

ÓLEOS ESSENCIAIS

Antônio Carlos Siani

siani@gene.dbbm.fiocruz.br

André Luiz Franco Sampaio

sampaio@gene.dbbm.fiocruz.br

Mariana Conceição de Sousa

mcsouza@far.fiocruz.br

Maria das Graças Müller Oliveira Henriques

henrique@gene.dbbm.fiocruz.br

Laboratório de Química de Produtos Naturais e Farmacologia Aplicada de Far-Manguinhos, Fundação Oswaldo

Cruz, Rio de Janeiro

Mônica Freiman de Sousa Ramos

mfreiman@pharma.ufjf.br

Departamento de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Potencial anti-inflamatório

Fotos cedidas pelos autores

Os óleos essenciais constituem os elementos voláteis contidos em vários órgãos das plantas e assim são denominados devido à composição lipofílica que apresentam, quimicamente diferentes da composição glicerídica dos verdadeiros óleos e gorduras. Estão associados a várias

funções necessárias à sobrevivência do vegetal em seu ecossistema, exercendo papel fundamental na defesa contra microorganismos e predadores, e também na atração de insetos e outros agentes fecundadores. Na prática médica popular, os óleos essenciais possuem uma larga tradição de uso.

Quimicamente, em sua maioria, são

constituídos de substâncias terpênicas e eventualmente de fenilpropanóides, acrescidos de moléculas menores, como álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas de cadeia curta. O perfil terpênico apresenta normalmente substâncias constituídas de moléculas de dez e de quinze carbonos (monoterpenos e sesquiterpenos), mas, dependendo do método de extração e da composição da planta, terpenos menos voláteis podem aparecer na composição do óleo essencial (assim como podem se perder os elementos mais leves).

De acordo com a família a que pertencem, as diversas espécies de plantas acumulam esses elementos voláteis em órgãos anatômicos específicos. Do ponto de vista de exploração da biodiversidade vegetal, quando esse órgão representa um substrato renovável (ex: resina, folha, flor, fruto, semente), é possível extrair-se a essência sem eliminar a planta. Isso a torna uma fonte de óleo essencial ecologicamente correta. No entanto, a grande parte dos óleos essenciais mundialmente comercializados são atualmente oriundos de cultivos racionalizados e, sempre que possível, estabilizados genética e climaticamente, o que garante a reprodutibilidade do perfil químico do produto.

A FAMÍLIA MYRTACEAE

Dentre as famílias que concentram seus elementos voláteis nas folhas destaca-se a família *Myrtaceae*, que contém uma centena de gêneros e cerca de 3.500 espécies distribuídas por

UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS

O uso dos óleos essenciais como agentes medicinais é conhecido desde a remota antiguidade. Há registros pictóricos de seis mil anos atrás, entre os egípcios, de práticas religiosas associadas à cura de males, às unções da realeza, e à busca de bem estar físico, através dos aromas obtidos de partes específicas de certos vegetais, como resinas, folhas, flores, sementes, etc. As substâncias aromáticas também já eram populares nas antigas China e Índia, centenas de anos antes da era cristã, quando eram incorporados em incenso, poções e vários tipos de acessórios, usados diretamente sobre o corpo. No entanto, foi apenas a partir da Idade Média, através do processo de destilação, introduzido pelos cientistas muçulmanos, que se iniciou a real comercialização de materiais aromáticos (Tyrrel, 1990).

A primeira obra contendo referências para o uso médico de ervas e óleos de sementes aromáticas, o "Kraüterburch", foi publicada em 1551, pelo alemão Alan Lonicir. O termo Aromaterapia foi cunhado pelo químico francês M. Gatefossé, a partir da experiência em acelerar sua própria convalescença das queimaduras sofridas após um grave acidente em seu laboratório, através do uso da essência de lavanda.

Há cerca de duas décadas, vem se consolidando nos meios científicos o termo Aromacologia, que trata do estímulo, por intermédio do olfato, ao sistema límbico cerebral e ao hipotálamo, respectivamente o responsável pelo controle do comportamento emocional e impulsos motivacionais do ser humano, e o controlador da maioria das funções vegetativas e endócrinas do corpo (Corazza, 2000).

A Aromacologia lida com os efeitos resultantes de estímulos alcançados através das vias olfativas até o cérebro. Não trata dos efeitos alcançados por intermédio da introdução de agentes ativos na corrente sanguínea, ou através da ingestão ou da absorção transdérmica, resultante da aplicação por massagem (Jelinek, 1994). Os experimentos com o sistema olfativo e inalações são principalmente efetuados no Japão, Estados Unidos e Europa.. Fora a indústria de cosméticos, poucos trabalhos foram desenvolvidos sobre a aplicação tópica dos óleos, e são concentrados em seus efeitos terapêuticos, associados às práticas de massagens em pacientes hospitalizados. A maior parte da pesquisa realizada com óleos essenciais ingeridos é executada pelas indústrias de alimentos e bebidas, e não visam exatamente seus aspectos farmacológicos (Buckle, 1993).

Tabela 1: Principais constituintes dos óleos essenciais de folhas de árvore de jambolão (EJ), goiabeira (PG) e araçazeiro (PW)

Constituinte ¹	Abundância relativa ²			IR ³
	EJ	PG	PW	
a-pineno	22	-	14	934
Limoneno	7.3	1.6	3.7	1024
1,8-cineol	-	0.21	8.4	1028
cis-b-ocimeno	10	-	-	1036
trans-b-ocimeno	5.9	-	-	1045
a-terpineol	7.0	-	1.3	1188
b-cariofileno	9.5	12	21	1415
a-humulene	5.5	15	3.7	1446
a-selineno	-	10	-	1493
α-Eudesmol	-	-	8.5	1625
cedr-8 (15)- en-9-a-ol	-	7.6	-	1633
b-eudesmol	-	-	6.8	1644
a-eudesmol	-	-	8.2	1648
5-epi-neo-intermedeol	-	5.6	-	1653

¹Componentes que apresentaram área acima de 5% em ao menos uma das espécies.

²Calculada a partir das áreas dos sinais nos cromatogramas (injeções: 1ml de solução de 6 mg de óleo em 100ml de CH₂Cl₂). As análises foram realizadas em um equipamento Hewlett Packard 6890, sob as seguintes condições: coluna capilar HP-5 MS (30m x 0.32 mm x 0.25 mm espessura do filme); gás carreador He, fluxo 0,5 ml/min; Tinjetor 250 °C; Tinitial 70 °C; Tfinal 280 °C; taxa de aquecimento 3°/min, razão de *split* 1/20.

³IR: Índice de Retenção (Adams, 1995).

todo o mundo, preferencialmente nas zonas tropicais e subtropicais da América e Austrália (Joly, 1979).

Largamente espalhadas nas florestas brasileiras, muitas de suas espécies são cultivadas por conta de seus frutos comestíveis, com finalidade ornamental, como fonte de madeira e lenha, ou precisamente como fonte de essências de valor comercial. Quatro gêneros são os mais importantes na família: *Eucalyptus*, *Melaleuca*, *Eugenia* e *Psidium*; fazendo parte dos dois últimos a goiabeira (*Psidium guajava*), um dos tipos de araçazeiro (*Psidium widgrenianum*) e a árvore de jambolão, jamelão ou azeitona (*Eugenia jambolana*, reclassificado como *Syzygium cumini*).

O óleo essencial de muitas espécies do gênero *Eucalyptus* encontra inúmeras aplicações na indústria de materiais de limpeza, como desinfetantes sanitários e outros. O gênero *Melaleuca*, de origem australiana, reúne as espécies denominadas mundialmente de "tea tree". Possuem

alto poder germicida e chegaram a ser extensivamente aplicados nas práticas odontológicas (Guenter, 1976).

Muitas espécies dessa família são

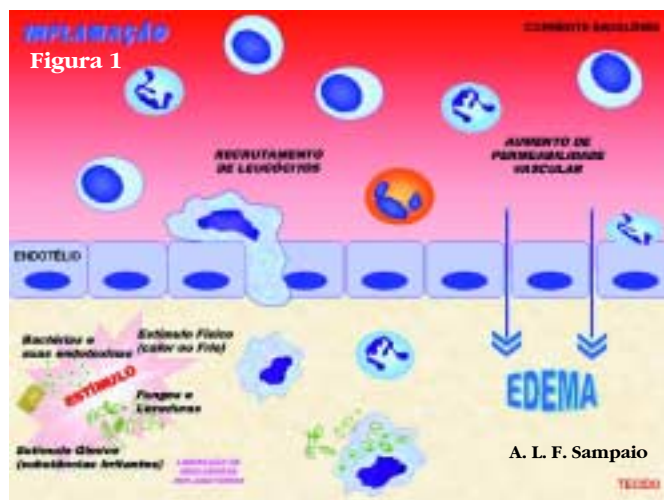
Mais recentemente foram comprovadas, em camundongos e cobaias, as atividades antiinflamatória, antipirética e depressora do sistema nervoso central, pelo extrato alcoólico das folhas de goiaba (Olajide *et al.*, 1999), pelo seu óleo essencial e de duas outras espécies de araçá (Meckes *et al.*, 1996; Santos *et al.*, 1996a). O óleo essencial das folhas de *Psidium guyanensis* e *P. pobliatum* (araçazeiros que ocorrem no Nordeste do Brasil) apresentam ações anticonvulsivante e analgésica e antiinflamatória em animais (Santos *et al.* 1996b; Santos *et al.*, 1998; Teixeira *et al.*, 1994).

Os decoctos de *Eugenia jambos* (jambô) e de *Eugenia uniflora* (pitanga) demonstraram atividade antiinflamatória e diminuição do trânsito intestinal, além de aumentarem o tempo de sono induzido por pentobarbital (Olajide *et al.*, 1999). Mais recentemente, testes farmacológicos em animais com o extrato dessa planta demonstraram confirmar seu uso folclórico em determinadas regiões como agente anti-hipertensivo (Consolini *et al.*, 1999). O extrato de folha de *Eugenia uniflora* ainda é recomendado popularmente contra a gota (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 1987) e possui efeito como antioxidante (Theodoluz *et al.*, 1998). As folhas de *Eugenia brasiliensis* (grumixama) são reportadas como anti-reumáticas (Corrêa, 1984).

Apesar de um largo espectro de atividades biológicas já ter sido descrito para os óleos essenciais, (principalmente a atividade antimicrobiana), existem pouquíssimos estudos sobre a atividade antiinflamatória desses compostos (Gil *et al.*, 1989; Siani *et al.*, 1999); e essa exploração farmacológica foi o objeto do presente trabalho, utilizando-se, para isso, os óleos essenciais de três espécies da família Myrtaceae.

A REAÇÃO INFLAMATÓRIA

A reação inflamatória é um fenômeno estereotipado, cujos sinais cardinais foram primeiro descritos por Celsus (178 AC), como sendo rubor, tumor, calor e dolor. A estes, Galen adicionou a perda de função (Rocha e Silva, 1978; Sedgwick & Willoughby, 1985). Hoje em dia, já está bem estabelecido o fato de que estes sinais são consequência da liberação de substâncias químicas no local da injúria (por exemplo, histamina, bradicinina, PAF,



usadas na medicina popular. Por exemplo, as folhas de *Psidium guajava* (goiaba) são usadas como agente estimulante, antiinflamatório, antibacteriano; e para tratar hemorragias, diabetes, diarreia e infestações de vermes intestinais (Gupta, 1995).

Tabela 2: Composição terpênica geral dos óleos essenciais de folhas de árvore de jambolão (EJ), goiabeira (PG) e araçazeiro (PW)

Composição Terpênica*	% EJ	% PG	% PW
Monoterpenos hidrocarbonetos	57	0.37	20
Monoterpenos oxigenados	12	0.55	15
Monoterpenos totais	69	-	34
Sesquiterpenos hidrocarbonetos	19	62	33
Sesquiterpenos oxigenados	12	33	32
Sesquiterpenos totais	31	95	66

*Baseada nas áreas relativas dos sinais dos cromatogramas

prostaglandinas e leucotrienos), originando os dois componentes básicos da inflamação: as alterações vasculares e o acúmulo de células.

As alterações vasculares iniciam-se imediatamente e desenvolvem-se durante as primeiras horas após o estímulo inflamatório e; consistem em vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo segui-

do por estase, aumento de permeabilidade vascular e exsudação de plasma. Estes eventos têm como principal função facilitar o acesso ao sítio inflamatório pelos mediadores plasmáticos e células sanguíneas.

A mobilização adequada dos leucócitos circulantes para o local da injúria é fundamental para a defesa do organismo,

especialmente por suas ações de fagocitose e destruição de agentes patogênicos, como, por exemplo, bactérias que atingem o tecido. No entanto, nos casos em que o processo inflamatório é persistente, o acúmulo de células pode ser lesivo ao tecido. É o que ocorre na asma, com intenso acúmulo de eosinófilos, e na artrite reumatóide, com o acúmulo de leucócitos mononucleares.

Nos dois casos, a presença constante de células ativadas no foco inflamatório conduz à liberação de enzimas lisossomais e de mediadores endógenos, que causam intenso dano tecidual, conduzindo à cronificação da reação.

Diversos modelos experimentais têm sido utilizados no estudo da reação inflamatória. Dentre estes, destaca-se a pleurisia (Spector, 1956), um modelo clássico muito utilizado no estudo do processo inflamatório agudo e no *screening* de drogas, que permite a avaliação de diversos parâmetros, como: extravasamento de proteínas, migração de leucócitos e envolvimento de mediadores químicos; não só qualitativamente, mas também quantitativamente (Mikami & Miyasaka, 1983). Este modelo, utilizado em ratos, foi adaptado para camundongos e tem sido utilizado no estudo de reações inflamatórias induzidas por diversos agentes, como: carragenina (Henriques *et al.*, 1990), zimosan (parede do fungo *Saccharomyces cerevisiae*), endotoxina de *Escherichia coli* (LPS), alérgeno (Bozza *et al.*, 1994; Siani *et al.*, 1999), e *Mycobacterium bovis* BCG (Menezes-de-Lima Jr. *et al.*, 1997), entre outros. Neste modelo,

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS ÓLEOS ESSENCIAIS

Sem dúvida, os óleos essenciais encontram sua maior aplicação biológica como agentes antimicrobianos. Esta capacidade, presente na grande maioria destes compostos, de certa maneira representa uma extensão do próprio papel que exercem nas plantas, defendendo-as de bactérias e fungos fitopatogênicos. A maior parte dos trabalhos sobre atividades biológicas atribuídas aos óleos essenciais, que são descritos na literatura especializada, versam sobre este aspecto (Janssen *et al.*, 1987).

Em experimentos in vitro, realizados na Índia, o óleo essencial das folhas de jambolão foi efetivo em inibir o crescimento do vibrião da cólera (Vibrio cholerae) até a diluição de 1:500, com moderado efeito quando 1:1000. Um efeito ainda maior foi conseguido com o óleo de Eugenia bracteata.. Ambos ainda exibiram uma eficácia contra Salmonella typhi (Rao et al., 1970).

Recentemente, os óleos essenciais de dezessete espécies de mirtáceas foram testados contra seis microorganismos, entre bactérias e fungos. Os melhores resultados revelaram as boas inibições do crescimento de Staphylococcus aureus e S. epidermidis, sendo que a espécie Marlierea eugeniopsoides foi a mais efetiva, estendendo o poder inibitório a vários outros microorganismos (Limberger et al., 1998). Por outro lado, os óleos essenciais de três espécies de Psidium foram ativos contra Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa (Santos et al., 1997b). O óleo de Melaleuca alternifolia demonstrou um poder germicida superior ao fenol, quando testado frente ao Bacillus typhosus (Guenter, 1976).

Alguns óleos essenciais foram ativos em testes in vitro contra o Plasmodium falciparum, o agente infectante da malária.. Este efeito é atribuído provavelmente a um sinergismo entre as substâncias terpenóides neles presentes (Milbau et al., 1997). Também há registros da efetividade in vitro de óleos essenciais sobre Entamoeba histolytica (De Blasi et al., 1990) e sobre a cercária do Schistosoma mansoni (Frischkorn et al., 1978).

Entre muitas outras atividades farmacológicas específicas descritas para os óleos essenciais, ainda são dignas de menção as atividades inibidoras do crescimento de células neoplásicas (Siani *et al.*, 1999; Saens *et al.* 1996) e de alguns tipos de vírus, incluindo herpes simplex tipo 1 (Siddiqui *et al.*, 1996), influenza e HIV (Hayasbi *et al.*, 1995).

Seguindo um paradigma análogo ao papel dos terpenóides nas plantas, a pesquisa dos óleos essenciais como agentes repelentes de insetos vem revelando o potencial destes compostos nesta área (Don-Pedro, 1996). Recentemente, vêm sendo realizados com sucesso alguns testes biológicos de repelência aos insetos vetores de doenças como os mosquitos do gênero Aedes, transmissores da dengue (Matsuda, 1996) e o transmissor da doença de Chagas (Fournet, 1996).

PLEURISIA

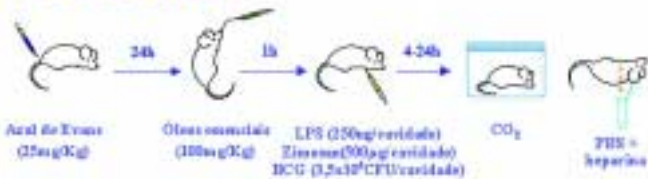
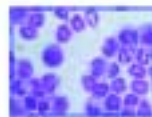


Figura 2



Contagem Total & Diferencial dos leucócitos

LIPOSSOMAS

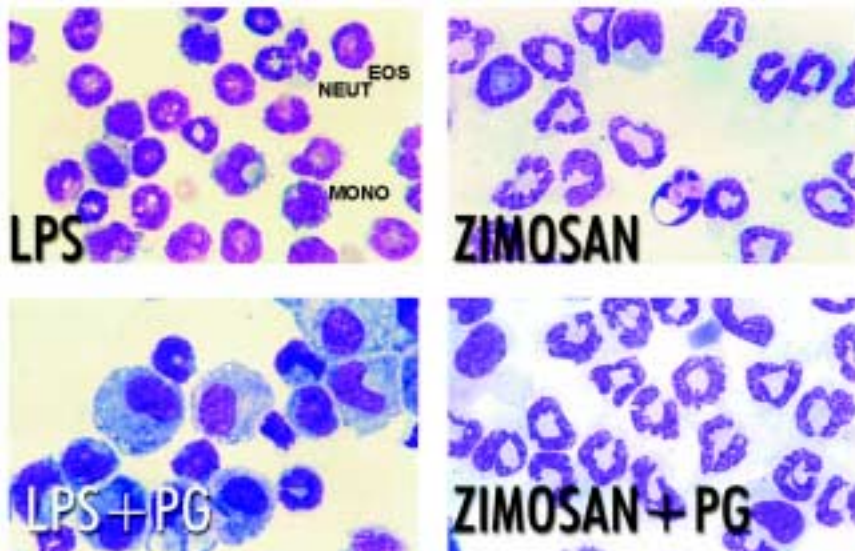


A. L. F. Sampaio

os óleos são administrados por via oral (100 mg/Kg), na forma de lipossomas, num volume final de 500 µL, 1 hora antes da injeção do estímulo (Figura 2).

O nosso grupo de trabalho tem como uma das linhas de pesquisa, verificar,

na Lamk. (EJ), *Psidium guajava* L. (PG) e *Psidium widgrenianum* Berg (PW), através do modelo de pleurisia induzida por estímulos de origem fúngica (zimosan), bacteriana (LPS ou BCG) e de origem alérgica.



A. L. F. Sampaio & M. C. Souza

Figura 3: Inibição do acúmulo de neutrófilos e eosinófilos na inflamação induzida por LPS, após o tratamento com o óleo essencial PG

entre outras potencialidades, a atividade antiinflamatória apresentada pelos componentes voláteis das plantas. Estes são normalmente provenientes de partes renováveis dos vegetais, como folhas, frutos, sementes e resinas, o que contribui para o aproveitamento medicinal sustentado das espécies.

Neste âmbito, este estudo relata a análise química e a avaliação farmacológica de óleos essenciais das folhas de três espécies de mirtáceas: *Eugenia jambola-*

Os óleos essenciais foram obtidos de folhas frescas por hidrodestilação, utilizando-se o aparato de Clevenger. A caracterização química e a identificação dos componentes presentes nos óleos essenciais foi realizada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas e cálculos de Índice de Retenção (Adams, 1995).

A composição dos óleos das três espécies pode ser observada na Tabela 1. As folhas do jambolão (EJ) apresen-

tam o maior conteúdo de monoterpenos totais (69%), seguidas pelas folhas do araçazeiro (PW; 34%), enquanto as de goiabeira (PG) são constituídas quase totalmente por sesquiterpenos (Tabela 2). Entre estes últimos, destacam-se o β -cariofileno, o α -humuleno (em EJ e PG) e o α -selineno (em PG). Das três espécies, o PW apresenta um alto conteúdo (24%) de álcoois do tipo eudesmano, já descritos em espécies congêneres e relatadas como responsáveis pela atividade anti-convulsivante (Andrade-Neto *et al.*, 1994; Santos *et al.*, 1997a). Os monoterpenos mais abundantes no araçazeiro são o α -pineno e o 1,8-cineol. Em EJ este último dá lugar principalmente aos β -ocimeno e limoneno, aparecendo o α -terpineol como espécie monoterpênica oxigenada relevante.

Na avaliação da atividade antiinflamatória no modelo de edema induzido na pata de ratos pela injeção carragenina, o uso dos óleos essenciais diminuiu a formação do edema e, no caso específico do óleo de *Psidium guyanensis*, também observa-se uma atividade analgésica (Martin *et al.*, 1993; Santos *et al.*, 1996b). Entretanto, no modelo de pleurisia em camundongos induzido pela injeção de zimosan, o tratamento dos animais por via oral com os óleos essenciais das três espécies de mirtáceas, não alterou a formação do edema pleural induzido pela injeção do zimosan. Isto aparentemente, se deve à ausência de efeitos dos óleos sobre a migração de neutrófilos (Figura 3), pois, neste modelo inflamatório, a formação do edema depende do acúmulo destes leucócitos. Estes dados sugerem que os óleos essenciais parecem atuar como antiinflamatórios em alguns tipos de reações inflamatórias agudas.

As reações inflamatórias induzidas por bactérias, micobactérias ou seus polissacarídeos, caracterizam-se por um acúmulo mais tardio de leucócitos mononucleares (monócitos e linfócitos), neutrófilos e eosinófilos (Bozza *et al.*, 1994; Penido *et al.*, 1997; Menezes-de-Lima Jr. *et al.*, 1997). Uma das características mais marcantes de doenças de origem alérgica, parasitária, e nas inflamações pulmonares de





Cortes transversais das folhas das espécies (a) *Eugenia jambolana* (base da nervura mediana, aumento 200x), (b) *Psidium widgrenianum* (mesófilo, aumento 100x), (c) *Psidium gajava* (base da nervura mediana, aumento 100x); destacando-se a presença das bolsas secretoras de origem esquizogênica, onde se acumula o óleo essencial. - Fotos obtidas em microscópio ótico acoplado a sistema de microfotografia, corantes verde-iodo e vermelho do Congo.

Cortes histológicos e fotos por José Luís Pinto Ferreira, LQPN, Far-Manguinhos, FIOCRUZ

origem bacteriana, é a presença de eosinófilos no foco inflamatório. O acúmulo deste leucócito tem sido considerado como uma das principais causas de dano ao tecido pulmonar, que é uma característica marcante destas patogenias.

Na reação inflamatória induzida pelo LPS, tanto o acúmulo de leucócitos mononucleares quanto o de eosinófilos são inibidos pelo tratamento com o óleo EJ, enquanto o óleo PW inibe o acúmulo de células mononucleares, neutrófilos e eosinófilos, sugerindo uma atividade destes óleos sobre o acúmulo de leucócitos em reações pouco mais tardias (Figuras 3 e 4).

A reação inflamatória induzida pela injeção intratorácica do *Mycobacterium bovis* (BCG) apresenta um perfil bifásico quanto ao fluxo de leucócitos para a cavidade pleural de camundongos. A primeira fase tem início em 4 horas, quando se observa uma migração seletiva dos neutrófilos. Após 24 horas, o acúmulo celular é mais intenso, observando-se o influxo de células mononucleares, neutrófilos e eosinófilos, que é mantido até 48 horas, sendo que o acúmulo de eosinófilos depende de outros mediadores inflamatórios envolvidos no processo. A segunda fase é observada após 15 dias e caracteriza-se pelo acúmulo predominante de leucócitos mononucleares e de neutrófilos (Menezes-de-Lima Jr. *et al.*, 1997).

O tratamento dos animais com o óleo essencial PW inibe de forma significativa a migração de eosinófilos induzida pela injeção intratorácica do BCG em 24h, sem, no entanto, interferir com a migração de neutrófilos. Por outro lado, o tratamento com EJ potencializa a reação inflamatória induzida pelo BCG, induzindo um aumento do acúmulo de leucócitos mononucleares e eosinófilos. Apesar deste efeito pró-inflamatório de EJ no

modelo de pleurisia induzida por BCG, este óleo suprime completamente a produção de citocinas e de óxido nítrico *in vitro*. A inibição destes mediadores, que desempenham um papel importante na defesa do organismo contra infecção por micobactérias, poderia acarretar um aumento do acúmulo de leucócitos para tentar conter a infecção.

Já na reação inflamatória alérgica, que é caracterizada por um intenso acúmulo de eosinófilos, EJ e PW não foram eficazes, apesar do efeito inibitório do último sobre o acúmulo deste tipo celular induzido por LPS ou BCG. Portanto, entre os óleos essenciais avaliados, EJ e PW apresentaram a atividade antiinflamatória mais eficiente, principalmente em reações inflamatórias de origem bacteriana.

A relação entre a capacidade antiinflamatória e a presença de alguns dos principais componentes dos óleos, o α -pineno e o β -cariofileno, foi então investigada através da avaliação da atividade destes terpenos frente à pleurisia induzida por LPS. O tratamento com o monoterpeneo α -pineno não foi capaz de inibir a migração de eosinófilos, enquanto que o sequiterpeneo β -cariofileno inibiu de forma significativa a migração de eosinófilos induzida por LPS. Há descrições do efeito inibitório, por estes terpenos, do edema de pata induzido pela carragenina em ratos (Oceite *et al.*, 1989; Martin *et al.*, 1993).

Como conclusão geral, os óleos essenciais apresentaram atividade inibitória sobre a formação de edema, apesar de não serem eficazes na reação inflamatória aguda com envolvimento de componentes celulares, ou na reação de origem alérgica. Os óleos de *E. jambolana* e de *P. widgrenianum* são eficazes no controle da reação tardia de origem bacteriana, sugerindo que alguns óleos

essenciais podem vir a ser úteis no controle do processo inflamatório exacerbado, que acompanha determinadas infecções bacterianas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade Neto, M., Alencar, J.W., Cunha, A. N., Silveira, E.R. Volatile constituents of *Psidium poblianum* Berg. and *Psidium guyanensis* Pers., 1994. *J. Essent. Oil Res.* 6, 299-300.
- Adams, R. P. 1995., Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography / Mass Spectrometry, Allured Publishing Corporation, Illinois, USA, 470 pp.
- Bozza, P. T., Castro-Faria-Neto, H. C.; Penido, C.; Lorangeira, A. P.; Henriques, M.G.M.O.; Silva, P.M.; Martins, M. A.; Ribeiro-dos-Santos, R. and Cordeiro, R.S.B., 1994. Requirement for lymphocytes and resident macrophages in LPS-induced pleural eosinophil accumulation. *J. Leukoc. Biol.* 56, 151.
- Buckle, J., 1993. Aromatherapy. *Nurs. Times*, 89(20), 32-35.
- Consolini, A. E., Baldini, O. A. N., Amat, A. G., 1999. Pharmacological basis for the empirical use of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) as antihypertensive. *Journal of Ethnopharmac.*, 66, 33-39.
- Corazza, S., 2000. Aromacologia através dos tempos. *Cosméticos & Perfumes* 4, 39-44.
- Corrêa, P. 1984. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas*, Imprensa Nacional, Ministério da Agricultura, Rio de Janeiro, vol. III, pp. 499-501.
- De Blasi, V., Debrot, S., Menoud, P. A., Gendre, L., Showing, J., 1990. Amoebicidal effect of essential oils *in vitro*. *J. Toxic. Clin. Exp.* 6, 361-373.
- Don-Pedro, K. N., 1996. Fumigant toxicity is the major route of insecticidal activity of citruspeel essential oils. *Pesticide Scien-*

ce 46, 71-78.

Fournet, A., de Arias, R., Charles, B., Bruneton, J., 1996. Chemical constituent of essential oils of Muña, Bolivian plants traditionally used as pesticides, and their insecticidal properties against Chagas' disease vectors. *Journal of Ethnopharmac.* 52, 145-149.

Frischkorn, C. G. B., Frischkorn, H. E., 1978. Cercaricidal activity of some essential oils of plants from Brazil. *Naturwissenschaften* 65, 480-483.

Gil, M. L., Jimenez, J., Ocete, M. A., Zarzuelo, A., Cabo, M. M., 1989 Comparative study of different essential oils of *Bupleurum gibraltarium* Lamark. *Pharmazie* 44, 284-287.

Guenther, E. *The Essential Oils*, Krieger Publishing Company, Malabar, Florida, Vol. IV, 1976, pp 526-448.

Gupta, M. P. *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*, CYTED-SECAB, Santafé de Bogotá, Colombia, 1995, pp. 413-420.

Hayashi, K., Kamiya, M., Hayashi, T., 1994. Virucidal effects of the steam distillate from *Houttuynia cordata* and its components on HSV-1, Influenza Vvirus and HIV. *Planta Med.* 61, 237-241.

Henriques, M. G. M. O., Weg, V. B.; Martins, M. A., Silva, P. M. R., Fernandes, P.D., Cordeiro, R. S. B., Vargaftig, B.B., 1990. Differential inhibition by two tetrazepne PAF antagonists of acute inflammation in the mouse. *Brit. J. Pharm.* 99, 164-168.

Janssen, A. M., Scheffer, J. J., Barheim-Svendsen, A., 1987. Antimicrobials activities of essential oils. *Pharm. Week.* 9, 193-197.

Jellinek, J. S., 1994. Aroma-Chology: a status review. *Cosm. Toil.* 109, 83-101.

Joly, A. B. *Botânica: Introdução à Taxonomia Vegetal*. Cia. Ed. Nacional 5ª ed., São Paulo. 1979.

Limberger, R. P., Apel, M. A., Sobral, M., Schapoval, E. S., Henriques, A. T., 1998. Investigaçao da atividade antimicrobiana do óleo volátil de espécies da família Myrtaceae. *Ver. Bras. Farm.* 79, 49-52.

Martin, S, Ocete, M.A, Galvez, J, Jiménez, J, Zazuelo, A 1993 Anti-inflammatory activity of the essential oil of *Bupleurum fruticoscens*. *Planta Med.* 59, 533-536

Matsuda, B. M., Surgeoner, G. A., Heal, J. D., Tucker, A. O., Maciarello, M. J., 1996. Essential oil analysis and field evaluation of the citrus plant *Pelargonium citrosum* as repellent against populations of *Aedes* mosquitoes. *J. Am. Mosq. Control Ass.* 12, 69-74.

Meckes, M., Calzada, F., Tortoriello, J., González, J. L., 1996. Terpenoids isolated from *Psidium guajava* hexane extract with

depressant activity on Central Nervous System. *Phytoth. Res.*, 10, 600-603.

Menezes-de-Lima Jr., O., Wernek-Barroso, E., Cordeiro, R.S.B. e Henriques, M.G.M.O. 1997. Effects of inhibitors of inflammatory mediators and cytokines on eosinophil and neutrophil accumulation induced by *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin in mouse pleurisy. *J. Leukoc. Biol.* 62: 778-785.

Mikami, T. e Miyasaka, K. 1983 Effects of several anti-inflammatory drugs on the various parameters in the inflammatory response in rat carragenin-induced pleurisy. *Eur. J. Pharm.* 95:1-12.

Milhau, G., Valentin, A., Benoit, F., Mallié, M., Bastide, Jean-Marie, 1997. *In vitro* antimalarial activity of eight essential oils. *J. Essent. Oil Res.* 9, 329-333.

Neto, M. A., Alencar, J. W., Cunha, A. N., Silveira, E. R., Batista, T. G., 1994. Volatile constituent of *Psidium poblianium* Berg. and *Psidium guyanensis* Pers.. *J. Essen. Oil Res.* 6, 299-300.

Ocete, M. A., Risco, S., Zarzuelo, A., Jimenez, J., 1989. Pharmacological activity of the essential oil of *Bupleurum gibraltarium*: anti-inflammatory activity and effects on isolated uteri. *Journal of Ethnopharmacology* 25, 305-313.

Olajide, O. A., Awe, S. O., Makinde, J. M., 1999. Pharmacological studies on the leaf of *Psidium guajava*. *Fitoterapia* 70, 25-31.

Penido, C., Castro-Faria-Neto, H.C., Larangeira, A. Rosas, E.C., Ribeiro dos Santos, R., Bozza, P.T., and Henriques, M.G.M.O, 1997 The role of gamma-delta T lymphocytes in lipopolysaccharide-induced eosinophil accumulation into the mouse pleural cavity. *The Journal of Immunology* 159:853-860

Rao, B. G. V. N., Nigam, S. S., 1970. The in vitro antimicrobial efficiency of essential oils. *Ind.J. Med. Res.* 58, 627-633.

Rocha e Silva, M.O. Brief history of inflammation. Handbook of experimental pharmacology. Eds. Vane, Jr.; Ferreira S.H., 1978, pp.6-25, New York: Springer-Verlag.

Saens, M. T., García, M. D., de la Puerta, R., 1996. Cytostatic activity of some essential oils against HEP-2 cells. *II Farmaco* 51, 539-540.

Santos, F. A., Rao, V. S. N., Silveira, E. R., 1996a. Studies on the neuropharmacological effects of *Psidium poblianium* essential oils. *Phytoth. Res.* 10, 655-658.

Santos, F. A., Rao, V. S. N., Silveira, E. R., 1996b. Atividade antinociceptiva resistente ao naxolone do óleo essencial de *Psidium pholianum* Berg (araçá-doce). Anais do XVI Simpósio de Plantas Medi-

nais do Brasil, Florianópolis, F-050.

Santos, F. A., Rao, V. S. N., Silveira, E. R., 1998. Investigation on the antinociceptive effect of *Psidium guajava* leaf essential oil and its major constituents. *Phytoth. Res.*, 12, 24-27.

Santos, F. A., Rao, V. S. N., Silveira, E. R., 1997a. The leaf essential oil of *Psidium guyanensis* offers protection against pentylentetrazole-induced seizures. *Planta Medica* 63, 133-135.

Santos, F. A., Cunha, G. M. A., Viana, G. S. B., Manoel, A. N., Silveira, E. R., 1997b. Antibacterial activity of essential oils from *Psidium* and *Pilocarpus* species of plants. *Phytoth. Res.* 11, 67-69.

Schmeda-Hirschmann, G., Theoduloz, C., Franco, L., Ferro, E., De Arias, A. R., 1987. Preliminary pharmacological studies on *Eugenia uniflora* leaves: xanthine oxidase inhibitory activity. *J. Ethnopharm.* 21, 183-186.

Sedgwick, A.D. e Willoughby, D.A. Initiation of the inflammatory response and its prevention. In: andbook of Inflammation, edited by Bonta, I.L., Bray, M.A. and Parnham, M.J. Elsevier, 1985, p. 27-47

Siani, A. C., Ramos, M. F. S., Menezes-de-Lima Jr., O., Ribeiro-dos-Santos, R., Fernandez-Ferreira, E., Soares, R. O. A., Rosas, E. C., Susunaga, G. S., Guimarães, A. C., Zoghbi, M.G.B., Henriques, M. G. M. O., 1999. Evaluation of antiinflammatory-related activity of essential oils from the leaves and resin of species of *Protium*. *J. Ethnopharm.* 66, 57-69.

Siddiqui, Y. M., Ettayebi, M., Haddad, A. M., Al-Ahdal, M. N., 1996. Effect of essential oils on the enveloped viruses: antiviral activity of oregano and clove oils on *Herpes simplex* virus type 1 and Newcastle disease virus. *Med. Sc. Res.* 24, 185-186.

Spector, W. G., 1956. The mediation of altered capillary permeability in acute inflammation. *J. Pathol. Bacter.* 72, 367-380.

Teixeira, L. G. M., Martins, M. M. S., Oliveira, C., Mafezoli, J., Silveira, E. R., Rao, V. S. N., 1994. Atividade antinociceptiva dos óleos essenciais de espécies de *Psidium*. Anais do XIII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil, Fortaleza, P-288.

Theoduloz, C., Franco, L., Ferro, E., Schmeda-Hirschmann, G., 1988. Xanthine oxidase inhibitory activity of Paraguayan *Myrtaceae*. *J. Ethnopharm.* 24, 179-183.

Tyrrel, M. H., 1990. Evolution of natural flavor development with the assistance of modern technologies. *Fd Tech.* January, 68-72.