytomedicine*. 2006;13:75-9.

281. Melzer J, Iten F, Reichling J, Saller R. Iberis amara L. and Iberogast® - Results of a systematic review concerning functional dyspepsia. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*. 2004;4(4):51-9.
282. Schempp H, Weiser D, Kelber O, Elstner EF. Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast (R)) and its components. *Phytomedicine*. 2006;13:36-44.
283. Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: Phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;20(11-12):1279-87.
284. Storr M, Sibaev A, Weiser D, Kelber O, Schirra J, Göke B, et al. Herbal extracts modulate the amplitude and frequency of slow waves in circular smooth muscle of mouse small intestine. *Digestion*. 2004;70(4):257-64.
285. Aertgeerts P, Albring M, Klaschka F, Nasemann T, Patzelt-Wenzler R, Rauhut K, et al. [Comparative testing of Kamilloosan cream and steroidal (0.25% hydrocortisone, 0.75% fluocortin butyl ester) and non-steroidal (5% bufexamac) dermatologic agents in maintenance therapy of eczematous diseases]. *Z Hautkr*. 1985;60(3):270-7.
286. Achterrath-Tuckermann U, Kunde R, Flaskamp E, Isaac O, Thiemer K. [Pharmacological investigations with compounds of chamomile. V. Investigations on the spasmolytic effect of compounds of chamomile and Kamilloosan on the isolated guinea pig ileum]. *Planta Med*. 1980;39(1):38-50.
287. Jablonska S, Rudzki E. Kamilloosan® concentrate - A non-allergizing camomile extract. *Kamilloosan® Konzentrat - Ein nicht allergisierender Extrakt aus Kamille*. 1996;71(7):542-6.
288. Nissen HP, Biltz H, Kreysel HW. Profilometry. A new method to evaluate the therapeutic efficacy of Kamilloosan® ointment. *Profilometrie, eine methode zur beurteilung der therapeutischen wirksamkeit von kamilloosan®-salbe*. 1988;63(3):184-90.
289. Rudzki E, Jablonska S. Kamilloosan® is a safe product of camomile for topical application: Results of patch testing consecutive patients with contact dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2000;11(3):161-3.
290. Tabassum N, Hamdani M. Plants used to treat skin diseases. *Pharmacognosy Reviews*. 2014;8(15):52-60.
291. Weitgasser H. Camomile extract in dermatology. *Dermatologische erfahrungen mit kamilloosan*. 1979;55(5):340-2.

292. BLUMENTHAL M, GOLDBERG A, BRINCKMANN JE. Expanded Commission E Monographs. Newton, MA: American Botanical Council. Integrative Medicine Communications; 2000.
293. BRITISH HERBAL PHARMACOPOEA, BHMA. Bristol:UK: BHMA; 1996. p. 212.
294. FARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil 1 ed. ed. São Paulo: SP Companhia Editora Nacional 1929.
295. FARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil 2 ed. ed. São Paulo:SP: Indústria Gráfica Siqueira; 1959.