

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *TARGETES MINUTA* L. (CRAVO-DE-
DEFUNTO)

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 – <i>Tagetes minuta</i>	10
Figura 2 – <i>Tagetes minuta</i>	12
Figura 3 – Estruturas químicas isoladas do extrato metanólico das folhas de <i>Tagetes minuta</i>	25
Quadro 1 – Hierarquia taxonômica da família Asteraceae	9
Quadro 2 – Características morfológicas de espécies de <i>Tagetes</i>	14
Quadro 3 - Estudos de atividade farmacológica <i>in vitro</i> dos derivados vegetais de <i>Tagetes minuta</i>	19
Quadro 4 – Patentes solicitadas para <i>T. minuta</i> no INPI.....	23
Quadro 5 – Estudos de atividade farmacológica <i>in vitro</i> dos derivados vegetais de <i>Tagetes minuta</i>	30
Quadro 6 - Patentes solicitadas para <i>T. minuta</i> no IPNI	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características físico-químicas relatadas na literatura para o óleo essencial de <i>Tagetes minuta</i>	18
---	----

ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CCD - Cromatografia em Camada Delgada

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

EAG – Equivalente em Ácido Gálico

EMA - *European Medicines Agency*

EPO - *European Patent Office*

FNTZ - Flunitrazepam

HC - *Health Canadá*

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial

ISP - *Instituto de Salud Pública de Chile*

NF - *National Formulary (USA)*

RDC - Resolução de Diretoria Colegiada

Rf - fator de retenção

USP - *United States Phamacopeia*

USPTO - *United State Patent and Trademark Office*

UV – Ultra-Violeta

WIPO - *World Intellectual Property Organization*

Sumário

1 IDENTIFICAÇÃO	9
1.1 Nomenclatura botânica.....	9
1.2 Sinonímia botânica	9
1.3 Família.....	9
1.4 Foto da planta.....	10
1.5 Nomenclatura popular	10
1.6 Distribuição geográfica.....	11
1.7 Outras espécies correlatas do gênero, nativas ou exóticas adaptadas	11
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS	11
2.1 Parte utilizada/ Órgão vegetal	11
2.2 Descrição macroscópica da parte da planta utilizada	12
2.3 Descrição microscópica da parte da planta utilizada	12
2.4 Informações sobre possíveis espécies vegetais similares que possam ser utilizadas como adulterantes.....	13
3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE.....	15
3.1 Espécie vegetal/ Droga vegetal.....	15
3.1.1 Caracteres organolépticos.....	15
3.1.2 Requisitos de pureza	15
3.1.3 Granulometria	15
3.1.4 Prospecção fitoquímica	15
3.1.5 Testes físico-químicos	15
3.1.6 Testes de identificação	16
3.1.7 Testes de quantificação	16
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade	16
3.2 Derivado vegetal.....	16
3.2.1 Descrição.....	16
3.2.2 Método de obtenção.....	16
3.2.3 Caracteres organolépticos.....	16
3.2.4 Requisitos de pureza	17
3.2.5 Testes físico-químicos	17
3.2.6 Prospecção fitoquímica	19
3.2.7 Testes de identificação	19

3.2.8 Testes de quantificação.....	19
3.3 Produto final	25
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
4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	26
4.1 Usos populares e/ou tradicionais	26
4.2 Presença na notificação de drogas vegetais.....	27
4.3 Estudos não-clínicos	28
4.3.1 Estudos toxicológicos	28
4.3.2 Estudos farmacológicos.....	29
4.4 Estudos clínicos.....	37
4.4.1 Fase I	37
4.4.2 Fase II	37
4.4.3 Fase III	37
4.4.4 Fase IV	37
4.4.5 Estudos observacionais	38
4.5 Resumo das ações e indicações por derivado de droga estudado	38
4.5.1 Vias de Administração.....	38
4.5.2 Dose Diária.....	38
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)	38
4.5.4 Período de Utilização.....	38
4.5.5 Contra Indicações	38
4.5.6 Grupos de Risco	38
4.5.7 Precauções de Uso.....	39
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados	39
4.5.9 Interações Medicamentosas	39
4.5.10 Informações de Superdosagem	39
5 INFORMAÇÕES GERAIS.....	39
5.1 Formas farmacêuticas/formulações descritas na literatura.....	39

5.2 Produtos registrados na ANVISA e outras agências reguladoras	39
5.3 Embalagem e armazenamento.....	39
5.4 Rotulagem	39
5.5 Monografias em compêndios oficiais e não oficiais	40
5.6 Patentes solicitadas para a espécie vegetal.....	40
5.7 Diversos.....	41

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 Nomenclatura botânica

Tagetes minuta L. (1-3)

1.2 Sinonímia botânica

Tagetes bonariensis Pers., *Tagetes glandulifera* Schrank, *Tagetes glandulosa* Link, *Tagetes porophyllum* Vell., *Tagetes riojana* M. Ferraro (2).

1.3 Família

Asteraceae (Compositae) (2, 3). A hierarquia taxonômica da família está representada no quadro 1.

Níveis	Hierarquia taxonômica
Classe	<i>Equisetopsida</i> C. Agardh
Subclasse	<i>Magnoliidae</i> Novák ex Takht
Superordem	<i>Asteranae</i> Takht
Ordem	<i>Asterales</i> Link
Família	<i>Asteraceae</i> Bercht. & J. Presl

Quadro 1 - Hierarquia taxonômica da família Asteraceae. Fonte: (2)

1.4 Foto da planta



Figura 1 – *Tagetes minuta* L. (A) planta inteira, (B) e (C) flores, (D) folha e (E) fruto maduro (Fonte: (A) - http://www.zimbabweflora.co.zw/speciesdata/image-display.php?species_id=160780&image_id=2; (B) - http://dbiodbs.units.it/carso/chiavi_pub28?usr=admin&n=1149&specie=3109; (C) - http://en.wikipedia.org/wiki/Tagetes_minuta#mediaviewer/File:Tagetes_minuta_flower.jpg; (D) - http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tagetes_minuta_leaf.jpg; (E) - http://plants.usda.gov/java/largeImage?imageID=tami3_001_ahp.tif)

1.5 Nomenclatura popular

Cravo-de-defunto (4-8), cravo-bravo (4, 7, 9), coari-bravo (4, 5, 7-9), estrondo (5, 7, 8), rabo-de-foguete (5, 7, 8, 10), vara-de-rojão (4, 5, 7, 8), cravo-do-mato, voadeira, cravo-de-urubu, coará, erva-fedorenta, alfinete-do-mato, rosa-de-lobo, rabo-de-rojão (4), coari (4, 7, 8), cravo-de-viúva (9), cravina-de-túnis, cravinho-da-índia, cravo-anão, cravo-francês (11), picão-do-reino (12, 13), chinchillo (8, 14), chinchilho (5, 7, 13, 15), chinchilia (5, 7), chinchilla (16-20), cravo-de-urubu (5, 7, 8), cravinho-de-defunto (21), cravinho, cravo-de-defunto-do-mato (10).

Em espanhol é conhecida como suico (16, 17, 19, 22-24), cravo-do-defunto (24) (Argentina), suiquillo, chinchila, manzanilla-silvestre, floramar, quinchique (Chile), zuico, huacataya (25), kaane guasu (26) (Bolívia), huacatay (25, 27) (Guatemala, Peru), chil-chil (25) (quechua), chilca, anisillo (28) (Espanha) e em inglês denominada de marigold (25, 29-31), wild marigold (32-39), stink roger, mexican marigold (32, 40-43), stink weed, tall khaki weed, ambrozijana (32). Sad barga (44), gaimda (45) (Paquistão), mukazimurofa, rwasesa (46), mokazi murofa(47) (Uganda), mübangi (48) (Quênia), mbangi (49) (Tanzania), kakhi bush (36, 41), kakiebos (36) (África do Sul), stinking rogar (50) (Índia).

1.6 Distribuição geográfica

É uma espécie naturalizada e não endêmica do país. Sua distribuição geográfica no Brasil abrange as regiões Norte (Pará), Nordeste (Bahia, Pernambuco), Centro-Oeste (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo) e Sul (Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina) (1).

A espécie é nativa de regiões montanhosas e florestas temperadas da América do Sul (8, 14, 16, 18, 23, 24, 30, 32-38, 43, 51-62), introduzida no Brasil há muitos anos onde se aclimatou muito bem, tornando-se subespontâneas no país (7, 8), e atualmente encontra-se difundida em todo o mundo: América Central (33), América do Norte (7, 36), inclusive no Havaí (51), Europa (32, 51, 52, 55, 62), Austrália (32, 33, 51, 54, 55), Nova Zelândia (55), Ásia, Índia, Rússia (32, 51, 55) e África (32, 33, 41, 43, 54, 55, 63), incluindo a ilha de Madagascar (51, 58).

1.7 Outras espécies correlatas do gênero, nativas ou exóticas adaptadas

Através da estratégia de busca utilizada para *Tagetes minuta*, trabalhos publicados com outras espécies do gênero foram encontrados nas diferentes áreas do conhecimento, destacando-se as espécies *T. pusilla*, *T. lucida*, *T. filifolia*, *T. tenuifolia* (sin. *T. erecta*), *T. nelsonii*, *T. micrantha*, *T. maxima*, *T. mendocina*, *T. stenophylla*, *T. argentina* e *T. verticillata* com publicações nas áreas de etnofarmacologia, farmacologia pré-clínica e/ou fitoquímica.

Uma revisão para o gênero, publicada em 1997, foi feita por Vasudevan e colaboradores (31).

2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 Parte utilizada/ Órgão vegetal

Os trabalhos relatam a utilização das partes aéreas, quer estejam floridas ou não (Tabela 1, Quadro 4 e 5).

2.2 Descrição macroscópica da parte da planta utilizada

Tagetes minuta é uma erva anual, ramificada ereta medindo 1 a 2 m de altura, com folhas talosas, opostas, verdes, levemente brilhantes, com 7 a 15 cm de comprimento, pinadamente divididas em 4 a 6 pares de pinas. Os segmentos foliares são lanceolados com margens finamente serreadas. A face abaxial das folhas tem muitas glândulas pequenas, pontuadas e multicelulares, com exsudato de aroma parecido com alcaçuz quando rompidas. As glândulas são encontradas também nos caules e brácteas involucrais (34, 56).

Os capítulos são envolvidos por 4 a 5 brácteas involucrais fundidas. Em cada capítulo há tipicamente 3 a 5 flores do raio amarelo-alaranjadas, e 10 a 15 flores do disco amarelo-alaranjadas. Os capítulos são pequenos, com 10 a 15 mm de comprimento, e 10 a 20 mm de diâmetro incluindo as flores do raio. Os capítulos estão dispostos em uma panícula congesta com 20 a 80 capítulos. Os aquênios marrom-escuros têm 10 a 12 mm de comprimento, com um *papus* (= papilho) com 1 a 4 escamas delgadas e 0 a 2 arestas retrosamente serrilhadas medindo 1 a 3 mm de comprimento (34, 56), frutos do tipo cipsela (10).



Figura 2 - *Tagetes minuta*, (A) habito, (B) capítulo, (C) face abaxial da folha, (D) flor do raio, (E) flor do disco, (F) capítulo. Barra: (A) 1 cm (B-E) 1 mm. Fonte: (10, 28).

2.3 Descrição microscópica da parte da planta utilizada

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

2.4 Informações sobre possíveis espécies vegetais similares que possam ser utilizadas como adulterantes

Características morfológicas das partes aéreas de outras espécies do gênero, inclusive de *T. minuta*, são descritas por Marotti e colaboradores (2010) (Quadro 2) (33).

Quadro 2 – Características morfológicas de espécies de *Tagetes*.

Nome botânico (nome popular)	Planta					Flor			Folha		
	Hábito	Tamanho (cm)	Flores (% p/p)	Brotos (% p/p)	Raízes (% p/p)	Forma	Tamanho	Cor	Forma	Tamanho	Cor
<i>T. erecta</i> L. (African marigold)	Ereta, ramificada	60-70	28,6	65,0	6,4	Capítulo duplo	Grande	Amarelo/laranja	Pinadas	Médio	Verde escuro
<i>T. filifolia</i> Lag. (Irish lace marigold)	Espessa, globosa, ramificada	15-20	0	83,4	16,6	-	-	-	Pinadas	Muito pequena	Verde escuro
<i>T. lucida</i> Cav. (Mexican marigold)	Ereta, não muito ramificada	20-30	1,0	94,5	4,5	Simples, corimbo	Pequeno	Amarelo	Lanceolada	Pequena	Verde brilhante médio
<i>T. minuta</i> L. (Wild marigold)	Ereta, ramificada	100-140	0,7	61,2	38,1	Simples, cacho	Pequeno	Amarelo pálido	Pinadas	Pequena	Verde lustroso
<i>T. patula</i> L. (Frech marigold)	Espessa, muito ramificada	30-40	19,1	76,8	4,1	Capítulo duplo	Médio	Amarelo/laranja	Pinadas	Médio	Verde escuro
<i>T. tenuifolia</i> Cav. (signet marigold)	Espessa, globosa, muito ramificada	15-20	20,2	78,0	1,8	Capítulo simples	Pequeno	Amarelo/marrom	Pinadas	Muito pequena	Verde

Fonte: (33).

3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 Espécie vegetal/ Droga vegetal

3.1.1 Caracteres organolépticos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.6 Cinzas

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.3 Granulometria

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.4 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.7 Testes de quantificação

O único trabalho encontrado com o relato do estudo da droga vegetal foi o de Katerere e colaboradores (2012), no qual realizaram a determinação de fenólicos totais (216,84 mg EAG/100 g) da espécie coletada na África do Sul (64).

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

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2 Derivado vegetal

3.2.1 Descrição

A maioria dos trabalhos encontrados se refere a óleo essencial (Tabela 1, Quadro 4 e 5), no entanto, também são relatados estudos com o extrato aquoso, metanólico, etanólico, acetato de etila e suas frações (Quadro 5).

O óleo essencial da espécie é relatado pela literatura, sendo obtido tanto das folhas, flores e caules, ora com os órgãos reunidos, ora obtidos separadamente de cada parte da planta, quer seja antes ou durante floração, quer seja da planta fresca ou seca (Tabela 1, Quadro 4).

3.2.2 Método de obtenção

As formas de extração do óleo essencial de *T. minuta* encontradas na literatura na maioria das vezes se dá por hidrodestilação ou por destilação à vapor (arraste à vapor) (Tabela 1 e Quadro 4).

3.2.3 Caracteres organolépticos

O óleo essencial obtido das partes aéreas floridas tem um odor característico descrito como doce-azedo, frutado, floral, frutado, semelhante à sálvia, mel, com notas ligeiramente de eucalipto e frutas podres (29).

Babu e Kaul (2007) descreveram as características organolépticas do óleo essencial obtido das partes aéreas floridas advindas do cultivo da espécie na Índia, a partir da destilação a temperatura e pressão normal e sob diferentes pressões reduzidas (150, 200 e 225 mmHg), no qual percebeu-se coloração variando entre amarelo, levemente amarelado e amarelo-avermelhado e com diferentes notas florais no seu odor (37). Outros trabalhos também registram a coloração do óleo variando entre amarelo, amarelo-pálido e amarelo forte (5, 16, 34, 54, 63, 65, 66).

3.2.4 Requisitos de pureza

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

Os testes físico-químicos descritos na literatura para o óleo essencial da espécie estão apresentados na tabela 1 a seguir.

Tabela 1 – Características físico-químicas relatadas na literatura para o óleo essencial de *Tagetes minuta*.

Local de coleta/colheita	Parte da planta	Material vegetal (fresco ou seco)	Método de extração (tempo de extração)	Densidade (g/mL)	Poder rotatório	Índice de refração	Índice de ésteres	Índice de acidez	Referência
Argentina	Partes aéreas	Fresco	Hidrodestilação (3h)	0,88	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	(67)
Santana do Livramento (SL) - Rio Grande do Sul; Florianópolis (FL) - Santa Catarina, Brasil	Partes aéreas	Fresco	Hidrodestilação (7h)	0,91-0,92 (SL); 0,90 (FL)	-13,6 a -34,5 (SL); -12,9 (FL)	1,4650- 1,4975 (SL); 1,5432 (FL)	N.D.	N.D.	(5)
Austrália	Folhas e flores	N.D.	N.D.	0,88	N.D.	1,4895	N.D.	N.D.	(54)
Arábia Saudita	Partes aéreas floridas	Fresco	Hidrodestilação (8h)	0,6888	N.D.	1,401	N.D.	N.D.	(16)
Índia	Flores	Fresco	Arraste a vapor (N.D.)	0,9175	+5,2 °	1,4970	N.D.	N.D.	(68)
Índia	Folhas e Flores	Fresco	Arraste a vapor (N.D.)	0,8405-0,8457	+2° a +1°	1,4890- 1,4905	18,0 a 18,7	N.D.	(34)
Índia	Partes aéreas floridas	Seco	Hidrodestilação (1-4,5h, a depender da pressão testada)	0,8532-0,8741	+4°07'10" a +5°43'06"	1,4960- 1,5050	16,5439- 40,30	0,0- 0,3523	(37)

N.D. – Não descrito; g – grama; mL – mililitro.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.7 Testes de identificação

Flavonoides foram identificados através de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) a partir do extrato metanólico das folhas secas de *T. minuta* (Quadro 3) (19).

Substância	R _f	UV	NH ₃	N.A.
Quercetagetina	22/00	Escuro	Escuro	Laranja
Quercetagetina-3-arabinosil-galactosídeo	05/06	Escuro	Marrom escuro	Vermelho/laranja
Quercetagetina-3-arabinosil-galactosídeo	18/12	Escuro	Amarelo escuro	Vermelho/laranja
Quercetagetina-7-glucosídeo	05/03	Escuro	Marrom escuro	Vermelho/laranja
Patuletina	63/04	Amarelo escuro	Amarelo escuro	Laranja
Patuletina-7-glucosídeo	25/11	Amarelo escuro	Amarelo	Laranja
Isorhamnetina	70/02	Amarelo escuro	Amarelo escuro	Amarelo

R_f – fator de retenção; UV – ultravioleta; NH₃ – vapores de amônia; N.A. – nitrato de alumínio.

**Quadro 3 – Identificação por CCD de flavonoides no extrato metanólico das folhas de *T. minuta*.
Fonte: (19)**

Os flavonoides quercetagetina (62, 69), quercetagetina 3-arabino-galactosídeo, patuletina, patuletina 7-glucosídeo, quercetina e quercetina 5-glicosídeo também foram identificados em folhas e flores da espécie (62).

3.2.8 Testes de quantificação

Do extrato aquoso das folhas, Ranilla e colaboradores (2010) identificaram um alto conteúdo de ácido hidroxicinâmico e derivados de quercetina (32 ± 2 e 10 ± 1 mg/g de peso seco expresso em ácido clorogênico e aglicona quercetina, respectivamente), além do elevado teor de compostos fenólicos (67 ± 7 mg EAG/g de peso seco da amostra) (27).

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

Um dos primeiros estudos da composição do óleo essencial da espécie foi publicado por Jones e Smith na década de 1920, sendo identificada a presença dos monoterpenos tagetona e ocimeno (60, 70). Estudos fitoquímicos diferenciando o óleo essencial de espécies de *Tagetes* tem sido registrado em 1984-85 (31).

A composição química do óleo essencial tem sido relatada para a espécie em diferentes partes do mundo e a partir dessas análises percebe-se que a sua composição é variada

dependendo do local da colheita/coleta, estágio de desenvolvimento do vegetal, partes da planta e quimiotipos (31, 71) (Quadro 4).

O óleo essencial de *T. minuta* é constituído predominantemente de monoterpenos oxigenados (72). O óleo das folhas em período anterior a floração contem principalmente dihidrotagetona, enquanto o óleo de folhas em período de floração é igual ao óleo das flores, rico em β -ocimeno, tagetenona (18, 55, 73-75) e ocimenona (35).

Diferentemente de outros trabalhos, López e colaboradores relataram a presença de dihidrotagetona em quantidades traços apenas, tanto no óleo obtido das flores e frutos, como das folhas jovens e folhas senescentes (51).

Segundo os experimentos de Singh e colaboradores (2006) as partes aéreas da espécie devem ser colhidas no estágio de pós-floração para a realização de rendimento de óleo essencial máximo e seus principais constituintes químicos de interesse (74).

A seguir seguem os monoterpenos não oxigenados e oxigenados, sesquiterpenos e outros componentes identificados no óleo essencial de *T. minuta* descritos na literatura.

Monoterpenos não-oxigenados: α -pineno (57, 58, 63, 76-78), β -pineno (18, 51, 58, 77-79), D-limoneno (18, 51, 78-80), limoneno (18, 36-38, 51, 53, 56-58, 63, 66, 72, 74, 76, 77, 79, 81-86), *E*-ocimeno (16, 67, 84), β -ocimeno (5, 16, 18, 53, 79, 87-89), α -ocimeno (5), p-ocimeno (90), *cis*-ocimeno (35, 83, 87), (*Z*)-ocimeno, (*E*)-ocimeno (51), *o*-ocimeno (56), *cis*- β -ocimeno (72, 76, 85, 91, 92), *trans*-ocimeno (76, 77), *trans*- β -ocimeno (72, 91, 93), (*Z*)- β -ocimeno (94), (*Z*)- β -ocimeno (36-38, 56, 58, 68, 74, 78, 84, 86, 95-97), (*E*)- β -ocimeno (56, 58, 78, 95), β -felandreno (18, 63, 78), α -felandreno (56, 63, 72, 78), mentofurano (91), sabineno (34, 56-58, 63, 72, 76, 78, 91), hidrato de *trans*-sabineno (63, 93), α -terpinoleno (5, 57, 76, 91, 98), isoterpinoleno (56), terpinoleno (58, 63, 77), α -terpineno (63, 78), γ -terpineno (56, 58, 63, 77, 78), mirceno (29, 56, 58, 63, 78, 91), p-cimeno (51, 58, 63, 72, 82), neo-alloocimeno (63), *allo*-ocimeno (29, 58, 72, 78, 91), canfeno (58, 63).

Monoterpenos oxigenados: dihidrotagetona (5, 30, 35-38, 51, 53, 56-58, 67, 68, 72, 74, 77-79, 81-84, 86-88, 91-96, 99, 100), (*E*)-tagetona (5, 29, 36-38, 51, 56-58, 66, 67, 76, 78, 79, 82, 88, 96, 98), (*Z*)-tagetona (5, 16, 29, 36-38, 51, 56-58, 66, 68, 76, 78, 81, 82, 84, 86, 88, 94-97), *cis*-tagetona (35, 72, 77, 87, 91-93), *trans*-tagetona (35, 63, 72, 77, 91-93), (*Z*)-ocimenona (29, 36-38, 51, 57, 67, 68, 76, 81, 82, 84, 86, 88, 94, 95, 98), (*E*)-ocimenona (29, 36-38, 51, 67, 68, 76, 81, 82, 84, 86, 88, 94, 95, 98), *cis*-ocimenona (35, 63, 72, 77, 83), *trans*-ocimenona (35, 63, 72, 77), (*Z*) e (*E*)epoxi-ocimeno (16), *cis*-epoxiocimeno (57, 76, 91), *trans*-epoxiocimeno (91), *cis*-tagetenona (85, 91), *trans*-tagetenona (91), (*Z*)-tagetenona, (*E*)-tagetenona (56, 58, 78, 96, 97), dihidrotagetenona (85), verbenona (16, 56-58, 76, 91, 93), carvona (16, 34, 51, 77, 91),

dihidrocarvona (77), *cis*-dihidrocarvona (84), timol (34, 51), carvacrol (76), β -tujona (58, 91), α -tujona (63, 77), piperitona (34, 57, 63, 91, 98), óxido de piperitona (5, 57, 76), isopiperitenona (5, 51, 78, 87), piperitenona (5, 16, 51, 57, 58, 76, 87, 91, 100), óxido de piperitenona (76), p-cimen-8-ol (5, 57, 76, 91), canfora (76, 93), borneol (51, 56, 63, 76, 77), p-menta-1,5-dien-8-ol (51), *nopinone* (51), α -terpineol (63, 76, 81, 84, 93), $\hat{\text{I}}\pm$ -terpineol (94), terpinen-4-ol (29, 63, 91, 93), mentona (63), *trans*-p-ment-2-en-1-ol (63), linalol (29, 38, 56, 58, 63, 76, 77, 93), β -linalol (16), óxido de linalol (58), óxido de *trans*-linalol (63, 93), óxido de *cis*-Linalol (63, 93), epoxilinalol (16), dihidrolinalol (5), propionato de linalol (57, 76), dióxido de limoneno (16), óxido de limoneno (77), acetato de linalol (63, 95), *trans*-anetol (83, 91, 93), *cis*-anetol (93), pulegona (93), neral (76), acetato de bornila (58, 63), acetato de isobornila (58, 76), acetato de geranila (76), acetato de nopil (76), 1,8-cineol (56, 63), eugenol (56), metileugenol (91), carveol (77), geraniol (95), 3,7-dimetiloct-1-en-6-ona, 3,7-dimetil-5-hidroxiocet-1-en-6-ona, 3,7-dimetiloct-1,7-dien-6-ona (68), Elsholtzia cetona (63, 93), verbenol (63).

Sesquiterpenos: (*E-E*)- α -farneseno (51), *trans*- α -farneseno (91), (*Z*)- β -farneseno (76), espatulenol (51, 56, 57, 63, 72, 76, 77, 84, 93), nerolidol (58), *cis*-nerolidol (76), cariofileno (34, 93), β -cariofileno (57, 58, 63, 76, 78, 91, 100), óxido de cariofileno (5, 57, 58, 63, 72, 76, 93), *trans*-cariofileno (76), germacreno-D (58, 63, 72, 76, 90, 91), germacreno-B (93), β -longipineno (56, 91), acetato de *trans*-pinocarveol (91), (*E*)-*pinocravyl acetato* (56), α -gurjuneno (63, 72, 93), β -gurjuneno (93), humuleno (38), α -humuleno (58, 63, 72, 76, 93), α -copaeno (58, 77), β -copaen-4 α -ol (56), ledol (63, 93), globulol (63, 93), viridiflorol (63, 93), γ -muroleno (93), α -muroleno (58), aromadendreno (58, 91, 93), *allo*-aromadendreno (58), longifoleno (63, 93), β -calacoreno (58), β -bisaboleno (58, 63), α -cadineno, γ -cadineno (58, 91), δ -cadineno (63), α -cubebeno (91), 4-epi-cubebol (58), *elemene* (34), δ -*elemene* (58), γ -elemeno (77), β -*elemene* (63), biciclogermacreno (58, 72, 76, 78, 91, 100), *AR-turmerone* (100), *calarene* (91), guaiol (91), *cis-trans*-farnesol (63).

Outros componentes: ciclohexeno (16), ciclohexeno,2-etenil-1,3,3-trimetil (16), tridecano (93), pentadecano (76, 93), hexadecano (76, 93), heptadecano (57, 76), octadecano (57), nonadecano (57, 76), heneicosano (57, 76), docosano (57, 76), tricosano (57, 76), neofitadieno (57, 91), n-tetradecano (76), octanal (29, 34), nonanal (58), decanal (29, 78), hexanal (29), 2-hexenal (63), (*E*)-2-hexenal (78), etil 2-metilbutirato (78), 2-nonanona (58), α -piridona (91), fenilacetaldeido (91), 1-octanol (63), β -ionone, acetato de hexila, acetado de 3-Hexenil, acetato de pentila (63), 2,6-dimetil-[*E,Z*]-2,4,6-octatrieno, 2-isobutil-norbornano, 2-pinen-4-ona, 2-etilideno-6-metil-3,5-heptadienal (80), butenona, butanona, etil-2-metilpropanoato, etil 2-metilbutanoato, metil 2-metilbutanoato, etil 3-metilbutanoato, oct-1-en-

3-ona, acetato de octila (29), cis-miroxido (72), crotonitrila, mentofurano, 2-fenil-1,3-dioxolano, anisol (91), 3,9-epoxi-p-menta-1,8 (10)-dieno (100), *filifolone*, *crisantenone* (91), 1-metil-4-isopropenilbenzeno (57), *α -pinano oxide* (72), 5-isobutil-3-metil-2-furancarbaldeido (101), 1-metil-4(1-metiletenil, 3-buteno-1,2-diol,1-(2-furil)-2,3-dimetil, 3-oxatriciclo-(4.1.1.0^{2,4})octano,2,7,7-trimetil, 1-acetoxi-p-ment-3-ona, 1,5-heptadien-4-ona,3,3,6-trimetil, 4,4-dimetil-2-ciclopenten-1-ona, 5-octin-4-ona,2,7-dimetil, 1,4-pentadieno,2,3,3,3-trimetil, 2,6-dimetil-3,5,7-octatriene-2-ol, E, 2-pinen-4-ona, propanol,3-ciclohexilidene-2-metil-, 2-isopropil-5-metil-6-oxabi-ciclo(3.1..0)hexano-1-carboxaldeido, 2-ciclohexen-1-ona,3-metil-6-(1-metiletenil)-,(+), 3-methoxi-2,5,6-trimetilfenol, 6-Z-2,5,5,10-tetrametil-undeca-2,6,0-trien-8-ona, limonen-6-ol,pivalate, propanedinitrile, diciclohexil, 9-octadecenamida(Z) e 1-acetoxi-p-ment-3-one (16), 2,3,5-trimetilfurano, linalil acetato, carvenona, 2-butanona, biciclo(2.2.1)heptano, 3-metil-2-(2-metil-2-butenil)-furano, 2,3,4,6-tetrametilfenol, 2-ciclohexen-1-ona (87), artemisia cetona, crisantenona, mircenona, *santalone* (51).

Vazquez e colaboradores (2011) identificaram pela microextração em fase sólida combinado a *headspace*, substâncias voláteis nos diferentes órgãos da planta que não foram identificados no óleo essencial de *T. minuta*, tais como eugenol, δ -elemeno, α -copaeno, α -cariofileno, α -amorfeno (flor, folha e caule), espatulenol (flor, folha), β -elemeno, β -cadineno e α -cadinol (caule) (91).

Substâncias em maior concentração no óleo essencial ($\geq 20,0\%$)	Parte da planta	Material vegetal (fresco ou seco)	Método de extração (tempo)	Referência
(<i>E</i>)-ocimenona (44,13%), (<i>E</i>)-ocimeno (β -ocimeno) (25,97%)	N.D.	Fresco	Hidrodestilação (N.D.)	(67, 102)
<i>cis</i> -ocimeno (51,32%)	Partes aéreas	Fresco	Hidrodestilação (3h)	(103)
<i>cis</i> -ocimeno (28,5%)	Partes aéreas floridas	Fresco	Hidrodestilação (2h)	(87)
<i>trans</i> -tagetona (32,3%) e <i>cis</i> -tagetona (20,9%)	Partes aéreas floridas	Fresco	Hidrodestilação (3h)	(91)
Dihidrotagetona (54, 21%)	Folhas e caules	Seco (40°C/72h)	Arraste a vapor (2h)	(104)
Flores: β -ocimeno (39,6-45,4%), tagetona (25,0-32,9%); Folhas da planta antes da floração: dihidrotagetona (42,9%); Folhas da planta durante a floração: dihidrotagetona (30,3%)	Folhas da planta antes da floração / folhas da planta durante a floração / flores	Seco (natural)	Arraste a vapor (N.D.)	(18)
Folhas jovens (verdes): (<i>E</i>)-ocimenona (22,4%) Folhas maduras (senescentes): (<i>E</i>)-ocimenona (48,1%) Flores e frutos: espatulenol (60,8%)	Folhas jovens (verdes)/ Folhas maduras (senescentes)/Flores e frutos	Seco (N.D.)	Hidrodestilação (45 min)	(51)
<i>p</i> -ocimeno (35,13-53,47%)	Partes aéreas floridas	Seco (N.D.)	Hidrodestilação (N.D.)	(90)*
(<i>Z</i>)- β -ocimeno (~30%), dihidrotagetona (25-28%)	Partes aéreas floridas	N.D.	hidrodestilação	(29)
(<i>Z</i>)- β -ocimeno (23,84-73,81%)	Partes aéreas floridas	Seco (N.D.)	Hidrodestilação (1-4,5h, a depender da pressão testada)	(37)
<i>cis</i> - β -ocimene (0,8-50,9%), dihidrotagetona (3,0-54,1%), <i>cis</i> -tagetona (6,9-23,0%)	Partes aéreas antes da floração	Seco (N.D.)	Hidrodestilação (3h)	(63)
dihidrotagetona (11,3-75,6%), (<i>Z</i>)-tagetona (1,9-53,49%)	Partes aéreas	Fresco	Hidrodestilação (7h)	(5)
(<i>E</i>)-ocimenona (~50%)	Partes aéreas	Fresco	Hidrodestilação (40 min)	(38)
dihidrotagetona (54,10%)	Partes aéreas	Seco (40 °C/72h)	Arraste a vapor (N.D.)	(53)
(<i>Z</i>)- β -ocimeno (28,49%), dihidrotagetona (30,30%),	Partes aéreas floridas	Seco (N.D.)	Hidrodestilação (3h)	(78)
<i>cis</i> -tagetona (62,4%)	Partes aéreas floridas	Fresco	Hidrodestilação (2h)	(72)
dihidrotagetona (2,2-43,3%), (<i>Z</i>)- β -ocimeno (20,7-41,4%),(<i>Z</i>)-tagetona (0,3-31,4%), (<i>Z</i>)-tagetona (1,0-21,0%)	Partes aéreas	Fresco	N.D.	(105)*
dihidrotagetona (30,30%), (<i>Z</i>)- β -ocimeno (23,6%)	Folhas e flores	Seco (natural)	Hidrodestilação (3h)	(66)
dihidrotagetona (21,4%), α -terpineol (20,8%)	Partes aéreas floridas	Seco (natural)	Hidrodestilação (N.D.)	(84)*
(<i>Z</i>)- β -ocimene (38,77%)	Flores	Fresco	Arraste a vapor (N.D.)	(68)
<i>trans</i> -cariofileno (~20,0%)	Partes aéreas floridas	Seco (natural)	Microextração em fase sólida em <i>Headspace</i> assistida por ultrassom	(76)
Folhas e flores: dihidrotagetona (0,0-62,89%), (<i>E</i>)- β -ocimeno (0,0-33,72%), (<i>Z</i>)- β -ocimeno (6,65-26,43%), α -felandreno (0,24-28,93%). Folhas: dihidrotagetona (0,0-65,81%), α -felandreno (0,0-30,95%), (<i>E</i>)-tagetona (0,75-30,67). Flores: (<i>E</i>)- β -ocimeno (0,0-63,04%), (<i>Z</i>)- β -ocimeno (13,03-38,09%).	Folhas e flores	Fresco	Hidrodestilação (2h)	(56)

Trans-tagetona (23,81-40,21%) e cis-tagetona (13,85-26,16%)	Folhas	Seco (natural)	Arraste a vapor (3h)	(93)
Ocimeno (11,8-45,0%), dihidrotagetona (7,6-34,1%), tagetonas (<i>E</i> e <i>Z</i>) (10,3-28,53%), ocimenona (<i>E</i> e <i>Z</i>) (17,2-28,3%)	Folhas e flores	Fresco	Arraste a vapor (N.D.)	(34)
Flores: <i>cis</i> -ocimeno (21,05-36,52%), <i>trans</i> -ocimenona (28,48-35,99%) Caulo: dihidrotagetona (18,8-36,01%), <i>trans</i> -tagetona (18,01-27,39%) Folha: dihidrotagetona (24,19-39,11%), <i>trans</i> -tagetona (28,82-34,49%)	Flores, caules e folhas	Fresco	Hidrodestilação (4h)	(35)
Flores amarelas: α -muroleno (25,3%-38,9%) Flores laranjas: α -muroleno (24,1-36,5%) Flores laranjas a violeta: <i>p</i> -cimeno (2,3-23,1%), (<i>Z</i>)-tagetenona (0,4-26,65%), (<i>E</i>)-tagetenona (4,3-31,28%) Botões florais: (<i>Z</i>)-tagetenona (26,7%), (<i>E</i>)-tagetenona (36,6%)	Folhas e flores	N.D.	Arraste a vapor (N.D.)	(58)
(<i>Z</i>)- β -ocimeno (27,9-56,0%), (<i>E</i>)-ocimenona (7,4-37,2%), (<i>Z</i>)-tagetona (1,4-24,9%) e dihidrotagetona (0,0-23,4%)	Folhas e flores	Seco (natural)	Hidrodestilação (3h)	(36)
<i>cis</i> -ocimeno (51,32%)	Partes aéreas	Fresco	Hidrodestilação (3h)	(77)
Folha: dihidrotagetona (61,1%) Flor: (<i>Z</i>)- β -ocimene (47,9%), (<i>Z</i>)-tagetenona (19,6%).	Folhas e flores	N.D.	N.D.	(73)*
(<i>E</i>)-ocimenone (34,8%)	Folhas	N.D.	Hidrodestilação (N.D.)	(86)*
(<i>Z</i>)- β -ocimene (31,8%) e (<i>Z</i>)-tagetone (46,0%)	Flores	N.D.	N.D.	(97)*

N.D. – não descrito; * Informações obtidas apenas pelo *abstract* que se encontrava disponível; h - horas

Quadro 4 – Substâncias relatadas em maior concentração no óleo essencial de *Tagetes minuta*.

A partir do extrato metanólico obtido por maceração das folhas secas foram isoladas e identificadas as seguintes substâncias 5-metil-2,2',5'',2''',5''',2''''-quinquetiofeno (1), quercetin-3,6-dimetil ether (2), quercetin-3-metil ether (3), quercetina (4), axillarin-7-O- β -D-glucopiranosideo (5), quercetagetin-3,7-dimetoxi-6-O- β -D-glucopiranosideo (6), quercetagetin-7-metoxi-6-O- β -D-glucopiranosideo (7), quercetagetin-6-O- β -D-glucopiranosideo (8) e quercetagetin-6-O-(6-O-cafeoil- β -D-glucopiranosideo) (9) (106).

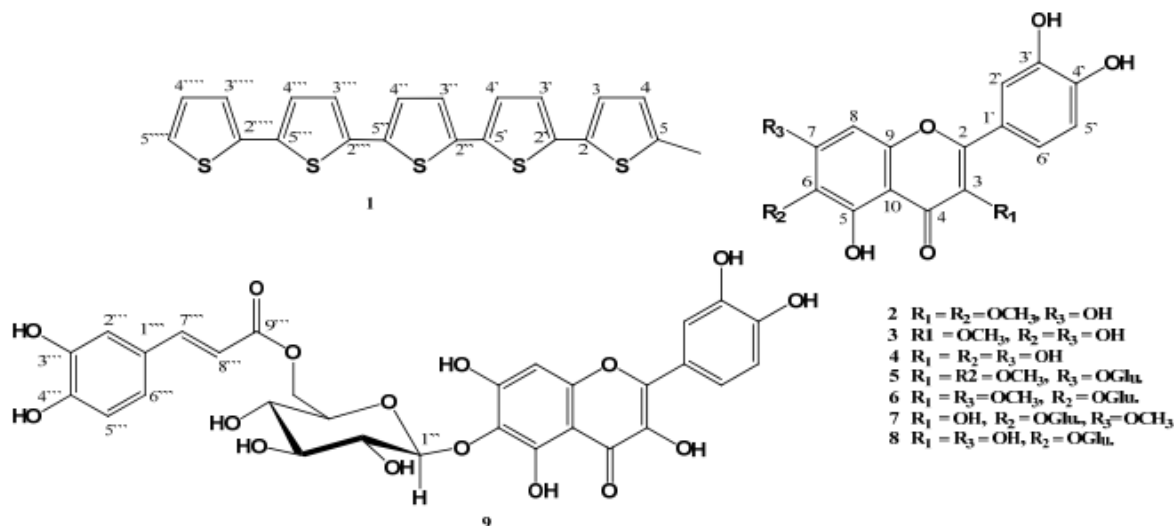


Figura 3 – Estruturas químicas isoladas do extrato metanólico das folhas de *Tagetes minuta*. Fonte: (106).

Do extrato hidroalcolico das folhas, flores e raízes verificou-se a presença de tiofenos apenas nas folhas (35,6%) e raízes (64,4%), sendo identificada a seguinte distribuição de tiofenos para a espécie, 67,9% de 5-(3-buten-1-ynil)-2,2-bitienil, 5,2% de 5-(4-hidroxi-1-butinil)-2,2-bitienil, 15,5% de 5-(4-acetoxi-1-butinil)-2,2-bitienil e 11,4% de 2,2':5,2'-tertienil (α -T) (33). Diferentemente de Perich e colaboradores (1995), que isolaram das flores os seguintes tiofenos, 5-(but-3-ene-1-ynyl)-2,2'-bitiofeno, 5-(but-3-ene-1-ynyl)-5'-metil-2,2'-bitiofeno, 2,2',5',2''-tertioene e 5-metil-2,2',5',2''-tertiofeno (107). Os tiofenos têm sido observados em *T. minuta* desde a década de 1960 (108).

Diversas piretrinas têm sido identificadas em *T. minuta*, inclusive no cultivo *in vitro* de calos (109).

3.3 Produto final

Dado não encontrado para *T. minuta* na literatura pesquisada, no entanto para *T. erecta* foi encontrado monografia do produto acabado obtido a partir do extrato das suas flores com alegação de uso na boa manutenção da saúde ocular devido ao poder antioxidante, disponível

na página eletrônica do órgão regulador do Canadá (*Health Canada* - HC) (<<http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/ndbpid/atReq.do?atid=marei&lang=eng>>) (110).

3.3.1 Forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.3 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.4 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.7 Testes de quantificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

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

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 Usos populares e/ou tradicionais

Os primeiros registros do uso medicinal de *T. minuta* são da década de 1800 (28, 34). Essa espécie tem sido utilizada no tratamento de doenças hepáticas (19, 26, 28, 34, 45, 64), resfriado (10, 28, 34), inflamações do trato respiratório (28), antimicrobiano (19, 22, 55, 111), espasmolítico (16, 19, 55, 111), dor reumática, hipotensivo (55), antifúngico (55), anti-

inflamatório (50, 55), constipação (64), diarreia (34, 64), doenças intestinais e estomacais (19, 50), problemas digestivos (16, 22, 26, 28), anti-helmíntico (4, 10, 16, 25, 111, 112), diurético (16, 19, 50, 111), doenças renais (26) e para doenças da pele (45, 48).

No Brasil a espécie é empregada na medicina caseira, onde é considerada excitante e diurética, sendo utilizada para reumatismo (4, 5, 10, 25), dispepsia, estimular o fluxo menstrual (4, 25), tratar bronquite e nervosismo (113), tratamento de doenças infeccionadas, mordidas e alergias a insetos (7), como digestivo, espasmolítico, diurético, antifúngico, anti-helmíntico, antisséptico, antitussígeno e para infecções do trato urinário (20). Também há registro de uso na forma de infusão como sedativo, antipirético, amenorreia e vermífugo (9), problemas estomacais, pneumonia (12). Suas flores cozidas ou a infusão da planta são utilizadas para resfriados e tosse, e suas raízes e sementes apresentam efeito laxativo (5).

No Paraguai, a infusão ou a decocção das partes aéreas floridas são utilizadas para combater gastrite e flatulência, enquanto na Bolívia o seu infuso é empregado como febrífugo, aperitivo, vermífugo, a decocção de suas folhas para uso externo como antisséptico de feridas e para uso interno como expectorante (25). Na Argentina, é utilizada como aromatizante, tônico, aperitivo e pesticida (22). No Paquistão, as folhas são utilizadas via externa com ações anti-inflamatória, bronco dilatadora, germicida, microbicida (44), além de servir como repelente para mosquito (45) e o óleo essencial, para tratamento de varíola, dor de ouvido, resfriado e febre (39). Em Uganda, a mastigação e inalação das folhas trata dor de cabeça e feridas (114), e as parteiras utilizam suas folhas para induzir o trabalho de parto (46). Ainda na África, o uso tópico da planta serve para candidíase oral e infecções fúngicas cutâneas (49), tratamento de calos, verrugas e hemorroidas (36), enquanto que o uso interno do chá é utilizado para tratar gastrite e indigestão, o óleo da planta empregado no tratamento de varíola, dor de ouvido gripes e febres (36) e o decocto é utilizado para dor de cabeça, articulação, dores e epilepsia (47). Na Croácia, seu óleo essencial é utilizado para problemas de pele, hemorroidas e veias varicosas e há a alegação de que seu odor desagradável pode causar náusea, dor de cabeça e dermatite de contato (32).

4.2 Presença na notificação de drogas vegetais

Dado não encontrado nas listas de notificação do órgão regulador do Brasil (Anvisa), RDC nº 10/2010 (115), Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (116) e na lista de notificação do Chile (*Instituto de Salud Pública de Chile* - ISP: Resolução nº 522/07 e 190/08).

4.3 Estudos não-clínicos

4.3.1 Estudos toxicológicos

4.3.1.1 Toxicidade aguda

O óleo essencial das folhas frescas da espécie, obtido por hidrodestilação durante 3 h, foi administrado via oral (125,0; 250,0, 375,0 e 500,0 µL/ Kg), diariamente por 14 dias, em 4 ratos *Wistar* pesando entre 200 a 230 mg, de ambos os sexos, para a avaliação da toxicidade aguda através dos parâmetros bioquímicos da função renal e hepática (sódio, potássio, cloretos, fósforo inorgânico, ureia, creatinina, total de bilirrubina, bilirrubina conjugada, albumina, globulina e proteína total), parâmetros hematológicos (leucócitos, eritrócitos, hemoglobinas, hematócritos, volume corpuscular médio, concentração hemoglobina corpuscular média, neutrófilos, monócitos, linfócitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, células LUC – células grandes não coradas), peso dos órgãos internos (fígado, rim e coração) e atividade enzimática (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase) (42). O óleo essencial, em certas doses testadas, apresentou ação levemente tóxica em alguns índices da função renal e hepática, parâmetros hematológicos e peso dos rins, o que sugere que o óleo essencial de *T. minuta* é seletivo nos tecidos a depender da dosagem (42).

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.4 Genotoxicidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Segundo Verhagen e Nyaga (1974), *T. minuta* tem um efeito irritante primário na pele intacta e pode causar dermatite de contato alérgica grave e prolongada, com sensibilização cruzada para outras plantas da família Asteraceae (43).

4.3.1.7 Irritação ocular

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.2 Estudos farmacológicos

4.3.2.1 Ensaios *in vitro*

O maior número de ensaios *in vitro* para a espécie se destaca na atividade antimicrobiana. Contudo, estudos da ação antiparasitária, antioxidante, inibição da tirosinase, citotóxica, antiviral, hiploglicêmica e hipotensiva também foram encontrados na estratégia de busca para *T. minuta* (Quadro 5).

Al-Musayeib e colaboradores (2014) testaram a atividade antimicrobiana, antimalárica, antileishmaniose e antioxidante de oito substâncias isoladas do extrato metanólico das folhas de *T. minuta* (Figura 3). Todas as substâncias isoladas apresentaram atividade antioxidante por meio do sequestro do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH), na faixa entre 91,6% a 68,3%. Nenhuma das substâncias testadas apresentou atividade antimicrobiana. Quercetagenin-6-O- β -D-glucopiranosídeo mostrou atividade antileishmaniose (IC₅₀ 31,0 μ g/ mL), enquanto quercetin-3-methyl ether mostrou moderada ação antimalárica (IC₅₀ 4,37 μ g/ mL) (106).

Parte da planta	Derivado vegetal	Padronização do derivado	Doses/ Posologia	Metodologia	Resultado	Referência
Atividade antimicrobiana						
Folhas	OE	N.D.	N.D.	Atividade contra <i>S. aureus</i> resistente (MRSA) e <i>C. albicans</i>	Apresentou alta atividade contra <i>S. aureus</i> (halo de inibição de 23 mm) e contra <i>C. albicans</i> (halo de inibição de 26 mm).	(86)*
N.D.	OE	N.D.	N.D.	Atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>E. coli</i> e <i>S. enteritidis</i> ; Atividade antimicótica contra <i>N. crassa</i> , <i>T. rubrum</i> e <i>T. mentagrophytes</i> .	N.D.	(117)*
N.D.	OE	Análise por CG-EM	N.D.	N.D.	Inibição de 95-100% da multiplicação de Gram (+) e (-). Experimentos de difusão em ágar com o OE inibiram a multiplicação fúngica a 100%.	(118)**
Partes aéreas floridas	OE	Análise por CG-EM.	N.D.	Atividade antibacteriana contra <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> e antifúngica contra <i>C. albicans</i>	Não mostrou nenhuma atividade contra os microorganismos testados.	(16)
Partes aéreas	OE	Análise por CG-EM.		Atividade contra bactérias gram-positivas: <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. faecalis</i> e gram-negativas: <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>S. typhi</i> .	Em geral, o OE foi mais ativo contra bactérias gram-positivas que gram-negativas.	(63)
Flores	OE	N.D.	N.D.	Atividade antibacteriana pelo método de microdiluição em poços contra <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> e <i>S. mutans</i> e antifúngica contra <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> e <i>C. glabrata</i> ; Efeitos em biofilme formados por <i>C. albicans</i> , <i>S. aureus</i> e <i>S. mutans</i> isolados e em associações em superfície de resina acrílica.	Atividade bacteriostática do OE foi encontrada em todas as cepas de <i>Staphylococcus</i> spp. e <i>S. mutans</i> . A CIM foi de 2% para 80% das cepas de <i>S. aureus</i> e para 70% das cepas de <i>S. epidermidis</i> . Para <i>S. mutans</i> , a concentração do OE a 4% inibiu 70% das cepas de <i>S. mutans</i> . Para as cepas de <i>Candida</i> spp. observou-se atividade fungistática, CIM de 0,39% para 100% das cepas de <i>C. albicans</i> . No entanto, 70% das cepas de <i>C. tropicalis</i> apresentaram inibição a 1% do OE, já para as cepas de <i>C. glabrata</i> , 70% delas apresentaram CIM de 2%. A CMM do OE a 4% foi efetivo para 80% das cepas de <i>S. aureus</i> , para 70% das cepas de <i>S. epidermidis</i> , 8% para 70% das cepas de <i>S. mutans</i> , e 0,78% para 100% das cepas de <i>C. albicans</i> , 2% para 70% das cepas de <i>C. tropicalis</i> e para 50% das cepas de <i>C. glabrata</i> .	(8)
Folhas e flores	OE	Análise por CG	N.D.	Fungitoxicidade contra <i>T. mentagrophytes</i> , <i>M. gypsum</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>A. niger</i> e	A atividade do OE das flores foi maior que o OE das folhas. A ação sobre os fungos filamentosos foi maior do OE do que o controle utilizado.	(119)*

				<i>Penicillium</i> spp. Controle positivo: clotrimazol e nistatina.		
Partes aéreas	OE e diidrotage-tona isolada	Análise por CG-EM e RMN ¹ H e ¹³ C	N.D.	Atividade pelo método de microdiluição em poços contra as bactérias <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. setubal</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> e <i>P. aeruginosa</i> ; e fungos <i>C. albicans</i> , <i>S. cerevisiae</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. neoformans</i> . Controle positivo: cloranfenicol e nistatina	A diidrotage-tona apresentou atividade bacteriostática frente a maioria das cepas testadas e moderada ação fungicida frente a <i>S. cerevisiae</i> . Os óleos essenciais apresentaram moderada atividade bacteriostática frente apenas aos do gênero <i>Staphylococcus</i> , enquanto a atividade fungicida foi efetiva contra todos os fungos testados.	(5)
Folhas	Extrato hexânico, acetato de etila, etanólico e aquoso	N.D.	100 mg/ mL	Atividade antibacteriana contra <i>C. albicans</i> pelo método de microdiluição em poços. Controle positivo: anfotericina B	CIM: 25 mg/ mL (extrato aquoso); 2,09 mg/ mL (extrato etanólico); 8,35 mg/ mL (extrato acetato de etila); > 8,35 mg/ mL (extrato hexânico).	(120)
Folhas	Extrato metanólico	N.D.	N.D.	Atividade antifúngica contra <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> e <i>C. neoformans</i> .	Sem atividade na concentração ≤ a 4000 µg/ mL do extrato para <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> . CIM: 500 µg/ mL para <i>C. tropicalis</i> e para <i>C. neoformans</i> , 1000 µg/ mL para <i>C. krusei</i> . Nenhuma CFM foi detectada na concentração ≤ a 4000 µg/ mL do extrato para os fungos testados.	(49)
Folhas	Extrato metanólico e suas frações acetato de etila, clorofórmica e aquosa	CCD do extrato metanólico	500 µg/ mL do extrato e suas diluições	Atividade antibacteriana contra <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. cerevisiae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Z. mobilis</i> por difusão em placa. Controle positivo: cloranfenicol	Altas concentrações do extrato metanólico (200-500 µg/ mL) mostraram igual inibição do crescimento de <i>E. coli</i> com cloranfenicol (200-220 µg/ mL). <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. cerevisiae</i> e <i>Z. mobilis</i> não foram inibidos em nenhuma das frações. A fração clorofórmica não inibiu nenhum dos microorganismos.	(19)
Partes aéreas	OE e extrato hidroeta-nólico	N.D.	N.D.	Atividade antibacteriana pelo método de microdiluição em poços contra <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>E. coli</i> .	CIM do OE 4% para <i>P. aeruginosa</i> , 5% para <i>E. coli</i> e 1,25% para <i>S. aureus</i> ; CIM para o extrato, resistente para <i>P. aeruginosa</i> e <i>E. coli</i> , e 50% de inibição para <i>S. aureus</i> .	(14)
Folhas	extrato hidroeta-nólico	N.D.	N.D.	Atividade antibacteriana por difusão em placa contra <i>S. aureus</i> .	O extrato hidroetanólico (70%) apresentou uma inibição maior para <i>S. aureus</i> do que os extratos a 50 e 92% de etanol.	(121)
Folhas	Extrato aquoso	N.D.	0,5 a 10,0 % (v/v)	Atividade antifúngica por difusão em placa contra <i>T. mentagrophytes</i> . Controle positivo: OE de eucalipto.	Não se observou nenhum tipo de efeito.	(6)
N.D.	Extrato aquoso	N.D.	0,16 a 100%	Atividade antibacteriana por tubos múltiplos contra <i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> , e <i>Salmonella</i> sp.	Atividade seletividade sobre as bactérias Gram-positivas como <i>S. aureus</i> e <i>E. faecium</i> . Esta atividade manifestou-se também, de modo mais moderado, sobre a Gram-negativa,	(7)

					como <i>S. gallinarum</i> . Nestes três agentes causais o tempo de inatividade bacteriana diminuiu quando a concentração do decocto se tornava menor, independente da concentração do inóculo. A atividade frente a <i>E. coli</i> praticamente inexistiu.	
N.D.	Extrato aquoso	N.D.	N.D.	Atividade antibacteriana contra <i>E. coli</i> e <i>S. gallinarum</i> por tubos múltiplos.	IINIB: 8; IINAB: -	(13, 15)
Atividade antiparasitária						
Parte da planta	Derivado vegetal	Padronização do derivado	Doses/Posologia	Metodologia	Resultado	Referência
Partes aéreas	OE	N.D.	100 ppm do OE	Atividade inseticida contra <i>Pediculus humanus capitis</i> (piolho)	O TL ₅₀ para a concentração de 100 ppm do OE foi de 16,4 ± 1,62 min. O exame dos cortes histológicos dos piolhos revelou desarranjo dos filamentos de actina e miosina nos indivíduos tratados, o que sugerem uma ação tóxica do OE de <i>T. minuta</i> .	(21)
Sementes	fração solúvel em hexano e fração solúvel em éter do óleo essencial	N.D.	N.D.	Atividade antimalarial pelo método lactato desidrogenase. Controle positivo: difosfato de cloroquina.	CI ₅₀ : 2,78 µg/ mL (fração hexano); >25 (fração éter); Controle positivo: 0,025	(39)
N.D.	Extrato metanólico	N.D.	0,25 a 64,0 µg/ mL do extrato	Atividade antimalarial contra esquizonte eritrocítico de <i>P. falciparum</i> , antileishmaniose contra amastigostas de <i>L. infantum</i> e atividade anti-tripanosossoma contra amastigostas de <i>T. cruzi</i> e tripomastigotas de <i>T. brucei</i> . O critério para a atividade foi o IC ₅₀ < 10 µg/ mL (<5 µg/ mL para <i>T. brucei</i>). Controle positivo: cloroquina, miltefosina, benznidazol e suramina.	Baixa atividade contra <i>T. cruzi</i> (CI ₅₀ =9,2, SI = 6,9) e alta atividade contra <i>T. brucei</i> (CI ₅₀ =2,2 µg/ mL, SI >29,1). Nenhuma atividade foi verificada para <i>L. infantum</i> e <i>P. falciparum</i> .	(111)
Folhas	Extrato acetato de etila	N.D.	10 µg/ mL do extrato	Atividade antimalarial contra cepas de <i>P. falciparum</i> . Controle positivo: cloroquina	% Inibição do extrato: 61,0 ± 1,8; e do controle: 98,1 ± 0,3	(47)
Atividade antioxidante						
Parte da planta	Derivado vegetal	Padronização do derivado	Doses/Posologia	Metodologia	Resultado	Referência
Folhas	OE	N.D.	N.D.	Captura de DPPH	CI ₅₀ : 36 mg/ mL	(86)*
Partes aéreas	OE	Análise por CG-EM e	30 µg/ mL do OE para o ensaio	Captura de DPPH. Controle positivo: BHT	Não apresentou atividade antioxidante.	(5)

		RMN ¹ H e ¹³ C	qualitativo; 7,8, 15,6, 31,35, 62,5, 125, 250 e 500 µg/ mL do OE para o ensaio quantitativo.			
N.D.	Extrato hidrometanólico	Fenólicos totais: 216,84 mg EAG/100 g	N.D.	Captura de DPPH, ABTS e FRAP. Controle positivo: Trolox	TEAC (mmol/ 100g): 1399,42 (DPPH); 2,3 (ABTS); 4,22 (FRAP).	(64)
Partes aéreas	Extrato metanólico	Fenólicos totais: 2,200 mg EAG/ g	Concentração testada do extrato seco 0,1 a 40 µg/ mL.	Hipoclorito. Controle positivo: PGR e PYR.	Apresentou boa atividade, maior do que outras espécies testadas pela metodologia.	(122)
Folhas	Extrato aquoso	Fenólicos totais: 67±7 mg EAG/g de extrato e perfil de fenólicos em CLAE, detectando -se ácido hidroxicinâmico e derivados de quercetina.	Concentração testada do extrato cerca de 500 mg/ mL	DPPH	Apresentou 91% de atividade antioxidante	(27)

Atividade inibitória da tirosinase

Parte da planta	Derivado vegetal	Padronização do derivado	Doses/ Posologia	Metodologia	Resultado	Referência
Partes aéreas	Extrato etanólico	N.D.	1000 µg/ mL do extrato	Controle positivo: ácido kójico	% Inibição da tirosinase: 97,20 ± 0,58 (valor após 10 min do início); IC ₅₀ : 41,58 µg/ mL, enquanto que o IC ₅₀ do controle foi 18,25 µg/ mL.	(23)

Atividade citotóxica						
Parte da planta	Derivado vegetal	Padronização do derivado	Doses/ Posologia	Metodologia	Resultado	Referência
Folhas	OE	N.D.	N.D.	Células tumorais de mama linhagem MCF-7	CI ₅₀ : 54,7 ± 6,2 mg/ mL	(86)*
N.D.	OE e extrato	N.D.	N.D.	Células linhagem Vero. Avaliação pelo ensaio de microcultura de tetrazólio e pelo método da exclusão do azul de tripano.	O extrato apresentou significativa atividade citotóxica com CI ₅₀ : 37-49 µg/ mL	(50)
N.D.	Extrato metanólico	N.D.	0,25 a 64,0 µg/ mL do extrato	Células da linhagem MRC-5 (fibroblastos normais de pulmão humano) para avaliar sua seletividade (índice de seletividade >4). Controle positivo: tamoxifeno.	CI ₅₀ : > 64,0 µg/ mL, enquanto o tamoxifeno apresentou CI ₅₀ de 11,0±2,3 µg/ mL.	(111)
Atividade antiviral						
Parte da planta	Derivado vegetal	Padronização do derivado	Doses/ Posologia	Metodologia	Resultado	Referência
N.D.	OE e extrato	N.D.	N.D.	Atividade contra o HSV-1 através da avaliação da inibição do efeito citopático e da redução do rendimento do vírus.	Não mostrou significativa atividade antiviral.	(50)
N.D.	Extrato orgânico (MeOH:DCM) e extrato aquoso	N.D.	Concentrações ≤ 100 µg/ mL dos extratos	Atividade contra o HSV-1 e PV-2 através da redução do CPE.	Negativo para todos os microorganismos testados (sem proteção a 25 e 100 µg/mL), exceto para o extrato orgânico contra PV-2, no qual a redução do CPE viral ocorreu a 100 µg/mL.	(20)
Atividade hipoglicêmica						
Parte da planta	Derivado vegetal	Padronização do derivado	Doses/ Posologia	Metodologia	Resultado	Referência
Folhas	Extrato aquoso	Fenólicos totais: 67 ±7 mg EAG/g de extrato e perfil de fenólicos em CLAE, detectando -se ácido hidroxicinâ	0,5 mg; 12,5 mg e 25 mg	Inibição de α-amilase e de α-glicosidase	Não apresentou atividade inibitória de α-amilase e 74% de inibição da atividade glicosidase	(27)

		mico e derivados de quercetina				
Atividade hipotensiva						
Folhas	Extrato aquoso	Fenólicos totais: 67±7 mg EAG /g de extrato e perfil de fenólicos em CLAE, detectando-se ácido hidroxicinâmico e derivados de quercetina	0,5 mg; 1,25 mg e 2,5 mg	Inibição da ECA	Não apresentou atividade inibitória de ECA.	(27)

N.D. – não descrito; g – gramas; mg – miligramas; mL – mililitro; mmol – milimol; OE – óleo essencial; CI₅₀ - concentração inibitória média; TL₅₀ – tempo letal médio; ECA – enzima conversora de angiotensina; PGR – pirogalol vermelho; PYR – piranina; DPPH - 2,2-difenil-1-picril-hidrazila; ABTS - 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido-sulfônico); FRAP - poder antioxidante pelo método de redução dos íons de ferro (*ferric reducing antioxidant power*); Trolox - ácido 2-carboxílico-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano; BHT – butil-hidroxitolueno; EAG – equivalente em ácido gálico; TEAC – capacidade antioxidante equivalente ao trolox; MeOH:DCM – metanol:diclorometano; CLAE – cromatografia líquida de alta eficiência; CG-EM – cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas; RMN – ressonância magnética nuclear; CCD – cromatografia em camada delgada; IINIB - Intensidade de Atividade de Inibição Bacteriana (resultado do confronto de *E. coli* com o extrato vegetal em meio específico); IINAB - Intensidade de Atividade de Inativação Bacteriana (resultado do confronto de *E. coli* com o extrato vegetal em meio específico sob influência dos desinfetantes bacterianos); CIM – concentração inibitória mínima; CFM – concentração fungicida mínima; CMM – concentração microbicida mínima; CPE - efeito citopático; HSV-1 - vírus da herpes tipo 1; PV-2 - poliovírus tipo 2; *A. niger* - *Aspergillus niger*; *C. albicans* – *Candida albicans*; *C. dubliniensis* - *Candida dubliniensis*; *C. glabrata* - *Candida glabrata*; *C. krusei* - *Candida krusei*; *C. parapsilosis* - *Candida parapsilosis*; *C. tropicalis* - *Candida tropicalis*; *C. neoformans* - *Cryptococcus neoformans*; *B. cereus* - *Bacillus cereus*; *B. subtilis* - *Bacillus subtilis*; *E. coli* - *Escherichia coli*; *K. pneumoniae* - *Klebsiella pneumoniae*; *L. plantarum* - *Lactobacillus plantarum*; *L. rhamnosus* - *Lactobacillus rhamnosus*; *L. infantum* - *Leishmania infantum*; *M. gypsum* - *Microsporium gypsum*; *N. crassa* - *Neurospora crassa*; *P. mirabilis* - *Proteus mirabilis*; *P. aeruginosa* - *Pseudomonas aeruginosa*; *S. cerevisiae* - *Saccharomyces cerevisiae*; *S. enteritidis* - *Salmonella enteritidis*; *S. gallinarum* – *Salmonella gallinarum*; *S. setubal* - *Salmonella setubal*; *S. typhi* - *Salmonella typhi*; *S. flexneri* - *Shigella flexneri*; *S. aureus* - *Staphylococcus aureus*; *S. epidermidis* - *Staphylococcus epidermidis*; *S. faecalis* - *Streptococcus faecalis*; *S. mutans* - *Streptococcus mutans*; *T. mentagrophytes* - *Trichophyton mentagrophytes*; *T. rubrum* - *Trichophyton rubrum*; *T. cruzi* - *Trypanosoma cruzi*; *T. brucei* – *Trypanosoma brucei*; *Z. mobilis* - *Zymomonas mobilis*; * Informações obtidas apenas pelo *abstract* que se encontrava disponível; ** resultado obtido do trabalho de revisão, no qual o artigo original não se encontrava disponível.

Quadro 5 – Estudos de atividade farmacológica *in vitro* dos derivados vegetais de *Tagetes minuta*.

4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

O óleo essencial testado em membranas cerebrais de ratos apresentaram efeito ansiogênico semelhante aos anti-depressivos na dose de 0,3 mg/ kg, sugerindo capacidade do derivado de *T. minuta* em modular negativamente a função GABAérgica (123).

Vasudevan e colaboradores (1997) relatam a ação anti-tumoral em carcinoma pulmonar de Lewis da espécie em floração (31).

4.3.2.3 Ensaio *ex vivo*

O óleo essencial obtido das partes aéreas frescas da planta pode interagir com as membranas biológicas por meio da sua habilidade de perturbar o sítio receptor específico e não-específico com flunitrazepam (FNTZ), um benzodiazepínico, sendo que o derivado vegetal em questão teve seus constituintes químicos identificados (77, 114).

Perillo e colaboradores (1999) testaram os efeitos da substância isolada tagetona sobre a ligação de FNTZ nas membranas sinaptossomais de cérebro, na presença e ausência de moduladores alostéricos induzidos por Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), sugerindo indícios fortes de que o ativo tagetona afete a função do receptor GABA de forma complexa: por um lado influenciando a ligação FNTZ, por outro lado melhorando tanto o acoplamento nos sítios de ligação entre FNTZ e GABA, quanto a permeabilidade de cloreto GABA-induzida (124).

4.4 Estudos clínicos

4.4.1 Fase I

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.2 Fase II

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.5 Estudos observacionais

Verhagen e Nyaga (1974) avaliaram a ação do vegetal fresco e extratos diluídos de *T. minuta* na pele humana, através do teste patch, também conhecido como teste de contato, em três pacientes sensíveis e 43 controles, percebendo-se dentre suas ações uma sensibilização similar ao que é relatado para as espécies do gênero *Helenium* (43).

4.5 Resumo das ações e indicações por derivado de droga estudado

4.5.1 Vias de Administração

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.2 Dose Diária

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.4 Período de Utilização

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.5 Contra Indicações

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.6 Grupos de Risco

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.7 Precauções de Uso

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.9 Interações Medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.9.2 Potenciais

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.10 Informações de Superdosagem

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

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.2 Produtos registrados na ANVISA e outras agências reguladoras

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.3 Embalagem e armazenamento

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.4 Rotulagem

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.5 Monografias em compêndios oficiais e não oficiais

A espécie está ausente em todas as edições da Farmacopeia Brasileira, assim como das monografias da Farmacopeia Americana lançadas em 2012 (USP 35) e do formulário nacional americano (NF 30) do mesmo ano.

A espécie não é citada no compêndio de monografias do Canadá (*Health Canada* - HC) e nem nas monografias de fitoterápicos da Comunidade Europeia (*European Medicines Agency* - EMA), disponíveis na própria página eletrônica dos referidos órgãos.

5.6 Patentes solicitadas para a espécie vegetal

Para responder a esse item, as buscas foram realizadas utilizando-se a nomenclatura botânica e popular da espécie nos diferentes escritórios de patentes: INPI, EPO, USPTO e WIPO.

Foram encontrados no banco de dados do INPI, em pesquisa realizada em 02/09/2014, três depósitos de patentes para *T. minuta*, sendo dois referentes ao uso medicinal humano dos seus extratos (Quadro 6).

Depósito	Título	Detalhes
01/06/12	Processo de extração de substâncias ativas a partir de <i>Tagetes minuta</i> , uso de substâncias extraídas de <i>Tagetes minuta</i> , composição e formulações farmacêuticas de produtos fitoterápicos a partir de <i>Tagetes minuta</i> .	Compreende o processo de extração, constituído de diversas etapas, das partes aéreas desidratadas. O extrato é utilizado como matéria-prima para o desenvolvimento de diferentes formulações para uso como anti-inflamatório.
22/01/07	Produto de preparação emulsiva, cremosa, contendo óleo essencial de " <i>Tagetes minuta</i> " resultante para atividade pediculicida, atividade anti-inflamatória, atividade antimicrobiana e atividade cicatrizante, entre outras, e sistema de produção e uso.	

Quadro 6 – Patentes solicitadas para *T. minuta* no INPI

No EPO foram encontradas doze solicitações, sendo que apenas uma delas é referente ao uso do fitoterápico em associação para o tratamento de infecções fúngicas das unhas, lesões de pele e transtornos dos ossos ou articulações.

No USPTO foram encontradas duas patentes, sendo que ambas relacionados ao uso agrícola da espécie.

A WIPO traz informações sobre os diferentes escritórios de patentes, repetindo as informações já apresentadas para o INPI, EPO e USPTO.

5.7 Diversos

T. minuta é amplamente comercializada devido ao seu óleo essencial, o qual é utilizado na indústria de perfumes e flavorizantes. Como flavorizante, o óleo de *Tagetes* é muito utilizado em produtos alimentícios, incluindo bebidas alcoólicas e coca-cola, sobremesas, balas, gelatinas, condimentos e temperos (34, 57, 76, 106). O Brasil é o maior produtor de *T. minuta* para obtenção do seu óleo (34, 57, 76).

O óleo essencial da espécie apresenta efetiva atividade repelente e biocida contra diversos insetos (10, 31, 107, 125-127), sendo sua atividade inseticida justificada em grande parte pela presença de piretrinas (109).

REFERÊNCIAS

1. Lista de espécies da Flora do Brasil. [Internet]. 2013 [cited acesso em 08 out. 2014]. Available from: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>>.
2. Missouri Botanic Garden. [Internet]. 2014 [cited acesso em 08 out. 2014]. Available from: <<http://www.tropicos.org>>.
3. The International Plant Names Index [Internet]. 2014 [cited acesso em 08 out. 2014]. Available from: <<http://www.ipni.org/ipni/plantname-searchpage.do>>.
4. LORENZI H, MATOS FJDA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2 ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum; 2008.
5. OLIVEIRA CQ. **ESTUDO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DE ÓLEOS VOLÁTEIS DE PLANTAS MEDICINAIS DO SUL DO BRASIL: ISOLAMENTO, DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE BIOLÓGICA**. Santa Maria - RS UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA; 2012.
6. Frias DFR, Kozusny-Andreani DI. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de extratos de plantas e óleo de eucalipto sobre *Trichophyton mentagrophytes*
 In vitro evaluation of the antifungal activity of plant extracts and eucalyptus oil on *Trichophyton mentagrophytes*. *Rev bras plantas med.*11(2):216-20.
7. Souza CASd, Avancini CAM, Wiest JM. Atividade antimicrobiana de *Tagetes minuta* L. - Compositae (Chinchilho) frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas
 Antimicrobial activity of *Tagetes minuta* L. - Compositae (Chinchilho) against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Braz j vet res anim sci.*37(6):429-33.
8. ALMEIDA RBdA. Avaliação da atividade dos óleos essenciais de *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf, *Tagetes minuta* L. e *Curcuma zedoaria* Roscoe frente aos microrganismos *Candida* spp., *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus mutans*. . São Paulo: Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2010.
9. Agra MF, Baracho GS, Nurit K, Basílio IJLD, Coelho VPM. Medicinal and poisonous diversity of the flora of "Cariri Paraibano", Brazil. *Journal of Ethnopharmacology.* 2007;111(2):383-95.
10. Grandi TSM. Tratado das Plantas Medicinais: mineiras, nativas e cultivadas. Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio; 2014.
11. Descritores em Ciências da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [Internet]. 2014 [cited Acesso em 16 fev. 2014]. Available from: <<http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/>>.
12. De Barros FMC, Pereira KN, Zanetti GD, Heinzmann BM. Medicinal plants used by people from São Luiz Gonzaga, RS, Brazil. *Plantas de uso medicinal no Município de São Luiz Gonzaga, RS, Brasil.* 2007;26(5):652-62.
13. Wiest JM, Carvalho HHC, Avancini CAM, Gonçalves AR. In vitro inhibition and inactivation activity of *Salmonella* spp. by plant extracts with spicy or medicinal ethnographic indicative. Inibição e inativação in vitro de *Salmonella* spp com extratos de plantas com indicativo etnográfico medicinal ou condimentar. 2009;61(1):119-27.
14. Lambrecht Gonçalves C, Almeida Schiavon DB, Voigt Mota F, Faccin A, Noremburg Schubert R, Schiedeck G, et al. Actividad antibacteriana de los extractos de *Cymbopogon citratus*, *Elionurus* sp. y *Tagetes minuta* contra bacterias que causan mastitis

Antibacterial activity of essential oils of *Cymbopogon citratus*, *Elionurus* sp. and *Tagetes minuta* against bacteria that cause mastitis. *Rev cuba plantas med.*18(3):487-94.

15. Wiest JM, Carvalho HHC, Avancini CAM, Gonçalves AR. *Escherichia coli* inhibition and inactivation by extracts from plants with medicinal and spice ethnographic indicative. *Inibição e inativação de Escherichia coli por extratos de plantas com indicativo etnográfico medicinal ou condimentar.* 2009;29(3):474-80.

16. El-Deeb KS, Abbas FA, El Fishawy A, Mossa JS. Chemical composition of the essential oil of *Tagetes minuta* growing in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2004;12(1):51-3.

17. Vásquez AM, Demmel GI, Criado SG, Aimar ML, Cantero JJ, Rossi LI, et al. Phytochemistry of *Tagetes minuta* L. (Asteraceae) from Córdoba, Argentina: comparative study between essential oil and HS-SPME analyses

Fitoquímica de *Tagetes minuta* L. (Asteraceae) originario de Córdoba, Argentina: estudio comparativo entre análisis del aceite esencial y análisis por HS-SPME. *Bol latinoam Caribe plantas med arom t.*10(4):351-62.

18. Chamorro ER, Ballerini G, Sequeira AF, Velasco GA, Zalazar MF. Chemical composition of essential oil from *Tagetes minuta* L. leaves and flowers. *Journal of the Argentine Chemical Society.* 2008;96 1(2/-):80-6.

19. Tereschuk ML, Riera MVQ, Castro GR, Abdala LR. Antimicrobial activity of flavonoids from leaves of *Tagetes minuta*. *Journal of Ethnopharmacology.* 1997;56(3):227-32.

20. Visintini Jaime MF, Redko F, Muschietti LV, Campos RH, Martino VS, Cavallaro LV. In vitro antiviral activity of plant extracts from Asteraceae medicinal plants. *Virology.* 10:245-.

21. Cestari IM, Sarti SJ, Waib CM, Branco Jr AC. Evaluation of the potential insecticide activity of *Tagetes minuta* (Asteraceae) essential oil against the head lice *Pediculus humanus capitis* (Phthiraptera: Pediculidae). *Avaliação da atividade potencial inseticida de óleo essencial de Tagetes minuta (Asteraceae) contra Pediculus humanus capitis De Geer (Phthiraptera: Pediculidae).* 2004;33(6):805-7.

22. Goleniowski ME, Bongiovanni GA, Palacio L, Nuñez CO, Cantero JJ. Medicinal plants from the "Sierra de Comechingones", Argentina. *Journal of Ethnopharmacology.* 2006;107(3):324-41.

23. ME C. Tyrosinase inhibitory activity of native plants from central Argentina: Isolation of an active principle from *Lithrea molleoides*. 2010:10-4.

24. Marin RH, Garcia DA, Martijena ID, Zygadlo JA, Arce A, Perillo MA. Anxiogenic-like effects of *Tagetes minuta* L essential oil on T-maze and tonic immobility behaviour in domestic chicks. *Fundam Clin Pharmacol.*12(4):426-32.

25. ALONSO J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Rosario, Argentina 2004.

26. Bourdy G, Chavez De Michel LR, Roca-Coulthard A. Pharmacopoeia in a shamanistic society: The Izoceño-Guaraní (Bolivian Chaco). *Journal of Ethnopharmacology.* 2004;91(2-3):189-208.

27. Ranilla LG. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. 2010:4676-89.

28. Soule JA. *Tagetes minuta*: A potential new herb from South America. *New Crops.* 1993: p. 649-54.

29. Breme K, Tournayre P, Fernandez X, Meierhenrich UJ, Brevard H, Joulain D, et al. Identification of odor impact compounds of *tagetes minuta* L essential oil: comparison of two gc-olfactometry methods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(18):8572-80.
30. Singh B, Joshi VP, Kaul VK, inventors; Council or Scientific and Industrial Research, assignee. Dihydrotagetone alcohol and a method for preparation thereof from *Tagetes minuta* oil. India2002.
31. Vasudevan P, Kashyap S, Sharma S. *Tagetes*: A multipurpose plant. *Bioresource Technology*. 1997;62(1-2):29-35.
32. Hulina N. Wild marigold - *Tagetes minuta* L., new weed on the island of Hvar, and new contribution to the knowledge of its distribution in Dalmatia (Croatia). *Agriculturae Conspectus Scientificus*. 2008;73(1):23-6.
33. Marotti I, Marotti M, Piccaglia R, Nastri A, Grandi S, Dinelli G. Thiophene occurrence in different *Tagetes* species: agricultural biomasses as sources of biocidal substances. *J Sci Food Agric*.90(7):1210-7.
34. Singh V, Singh B, Kaul VK. Domestication of Wild Marigold (*Tagetes minuta* L.) as a Potential Economic Crop in Western Himalaya and North Indian Plains. *Economic Botany*. 2003;57(4):535-44.
35. Kumar R, Ramesh K, Pathania V, Singh B. Effect of transplanting date on growth, yield and oil quality of *Tagetes minuta* L. in mid hill of north -western Himalaya. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*. 2012;15(3):405-14.
36. Tankeu SY, Vermaak I, Viljoen AM, Sandasi M, Kamatou GPP. Essential oil variation of *Tagetes minuta* in South Africa - A chemometric approach. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2013;51:320-7.
37. Babu KGD, Kaul VK. Variations in quantitative and qualitative characteristics of wild marigold (*Tagetes minuta* L.) oils distilled under vacuum and at NTP. *Industrial Crops and Products*. 2007;26(3):241-51.
38. Cappellari LR, Santoro MV, Nievas F, Giordano W, Banchio E. Increase of secondary metabolite content in marigold by inoculation with plant growth-promoting rhizobacteria. *Applied Soil Ecology*. 2013;70:16-22.
39. Shahzadi I, Hassan A, Khan UW, Shah MM. Evaluating biological activities of the seed extracts from *Tagetes minuta* L. found in Northern Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010;4(20):2108-12.
40. Mohamed MA, Harris PJ, Henderson J, Senatore F. Effect of drought stress on the yield and composition of volatile oils of drought-tolerant and non-drought-tolerant clones of *Tagetes minuta*. *Planta Med*.68(5):472-4.
41. Nchu F, Magano SR, Eloff JN. In vitro anti-tick properties of the essential oil of *Tagetes minuta* L. (Asteraceae) on *Hyalomma rufipes* (Acari: Ixodidae). *Onderstepoort J Vet Res*.79(1):E1-5.
42. Odeyemi OO, Yakubu MT, Masika PJ, Afolayan AJ. Effect of administration of the essential oil from *Tagetes minuta* L. leaves in wistar rats. *Journal of Biological Sciences*. 2008;8(6):1067-71.
43. Verhagen AR, Nyaga JM. Contact dermatitis from *Tagetes minuta*. A new sensitizing plant of the Compositae family. *Arch Dermatol*.110(3):441-4.
44. Abbasi AM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Jahan S, Sultana S. Ethnopharmacological application of medicinal plants to cure skin diseases and in folk

cosmetics among the tribal communities of North-West Frontier Province, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;128(2):322-35.

45. Ata S, Farooq F, Javed S. Elemental profile of 24 common medicinal plants of Pakistan and its direct link with traditional uses. *Journal of Medicinal Plant Research*. 2011;5(26):6164-8.

46. Kamatenesi-Mugisha M, Oryem-Origa H. Medicinal plants used to induce labour during childbirth in western Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;109(1):1-9.

47. Lacroix D, Prado S, Kamoga D, Kasenene J, Namukobe J, Krief S, et al. Antiplasmodial and cytotoxic activities of medicinal plants traditionally used in the village of Kiohima, Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;133(2):850-5.

48. Njoroge GN, Bussmann RW. Ethnotherapeutic management of skin diseases among the Kikuyus of Central Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;111(2):303-7.

49. Hamza OJM, van den Bout-van den Beukel CJP, Matee MIN, Moshi MJ, Mikx FHM, Selemani HO, et al. Antifungal activity of some Tanzanian plants used traditionally for the treatment of fungal infections. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;108(1):124-32.

50. Vijayan P, Raghu C, Ashok G, Dhanaraj SA, Suresh B. Antiviral activity of medicinal plants of Nilgiris. *Indian Journal of Medical Research*. 2004;120(1):24-9.

51. López ML, Bonzani NE, Zygadlo JA. Allelopathic potential of *Tagetes minuta* terpenes by a chemical, anatomical and phytotoxic approach. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2009;36(12):882-90.

52. Milović M. A contribution to the knowledge of the neophytic flora of the county of Šibenik and Knin (Dalmatia, Croatia). *Prilog neofitskoj flori Županije Šibensko-kninske (Dalmacija, Hrvatska)*. 2001;10(4):277-92.

53. Andreotti R, Garcia MV, Cunha RC, Barros JC. Protective action of *Tagetes minuta* (Asteraceae) essential oil in the control of *Rhipicephalus microplus* (Canestrini, 1887) (Acari: Ixodidae) in a cattle pen trial. *Vet Parasitol*. 197(1-2):341-5.

54. Boehm EE, Thaller V, Whiting MC. Synthetical studies on terpenoids. Part II.* The structure of "tagetone.". *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1963:2527-35.

55. Chalchat J-C, Garry R-P, Muhayimana A. Essential oil of *tagetes minuta* from Rwanda and France: chemical composition according to harvesting location, growth stage and part of plant extracted. *Journal of Essential Oil Research*. 1995;7(4):375-86.

56. Gil A GC, Leicach S. Essential oil yield and composition of *Tagetes minuta* accessions from Argentina. *Biochem Syst Eco*. 2000:261-74.

57. Meshkatsadat MH, Safaei-Ghomi J, Moharramipour S, Nasser M. Chemical characterization of volatile components of *Tagetes Minuta* L. cultivated in south west of Iran by nano scale injection. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2010;5(1):101-6.

58. Ramarason-Raonizafinimanana B, Ramanoelina PAR, Rasoarahona JRE, Gaydou EM. Chemical compositions of aerial part of *tagetes minuta* L. chemotype essential oils from madagascar. *Journal of Essential Oil Research*. 2009;21(5):390-2.

59. Vázquez AM, Demmel GI, Criado SG, Aimar ML, Cantero JJ, Rossi LI, et al. Phytochemistry of *Tagetes minuta* L. (Asteraceae) from Córdoba, Argentina: Comparative study between essential oil and HS-SPME analyses. *Fitoquímica de Tagetes minuta* L (Asteraceae) originario de Córdoba, Argentina: Estudio comparativo entre análisis del aceite esencial y análisis por HS-SPME. 2011;10(4):351-62.

60. Jones TGH, Smith FB. CCCXLIX. - Olefinic terpene ketones from the volatile oil of flowering *Tagetes glandulifera*. Part I. Journal of the Chemical Society, Transactions. 1925;127:2530-9.
61. Garcia MV, Matias J, Barros JC, de Lima DP, Lopes Rda S, Andreotti R. Chemical identification of *Tagetes minuta* Linnaeus (Asteraceae) essential oil and its acaricidal effect on ticks. Rev Bras Parasitol Vet.21(4):405-11.
62. Abdala LR, Seeligmann P. Natural distribution of flavonoids in *Tagetes minuta*. Biochemical Systematics and Ecology. 1995;23(5):567-8.
63. Senatore F, Napolitano F, Mohamed MAH, Harris PJC, Mnkeni PNS, Henderson J. Antibacterial activity of *Tagetes minuta* L. (Asteraceae) essential oil with different chemical composition. Flavour and Fragrance Journal. 2004;19(6):574-8.
64. Katerere DR, Graziani G, Thembo KM, Nyazema NZ, Ritieni A. Antioxidant activity of some African medicinal and dietary leafy African vegetables. African Journal of Biotechnology. 2012;11(17):4103-8.
65. Gañán N, Brignole EA. Fractionation of essential oils with biocidal activity using supercritical CO₂ - Experiments and modeling. Journal of Supercritical Fluids. 2011;58(1):58-67.
66. Chisowa EH, Hall DR, Farman DI. Chemical Composition of the Essential Oil of *Tagetes minuta* L. from Zambia. Journal of Essential Oil Research. 1998;10(2):183-4.
67. Gañán N, Brignole EA. Fractionation of essential oils with biocidal activity using supercritical CO₂—Experiments and modeling. The Journal of Supercritical Fluids. 2011;58(1):58-67.
68. GARG SN, MEHTA VK. Acyclic monoterpenes from the essential oil of *Tagetes minuta* flowers. Phytochemistry [Internet]. 1998; 48(2):[395-6 pp.].
69. KHAN MT, inventorPharmaceutical compositions containing extracts of *Tagetes* (Marigolds). . United Kingdom1997.
70. Jones TGH. CCCLXV. - Olefinic terpene ketones from the volatile oil of flowering *Tagetes glandulifera*. Part II. Journal of the Chemical Society (Resumed). 1926;129:2767-70.
71. Zygadlo JA, Grosso NR, Abburra RE, Guzman CA. Essential oil variation in *Tagetes minuta* populations. Biochemical Systematics and Ecology. 1990;18(6):405-7.
72. López SB, López ML, Aragón LM, Tereschuk ML, Slanis AC, Feresin GE, et al. Composition and anti-insect activity of essential oils from *Tagetes* L species (Asteraceae, Helenieae) on *Ceratitis capitata* Wiedemann and *Triatoma infestans* Klug. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2011;59(10):5286-92.
73. Rao EVSP, Syamasundar KV, Gopinath CT, Ramesh S. Agronomical and chemical studies on *Tagetes minuta* grown in a red soil of a semiarid tropical region in India. Journal of Essential Oil Research. 1999;11(2):259-61.
74. Singh A, Khanuja SPS, Arya SJK, Singh S, Yadaw A. Essential oil quality and yield with respect to harvest index in *Tagetes minuta* cultivated in sub tropical plains of North India. Journal of Essential Oil Research. 2006;18(4):362-5.
75. Bansal RP, Bahl JR, Garg SN, Naqvi AA, Sharma S, Ram M, et al. Variation in quality of essential oil distilled from vegetative and reproductive stages of *tagetes minuta* crop grown in north Indian plains. Journal of Essential Oil Research. 1999;11(6):747-52.
76. Ghiasvand AR, Nasserli M, Farsizaeh S, Meshkatalasadat MH, Sadeghi-Sarabi R, Shadabi S, et al. Chemical characterization of cultivated *Tagetes minuta* L. by use of

ultrasound-assisted head space SPME and GC-MS. *Chromatographia*. 2011;73(9-10):1031-5.

77. García DA, Perillo MA, Zygadlo JA, Martijena ID. The essential oil from *Tagetes minuta* L. modulates the binding of [3H]flunitrazepam to crude membranes from chick brain. *Lipids*.30(12):1105-10.

78. Baser KHC, Malyer H. Essential oil of *Tagetes minuta* L. from Turkey. *Journal of Essential Oil Research*. 1996;8(3):337-8.

79. Garcia MV, Matias J, Barros JC, de Lima DP, Lopes RaS, Andreotti R. Chemical identification of *Tagetes minuta* Linnaeus (Asteraceae) essential oil and its acaricidal effect on ticks. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2012;21(4):405-11.

80. Monge ME, Bulone D, Giacomazza D, Negri RM, Bernik DL. Electronic nose screening of limonene release from multicomponent essential oils encapsulated in pectin gels. *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*. 2004;7(4):337-44.

81. Moghaddam M, Omidbiagi R, Sefidkon F. Changes in content and chemical composition of *Tagetes minuta* oil at various harvest times. *Journal of Essential Oil Research*. 2007;19(1):18-20.

82. Omidbaigi R, Dadman B, Fattahi F. Influence of nitrogen fertilizer on the herb yield, essential oil content and composition of *Tagetes minuta* L. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*. 2008;11(1):45-52.

83. Daghero J, Mattea M, Reverchon E, Delia Porta G, Senatore F. Isolation of *Tagetes minuta* L. oil using supercritical CO₂ extraction. *Acta Horticulturae*1999. p. 21-5.

84. Farshbaf Moghaddam M, Omidbaigi R, Sefidkon F. Evaluation of effect of environment conditions on yield and chemical composition of *Tagetes minuta* L. essential oil. *Journal of Medicinal Plants*. 2006;5(18):49-55.

85. Singh M. Effect of nitrogen, irrigation and season of planting on herbage, oil yield and quality of South American marigold (*Tagetes minuta* L.) grown on alfisol. *Journal of Horticultural Science and Biotechnology*. 2001;76(1):52-4.

86. NA A, FS S, AG A-K, GM H, N A, SS A-S, et al. Composition of essential oil from *Tagetes minuta* and its cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities. *Nat Prod Commun [Internet]*. 2014; 9(2):[265-8 pp.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24689306>.

87. Nchu F, Magano SR, Eloff JN. In vitro anti-tick properties of the essential oil of *Tagetes minuta* L. (Asteraceae) on *Hyalomma rufipes* (Acari: Ixodidae). *Onderstepoort J Vet Res*. 2012;79(1):E1-5.

88. Héthelyi E, Tétényi P, Dabi E, Dános B. The role of mass spectrometry in medicinal plant research. *Biomed Environ Mass Spectrom*.14(11):627-32.

89. Hethelyi E, Danos B, Tetenyi P, Koczka I. GC/MS analysis of the essential oils of four *Tagetes* species and the microbial activity of *Tagetes minuta*. *Herba Hungarica*. 1987;26(1):49-61.

90. Lohani H, Andola HC, Bhandari U, Chauhan N, Sagar Pal D. Chemical constituents of volatile oil of *Tagetes minuta* L. cultivated in Uttarakhand Himalayas. *Medicinal Plants*. 2012;4(1):42-4.

91. Vazquez AM, Demmel GI, Criado SG, Aimar ML, Cantero JJ, Rossi LI, et al. Phytochemistry of *Tagetes minuta* L. (Asteraceae) from Cordoba, Argentina: comparative study between essential oil and HS-SPME analyses. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat*. 2011;10(4):351-62.

92. Villiers DJJd, Garbers CF, Laurie RN. Synthesis of tagetenones and their occurrence in oil of *Tagetes minuta*. *Phytochemistry*. 1971;10(6):1359-61.
93. Mohamed MAH, Harris PJC, Henderson J, Senatore F. Effect of drought stress on the yield and composition of volatile oils of drought-tolerant and non-drought-tolerant clones of *Tagetes minuta*. *Planta Medica*. 2002;68(5):472-4.
94. Moghaddam M, Omidbiagi R, Sefidkon F. Chemical composition of the essential oil of *Tagetes minuta* L. *Journal of Essential Oil Research*. 2007;19(1):3-4.
95. Rajeswara Rao BR, Kaul PN, Bhattacharya AK, Rajput DK, Syamasundar KV, Ramesh S. Comparative chemical composition of steam-distilled and water-soluble essential oils of South American marigold (*Tagetes minuta* L.). *Journal of Essential Oil Research*. 2006;18(6):622-6.
96. Thappa RK, Agarwal SG, Kalia NK, Kapoor R. Changes in chemical composition of *Tagetes minuta* oil at various stages of flowering and fruiting. *Journal of Essential Oil Research*. 1993;5(4):375-9.
97. Chalchat JC, Garry RP, Menut C, Lamaty G, Malhuret R, Chopineau J. Correlation between Chemical Composition and Antimicrobial Activity. VI. Activity of Some African Essential Oils. *Journal of Essential Oil Research*. 1997;9(1):67-75.
98. Marotti M, Piccaglia R, Biavati B, Marotti I. Characterization and yield evaluation of essential oils from different *tagetes* species. *Journal of Essential Oil Research*. 2004;16(5):440-4.
99. Saharkhiz MJ, Estahbanati MN, Rezaei M, Tafazoli E, Delavar H. Foliar application of diammonium phosphate increases essential oil content and changes its compositions in mexican marigold (*Tagetes minuta* L.). *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*. 2012;15(2):244-9.
100. Wanzala W, Ogoma SB. Chemical Composition and Mosquito Repellency of Essential Oil of *Tagetes minuta* from the Southern Slopes of Mount Elgon in Western Kenya. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*. 2013;16(2):216-32.
101. Maurer B, Hauser A. 5-isobutyl-3-methyl-2-furancarbaldehyde, a new monoterpenoid from the essential oil of *tagetes glandulifera* schrank. *Tetrahedron Letters*. 1984;25(10):1061-2.
102. Gañán N, Brignole EA. Supercritical carbon dioxide fractionation of *T. minuta* and *S. officinalis* essential oils: Experiments and process analysis. *Journal of Supercritical Fluids*. 2013;78:12-20.
103. García DA, Perillo MA, Zygadlo JA, Martijena ID. The essential oil from *Tagetes minuta* L. modulates the binding of [3H]flunitrazepam to crude membranes from chick brain. *Lipids*. 1995;30(12):1105-10.
104. Garcia MV, Matias J, Barros JC, de Lima DP, Lopes RS, Andreotti R. Chemical identification of *Tagetes minuta* Linnaeus (Asteraceae) essential oil and its acaricidal effect on ticks. *Caracterização química e efeito acaricida do óleo essencial de Tagetes minuta Linnaeus (Asteraceae) em carrapatos*. 2012;21(4):405-11.
105. Chagonda LS, Makanda C, Chalchat JC. Essential oils of four wild and semi-wild plants from Zimbabwe: *Colospermum mopane* (Kirk ex Benth.) Kirk ex Leonard, *Helichrysum splendidum* (Thunb.) Less, *Myrothamnus flabellifolia* (Welw.) and *Tagetes minuta* L. *Journal of Essential Oil Research*. 1999;11(5):573-8.
106. Al-Musayeib NM, Mohamed GA, Ibrahim SR, Ross SA. New Thiophene and Flavonoid from *Tagetes minuta* Leaves Growing in Saudi Arabia. *Molecules*. 19(3):2819-28.

107. Perich MJ, Wells C, Bertsch W, Tredway KE. Isolation of the insecticidal components of *Tagetes minuta* (Compositae) against mosquito larvae and adults. *J Am Mosq Control Assoc.*11(3):307-10.
108. Atkinson RE, Curtis RF, Phillips GT. 1310. Naturally-occurring thiophens. Bithienyl derivatives from *Tagetes minuta* L. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1965:7109-15.
109. Hitmi A, Coudret A, Barthomeuf C. The production of pyrethrins by plant cell and tissue cultures of *Chrysanthemum cinerariaefolium* and *Tagetes* species. *Crit Rev Biochem Mol Biol.*35(5):317-37.
110. Canada H. MARIGOLD EXTRACT AND ISOLATES (LUTEIN AND ZEAXANTHIN). In: (NNHPD) NaN-pHPD, editor. Canada2011. p. 12 p.
111. Al-Musayeib NM, Mothana RA, Matheeußen A, Cos P, Maes L. In vitro antiplasmodial, antileishmanial and antitrypanosomal activities of selected medicinal plants used in the traditional Arabian Peninsular region. *BMC Complement Altern Med.*12:49-.
112. Tereschuk ML, Riera MV, Castro GR, Abdala LR. Antimicrobial activity of flavonoids from leaves of *Tagetes minuta*. *J Ethnopharmacol.*56(3):227-32.
113. Matos FJdA. Plantas da medicina popular do Nordeste: propriedades atribuídas e confirmadas. Fortaleza, CE: EUFC; 1999. 80 p.
114. FA H, S A, NK M, M M, R B-Z, OW M, et al. Traditional herbal drugs of southern Uganda, I.2000; 70(3):[281-300 pp.].
115. ***Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências.***, RDC nº 10, de 9 de março de 2010 (2010).
116. BRASIL. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira.** Brasília2011. Available from: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf.
117. Figueroa Soliz N, Estevez Martini T, Giménez Turba A. Propiedades antibacterianas, antimicóticas e insecticidas de aceites esenciales de especies vegetales aromáticas nativas
- Antibacterian proprietorship and insecticides actions of essential oils of aromatic native plant species. *Biofarbo.*4(4):51-62.
118. Ibrahim MA, Kainulainen P, Aflatuni A, Tiilikkala K, Holopainen JK. Insecticidal, repellent, antimicrobial activity and phytotoxicity of essential oils: With special reference to limonene and its suitability for control of insect pests. *Agricultural and Food Science in Finland.* 2001;10(3):243-59.
119. Bii CC, Siboe GM, Mibey RK. Plant essential oils with promising antifungal activity. *East Afr Med J.*77(6):319-22.
120. Motsei ML, Lindsey KL, Staden Jv, Jäger AK. Screening of traditionally used South African plants for antifungal activity against *Candida albicans* *Journal of Ethnopharmacology [Internet].* 2003; 86(2-3):[235-41 pp.].
121. Mota FV, Gonçalves CL, Schuch LFD, Coimbra HS, Hartwig C. Comparison of several hydroalcoholic extracts from plants with antiseptic/disinfectant ethnographic indication. Comparación de distintas extracciones hidroalcohólicas de plantas con indicativo etnográfico antiséptico/desinfectante. 2011;16(3):236-43.

122. Pérez-Cruz F, Cortés C, Atala E, Bohle P, Valenzuela F, Olea-Azar C, et al. Use of pyrogallol red and pyranine as probes to evaluate antioxidant capacities towards hypochlorite. *Molecules*.18(2):1638-52.
123. Martijena ID, Garcia DA, Marin RH, Perillo MA, Zygadlo JP. Anxiogenic-like and antidepressant-like effects of the essential oil from *Tagetes minuta*. *Fitoterapia*. 1998;69(2):155-60.
124. Perillo MA, García DA, Marín RH, Zygadlo JA. Tagetone modulates the coupling of flunitrazepam and GABA binding sites at GABA(A) receptor from chick brain membranes. *Molecular Membrane Biology*. 1999;16(2):189-94.
125. Wells C, Bertsch W, Perich M. Isolation of volatiles with insecticidal properties from the genus *Tagetes* (marigold). *Chromatographia*. 1992;34(5-8):241-8.
126. Okoth J. *Tagetes minuta* L., as a repellent and insecticide against adult mosquitoes. *East Afr Med J*.50(6):317-22.
127. Ebadollahi A. Iranian plant essential oils as sources of natural insecticide agents. *International Journal of Biological Chemistry*. 2011;5(5):266-90.

GLOSSÁRIO

Decocção: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste na ebulição da droga vegetal em água potável por tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas ou que contenham substâncias de interesse com baixa solubilidade em água (*conforme RDC n° 26/2014*).

Derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros (*conforme RDC n° 26/2014*).

Droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (*conforme RDC n° 26/2014*).

Infusão: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste em verter água potável fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, ou com substâncias ativas voláteis ou ainda com boa solubilidade em água (*conforme RDC n° 26/2014*).

Nomenclatura botânica: espécie (gênero + epíteto específico) (*conforme RDC n° 26/2014*).

Notificação: prévia comunicação à Anvisa informando se pretende fabricar, importar e comercializar produtos tradicionais fitoterápicos (*conforme RDC n° 26/2014*).

Óleo essencial ou volátil: produto volátil de origem vegetal obtido por processo físico (destilação por arraste com vapor de água, destilação a pressão reduzida ou outro método adequado). Os óleos essenciais podem se apresentar isoladamente ou misturados entre si, retificados, desterpenados ou concentrados. Entende-se por retificados, os produtos que tenham sido submetidos a um processo de destilação fracionada para concentrar determinados componentes; por concentrados, os que tenham sido parcialmente desterpenados; por desterpenados, aqueles dos quais tenha sido retirada a quase totalidade dos terpenos (*conforme RDC n° 2/2007*).

Resolução de Diretoria Colegiada (RDC): ato que expressa decisão colegiada para edição de normas sobre matérias de competência da Agência, com previsão de sanções em caso de descumprimento (*conforme Portaria nº 650/2014*).