

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Mentha x piperita* L. (HORTELÃ
PIMENTA).

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 Planta da espécie *Mentha piperita* L. foto obtido do site [http://pt.wikipedia.org/wiki/hortel%
c3%a3_pimenta#mediaviewer/file:mentha_piperita_
_pfefferminze.jpg](http://pt.wikipedia.org/wiki/hortel%c3%a3_pimenta#mediaviewer/file:mentha_piperita_-_pfefferminze.jpg)..... 1
- Figura 2 Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Mentha piperita* L. obtido da farmacopeia brasileira 5
- Figura 3 Estrutura química do mentol e mentona..... 9
- Figura 4 Cromatograma ilustrativo obtido da farmacopeia brasileira para o óleo volátil de *Mentha piperita* 12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Porcentagens dos principais constituintes químicos presentes na <i>Mentha piperita</i> de acordo com a Farmacopeia brasileira (6).....	13
Tabela 2 Dados da <i>Mentha piperita</i> publicado na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado da anvisa (28).....	16
Tabela 3 Lista de patentes para a espécie <i>Mentha piperita</i>	51

LISTA DE ABREVIACÕES

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAT: Catalase

CCD: Cromatografia em camada delgada

CE50: concentração eficaz média

CI50: concentração inibitória média

CL50: Concentração letal 50%

CL90: Concentração letal 90%

DL50: Dose letal média

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DPPH: 2,2-Difenil-1-picril-hidrazila

EMA: European Medicines Agency

g: grama

GSH: Glutathione

GSHPx: Glutathione peroxidase

HDL: Lipoproteínas de alta densidade

HIV-1: Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1

H₂O₂: Peróxido de hidrogénio

HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência

HSV-1, HSV-2: Vírus da herpes simples tipo 1 e 2

5HT₃: Receptor para serotonina do tipo 3

Kg: quilograma

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade

LPO: Lipoperoxidação lipídica

mg: miligrama

mL: mililitro

NaOH: Hidróxido de sódio

OMS: Organização Mundial da Saúde

Rf: fator de retenção

SOD: Superóxido desmutase

TGO: Transaminase glutâmica oxalacética

TGP: Transaminase glutâmica pirúvica

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	1
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA	1
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA	1
1.3 FAMÍLIA	1
1.4 FOTO DA PLANTA	1
1.5 NOMENCLATURA POPULAR	1
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	2
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS	2
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS	2
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL	2
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	2
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	3
2.3.1 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ	4
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES	6
3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	6
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL	6
3.1.1 Caracteres organolépticos	6
3.1.2 Requisitos de pureza	6
<i>3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns</i>	6
<i>3.1.2.2 Microbiológico</i>	7
<i>3.1.2.3 Teor de umidade</i>	7
<i>3.1.2.4 Metal pesado</i>	7
<i>3.1.2.5 Resíduos químicos</i>	7
<i>3.1.2.6 Cinzas</i>	7
3.1.3 Granulometria	7
3.1.4 Prospecção fitoquímica	8
3.1.5 Testes físico-químicos	8
3.1.6 Testes de identificação	8
3.1.7 Testes de quantificação	9
<i>3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	9
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade	10
3.2 DERIVADO VEGETAL	10
3.2.1 Descrição	10
3.2.2 Método de obtenção	10
3.2.3 Caracteres organolépticos	11
3.2.4 Requisitos de pureza	11

3.2.4.1	<i>Perfil de contaminantes comuns</i>	11
3.2.4.2	<i>Microbiológico</i>	11
3.2.4.3	<i>Teor de umidade</i>	11
3.2.4.4	<i>Metal pesado</i>	11
3.2.4.5	<i>Resíduos químicos</i>	11
3.2.5	Testes físico-químicos	11
3.2.6	Prospecção fitoquímica	12
3.2.7	Testes de identificação	12
3.2.8	Testes de quantificação	12
3.2.8.1	<i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	12
3.2.8.2	Outras informações úteis para o controle de qualidade	13
3.3	PRODUTO FINAL	13
3.3.1	Forma farmacêutica	13
3.3.2	Testes específicos por forma farmacêutica	13
3.3.3	Requisitos de pureza	14
3.3.4	Resíduos químicos	14
3.3.5	Prospecção fitoquímica	14
3.3.6	Testes de identificação	14
3.3.7	Testes de quantificação	14
3.3.7.1	<i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	14
4.1	USOS POPULARES E/ OU TRADICIONAIS	15
4.2	PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS	15
4.3	ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS	16
4.3.1	Estudos toxicológicos	16
4.3.1.1	<i>Toxicidade aguda</i>	16
4.3.1.2	<i>Toxicidade subcrônica</i>	18
4.3.1.3	<i>Toxicidade crônica</i>	18
4.3.1.4	<i>Estudos de Embriotoxicidade</i>	18
4.3.1.5	<i>Genotoxicidade</i>	18
4.3.1.6	<i>Sensibilização dérmica</i>	19
4.3.1.7	<i>Irritação cutânea</i>	19
4.3.1.8	<i>Irritação ocular</i>	19
4.3.1.9	<i>Toxicologia in vitro</i>	19
4.3.2	Estudos farmacológicos	20
4.3.2.1	<i>Ensaio in vitro</i>	20
4.3.2.1.2	<i>Atividade antimicrobiana</i>	20
4.3.2.1.3	<i>Atividade antioxidante</i>	24
4.3.2.1.4	<i>Atividade antiviral</i>	25
4.3.2.1.5	<i>Atividade anti-helmíntica e antiprotozoária</i>	26
4.3.2.1.6	<i>Atividade antitumoral</i>	27
4.3.2.1.7	<i>Efeito antiespasmódico</i>	27
4.3.2.1.8	<i>Atividade antialérgica</i>	27

4.3.2.1.9	Atividade anti-inflamatória.....	27
4.3.2.1.10	Atividade anticolinesterásica.....	28
4.3.2.1.11	Atividade antidiabética.....	28
4.3.2.1.12	Atividade imunomodulatória.....	28
4.3.2.2	Ensaio <i>in vivo</i>	28
4.3.2.2.1	Atividade endócrina.....	28
4.3.2.2.2	Atividade antiulcerogênica e secretória.....	29
4.3.2.2.3	Atividade metabólica.....	29
4.3.2.2.4	Atividade antioxidante.....	30
4.3.2.2.5	Atividade antidiarreica.....	30
4.3.2.2.6	Atividade radioprotetora.....	31
4.3.2.2.7	Atividade protetora contra intoxicação por metais.....	32
4.3.2.2.8	Atividade antimicrobiana.....	32
4.3.2.2.9	Atividade anticarcinogênica e antimutagênica.....	33
4.3.2.2.10	Atividade antialérgica.....	33
4.3.2.2.11	Atividade anticonvulsivante.....	34
4.3.2.2.12	Atividade antinociceptiva.....	34
4.3.2.3	Ensaio <i>ex vivo</i>	34
4.4	ESTUDOS CLÍNICOS.....	35
4.4.1	Fase I.....	35
4.4.2	Fase II.....	38
4.4.3	Fase III.....	43
4.4.4	Fase IV.....	43
4.4.5	Estudos observacionais.....	43
4.5	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO.....	44
4.5.1	Vias de Administração.....	44
4.5.2	Dose Diária e Posologia (Dose e Intervalo).....	44
4.5.3	Período de Utilização.....	45
4.5.4	Contra Indicações.....	45
4.5.5	Grupos de Risco.....	46
4.5.6	Precauções de Uso.....	46
4.5.7	Efeitos Adversos Relatados.....	47
4.5.8	Interações Medicamentosas.....	48
4.5.8.1	Descritas e potenciais.....	48
4.5.9	Informações de Superdosagem.....	49
4.5.9.1	Descrição do quadro clínico.....	49
4.5.9.2	Ações a serem tomadas.....	49
5	INFORMAÇÕES GERAIS.....	49
5.1	FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA.....	49
5.2	PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS.....	50

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	50
5.4 ROTULAGEM	50
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	50
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	50
5.7 DIVERSOS.....	56
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Mentha x piperita L (1-3)

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

1.3 FAMÍLIA

Lamiaceae (antiga Labiatae (1-3)

1.4 FOTO DA PLANTA



Figura 1 Planta da espécie *Mentha Piperita* L. Foto obtida do site http://pt.wikipedia.org/wiki/Hortel%C3%A3_pimenta#mediaviewer/File:Mentha_piperita_-_Pfefferminze.jpg

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Sua nomenclatura popular em português é Hortelã-pimenta, em Inglês é peppermint ou peppermints (1-3), na Arábia é Nana, Bogota: Yerba Buona, na China é Po Ho, em Francês é Menthe: Itália: Menta piperita, Espanha: Menta Inglesa, Uruguai: Menta (4).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A *Mentha piperita* é um híbrido entre *Mentha aquatica* e *Mentha spicata*. É uma planta naturalizada, não endêmica do Brasil. Sua distribuição geográfica no Brasil abrange as regiões Norte (Acre, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima), Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe), Centro-oeste (Distrito Federal, Goiás e Mato Grosso do Sul), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo), Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina) (1-3). A *Mentha piperita* é cultivada para fins comerciais no Norte e Leste Europeu, Estados Unidos da América bem como África (5).

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

Não possui descrição referente a outras espécies correlatas.

2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

Folhas secas, inteiras, quebradas, cortadas ou pulverizadas (6).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Segundo descrição da Farmacopeia Brasileira, a *Mentha piperita* é constituída por folhas inteiras, membranosas, rugosas, quebradiças, oposto-cruzadas, pecioladas, verdes a verde-amarronzadas quando secas, com numerosos tricomas glandulares na face abaxial da lâmina, visíveis no aumento de seis vezes ou contra a luz, como pontos claros, amarelos, brilhantes e tricomas tectores distribuídos sobre as nervuras; venação camptódroma-broquidódroma, nervura principal espessa e pronunciada em ambas as faces, nervuras secundárias em ângulo aproximado de 45°, depressas na face adaxial e salientes na face abaxial. Lâmina ovalada a ovalado lanceolada, ápice agudo, base irregularmente arredondada e assimétrica, margem irregularmente serrada, com dentes agudos, medindo de 3,0 cm a 9,0 cm de comprimento e 1,0 cm a 5,0 cm de largura. Pecíolo de 0,5 cm a 1,0 cm de

comprimento, verde, quando seco vinoso-acastanhado, côncavo na face adaxial, convexo na face abaxial e com costelas laterais, com tricomas iguais aos da lâmina (6). É uma mistura de caules finos, fragmentos de folhas e folhas verdes completos, com cheiro forte de mentol. Seu comprimento varia entre 4 e 6 cm e a largura entre 1 e 2 cm, pecioladas, estreitamente ovais, ápice agudo, base arredondada, margem irregularmente serrilhada (7). Os aspectos macroscópicos também podem ser vistos na figura 2.

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Na secção transversal da folha da *Mentha piperita* se observa uma fila de células em paliçada 55 a 85 μ m de comprimento, seguido por um parênquima esponjoso 3-4 linhas de células, e em ambas epidermes se destacam células com paredes onduladas e têm dois tipos de estômatos e tricomas. Misturado com outras estruturas celulares foram observados corpúsculos esféricos de óleo (7). Segundo a Farmacopeia Brasileira, apresenta lâmina foliar de simetria dorsiventral, hipo-anfiestomática, com estômatos diacíticos. Em vista frontal, a cutícula é lisa e as células da epiderme têm paredes anticlinais de contorno ondulado na região entre as nervuras e paredes retilíneas sobre as nervuras. São observados cinco tipos de tricomas em ambas as faces: (1) tricoma tector pluricelular, longo, delgado, agudo, unisseriado, com duas a quatorze células, a célula basal de maior comprimento e a apical de ápice obtuso; alguns destes tricomas quando com maior número de células apresentam coroa de células basais; cutícula espessa e marcadamente estriada; (2) tricoma tector pluricelular, com duas a seis células, bisseriado na base, com cutícula espessa e estriada; (3) tricoma glandular com pedicelo unicelular, curto e cabeça unicelular, arredondada, com cutícula delgada; (4) tricoma glandular com pedicelo unicelular, bicelular ou tricelular, curto e cabeça unicelular elíptica, com cutícula delgada; (5) tricoma glandular peltado, de pedicelo curto, formado por uma ou duas células na porção basal e cabeça pluricelular com oito células de disposição radial, geralmente com cutícula dilatada e de coloração parda. Em secção transversal, a cutícula é delgada e a epiderme é uniestratificada, com células achatadas tangencialmente, ricas em gotas de óleo; os estômatos são projetados; tricomas tectores do tipo 1 ocorrem em maior número na face abaxial e sobre a região da nervura principal e os do tipo 2 são raros; tricomas glandulares, dos tipos 3 e 4, estão distribuídos por toda a lâmina; tricomas glandulares peltados, do tipo 5, são depressos na epiderme e mais frequentes na face abaxial da região intercostal; parênquima paliçádico uniestratificado, com células compactas e curtas; parênquima esponjoso triestratificado ou mais, preenchendo em torno de 60% da

secção; gotas de óleo abundantes; cristais de oxalato de cálcio ausentes. A nervura principal, em secção transversal, apresenta cutícula espessa na face abaxial, as células epidérmicas são poligonais, ovaladas, pequenas e com parede periclinal externa espessa, o colênquima é angular, uniestratificado ou com mais camadas junto à face adaxial, seguido nesta face por um clorênquima com até cinco camadas de células poligonais e pelo parênquima.

Este último, junto a face abaxial, é formado por até dez camadas de células isodiamétricas com grandes espaços intercelulares. O sistema vascular é formado por um ou mais feixes colaterais abertos ou não, apresentando floema bem desenvolvido com calota de fibras voltada para a face abaxial, ou com algumas fibras isoladas localizadas externamente. O pecíolo, em secção transversal, apresenta cutícula espessa e lisa, epiderme uniestratificada, de células poliédricas, estômatos projetados, com maior frequência de tricomas do tipo 1, o córtex apresenta colênquima angular com até oito camadas na região das costelas e uniestratificado na face abaxial; clorênquima mais compactado na região das costelas; parênquima cortical formado por células ovaladas, de grande volume, com maiores espaços intercelulares junto à face abaxial; endoderme rica em grãos de amido; sistema vascular com três ou mais feixes colaterais, o central amplamente aberto, com floema expressivo, com ou sem fibras. Gotas de óleo ocorrem no clorênquima, no parênquima cortical e na endoderme (6). Os aspectos microscópicos também podem ser vistos na figura 2.

2.3.1 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

Segundo a Farmacopeia Brasileira, o pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. Examinar ao microscópio, utilizando solução de hidrato de cloral. São características: folhas quebradas ou cortadas, frequentemente amassadas, de cor verde-acastanhada; fragmentos da lâmina com células epidérmicas de paredes sinuosas e estômatos diacíticos numerosos, principalmente na face abaxial; tricomas como os descritos, principalmente os do tipo 1; fragmentos do mesofilo heterogêneo assimétrico, como descrito; fibras; elementos traqueais de espessamento helicoidal; cristais amarelos de mentol sob a cutícula dos tricomas peltados podem ser observados; cristais de oxalato de cálcio ausentes (6).

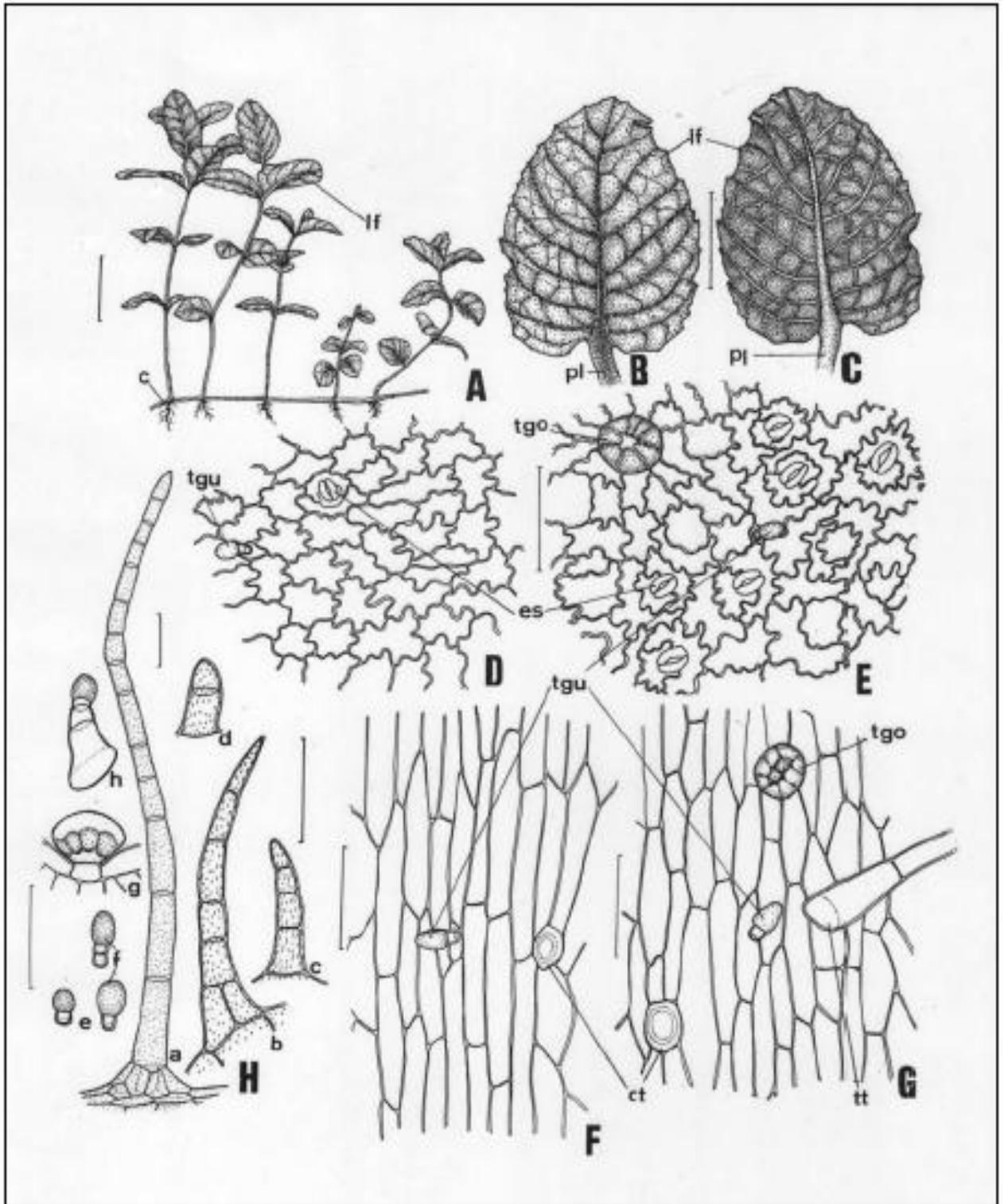


Figura 2 Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Mentha piperita* L. obtido da Farmacopeia brasileira (6). A – aspecto geral de um ramo: caule (c); lâmina foliar (lf). B – vista da face adaxial de uma folha: lâmina foliar (lf); pecíolo (pl). C – vista da face abaxial de uma folha: lâmina foliar (lf); pecíolo (pl). D – detalhe de uma porção da face adaxial da epiderme da lâmina foliar, na região intercostal, em vista frontal: estômato (es); tricoma glandular com cabeça unicelular (tgu). E – detalhe de uma porção da face abaxial da epiderme da lâmina foliar, na região intercostal, em vista frontal: estômato (es); tricoma glandular com cabeça octacelular (tgo); tricoma glandular com cabeça unicelular (tgu). F – detalhe de uma porção da face adaxial da epiderme da lâmina foliar, sobre a nervura principal, em vista frontal: cicatriz do tricoma tector (ct); tricoma glandular com cabeça unicelular (tgu). G – detalhe de uma porção da face abaxial da epiderme da lâmina foliar, sobre a nervura principal, em vista frontal: cicatriz do tricoma tector (ct); tricoma glandular com cabeça octacelular (tgo);

tricoma glandular com cabeça unicelular (tgu); tricoma tector (tt). H – tricomas: detalhe de um tricoma tector pluricelular unisseriado, com coroa de células basais, em vista lateral (a); detalhe de um tricoma tector pluricelular unisseriado, com a base bisseriada, em vista lateral (b); detalhe de um tricoma tector tetracelular unisseriado, em vista lateral (c); detalhe de um tricoma tector bicelular unisseriado, em vista lateral (d); detalhe de tricoma glandular de cabeça arredondada e pedicelo unicelular, em vista lateral (e); detalhe de tricomas glandulares de cabeça unicelular elíptica, pedicelo unicelular ou bicelular e unisseriado, em vista lateral (f); detalhe de tricoma glandular, com cabeça secretora octacelular, em vista lateral (g); detalhe de tricoma glandular de cabeça unicelular, pedicelo tricelular e unisseriado, em vista lateral (h). Obtido da Farmacopeia brasileira (6).

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

Pode ocorrer adulteração com *Mentha crispa L.* que apresenta tricomas glandulares com cabeça de doze células e tricomas tectores de paredes finas e de uma a seis células (6).

3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

Segundo a Farmacopeia Brasileira, a droga vegetal tem odor forte, aromático, penetrante, semelhante ao mentol e sabor aromático picante, com sensação de frescor agradável (6).

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

De acordo com a Farmacopeia Brasileira o limite máximo para materiais estranhos é no máximo 10% de caules quadrangulares, glabros ou com tricomas tectores; escassos fragmentos de caules reconhecidos pelas fibras, além de numerosos elementos de vaso, fragmentos de flores como os descritos (6).

3.1.2.2 Microbiológico

Os testes para microrganismos específicos e limites de contaminação microbiana estão descritos nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre métodos de controle de qualidade para plantas medicinais (8).

3.1.2.3 Teor de umidade

Realizar teste de acordo com métodos gerais presente na Farmacopeia Brasileira (6). O limite máximo aceito deve ser de 12% (6).

3.1.2.4 Metal pesado

Para limite e análise de metais pesados deve-se consultar as orientações da OMS em métodos de controle de qualidade para plantas medicinais (8) e os métodos gerais presentes na Farmacopeia Brasileira (6).

3.1.2.5 Resíduos químicos

O limite máximo recomendado de aldrin e dieldrin é de 0,05 mg/ kg (6). Para outros pesticidas, é necessário consultar as diretrizes da OMS sobre métodos de controle de qualidade para plantas medicinais (8).

3.1.2.6 Cinzas

Realizar teste presente na Farmacopeia Brasileira, conforme descrito em seus métodos gerais. O limite máximo para as cinzas totais deve ser de 15,0% (6).

3.1.3 Granulometria

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.4 Prospecção fitoquímica

A espécie é rica em monoterpenos, alcaloides, flavonoides, fenois, taninos e esteroides (5, 6, 9)

3.1.5 Testes físico-químicos

Acidez: não mais do que 1,4 (5).

Densidade Relativa: 0,900-0,916 (5).

Índice de refração: 1,457-1,467 (5).

Rotação óptica: -10° a -30° (5).

Solubilidade Solvente: etanol (96%), cloreto de metileno e éter (5).

3.1.6 Testes de identificação

De acordo com a monografia da OMS de 2003 (5, 6) para a *Mentha piperita*, os testes de identificação podem ser realizados por cromatografia gasosa para os perfis característicos dos monoterpenos. A Farmacopeia brasileira (5, 6) descreve que os testes de identificação devem ser realizados conforme descrito na Cromatografia em camada delgada (CCD) (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, com espessura de 250 μm , como fase estacionária e tolueno e acetato de etila (95:5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 20 μL da Solução (1) e 10 μL da Solução (2), recentemente preparadas, descritas a seguir. Solução (1): agitar 0,2 g da droga recentemente pulverizada com 2 mL de cloreto de metileno. Filtrar. Evaporar à secura (40°C) e dissolver o resíduo em 0,1 mL de tolueno. Solução (2): diluir 50 mg de mentol SQR, 20 μL de 1,8-cineol, 10 mg de timol e 10 μL de acetato de mentila em tolueno e completar a 10 mL com o mesmo solvente. Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma, obtido com a Solução (1), apresenta, na parte superior da cromatoplaça, quatro manchas principais, que correspondem em posição, cor e intensidade de fluorescência àquelas obtidas com a Solução (2). Em seguida, nebulizar a placa com anisaldeído SR e deixar em estufa entre 100°C e 105°C , durante 5 a 10 minutos. A mancha correspondente ao acetato de mentila (R_f 0,81 aproximadamente) apresenta coloração azulvioleta, a mancha correspondente ao timol (R_f 0,65 aproximadamente) apresenta coloração rósea, a mancha correspondente ao 1,8-cineol (R_f 0,60 aproximadamente) apresenta coloração de azul a violeta-castanho e a

mancha correspondente ao mentol (R_f 0,55 aproximadamente) apresenta coloração de azul a violeta (5, 6). **DOSEAMENTO:** O doseamento do óleo essencial da *Mentha piperita* pode ser realizado como descrito na Farmacopeia brasileira (5, 6). A farmacopeia brasileira recomenda proceder conforme descrito em Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7). Utilizar balão de 500 mL contendo 200 mL de água como líquido de destilação. Adicionar 0,5 mL de xileno pela abertura k. Utilizar planta seca rasurada. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 20 g da droga. Destilar por 4 horas.

3.1.7 Testes de quantificação

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

Os componentes químicos das folhas da *Mentha piperita* variam de acordo com a maturidade da planta, variedade, região geográfica e as condições de processamento (10). Os principais componentes químicos são o mentol (30-55%) e mentona (14-32%). Mentol ocorre principalmente na forma de álcool livre, com pequenas quantidades como o de etilo (3-5%) e ésteres de valerato. Outros monoterpenos presentes incluem isomentona (2-10%), 1,8-cineol (6-14%), α -pineno (1,0-1,5%), β -pineno (1-2%), limoneno (1-5%), neomentol (2,5-3,5%), mentofurano (1-9%), acetato de mentilo (3-5%), carvona (não mais do que 1,0%) e pulegona (não mais de 4,0%) (5, 6, 11). As estruturas dos monoterpenos, mentol e mentona, são apresentados na figura 3.

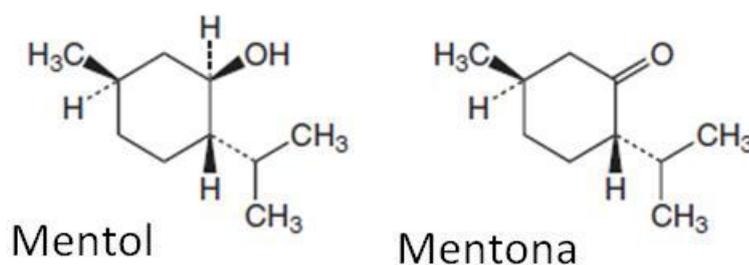


Figura 3 Estrutura química do mentol e mentona

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Armazenamento: deve ser feito em recipientes de vidro bem fechados, ao abrigo da luz e do calor (6, 7) ou até mesmo em frascos de polietileno o qual mostrou retenção de 50% de mentol, com uma pequena redução no percentual de óleo essencial. No entanto, em envelopes de papel kraft foi observado maiores perdas de odor característico aos oito meses e redução da quantidade de mentol em até 10% durante este período (7).

Secagem: Em geral, para todas as variantes de secagem utilizada, o tempo de secagem foi curto e este tempo utilizado manteve o cheiro da planta, cor e conteúdo do óleo essencial (7).

O estudo realizado por Curutchet *et al.*, (2014) (12) demonstrou que a atividade respiratória da *Mentha piperita* diminuiu moderadamente (42%), após 21 dias a 0 °C. No entanto, a cor da superfície, clorofila, carotenóides e compostos antioxidantes mantiveram-se praticamente constantes. Além disso, o rendimento de óleo essencial não se alterou depois de 21 dias a 0 °C. Os componentes de aroma característicos da *Mentha piperita* (mentol e mentona) aumentaram durante o período mencionado (12).

3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

O maior derivado vegetal da *Mentha piperita* é o óleo volátil, também denominado de óleo essencial (6). No entanto, outro derivado muito utilizado é o chá obtido por infusão conhecido popularmente como abafado, através da extração da folha seca e rasurada em água quente (4). Porém, muitos estudos têm sido realizados com vários métodos de extração e solventes diversos (etanol, hexano, acetato de etila, diclorometano, etc.) (9, 13-16).

3.2.2 Método de obtenção

O óleo volátil é obtido por arraste de vapor d'água das partes aéreas frescas da espécie vegetal, sendo constituído de, no mínimo, 35% de mentol (6, 17).

3.2.3 Caracteres organolépticos

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, o óleo volátil é um líquido incolor, amarelo pálido ou amarelo esverdeado pálido, com odor e sabor característicos, seguido de sensação de frescor (6).

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

Densidade relativa: 0,900 a 0,916 (6)

Índice de refração: 1,457 a 1,467 (6).

Poder rotatório: -10° a -30° (6).

Índice de acidez: No máximo, 1,4. Determinar em 5 g de óleo volátil, diluídos em 50 mL de mistura de solventes (6).

3.2.6 Prospecção fitoquímica

Não há nas monografias das farmacopeias oficiais estudos sobre as prospecções fitoquímicas para o óleo essencial e para os extratos. No entanto, alguns autores utilizam o método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), cromatografia gasosa e espectrometria de massa para a detecção de constituintes químicos presentes nesses derivados (15, 18-21). Porém, os componentes químicos das folhas de hortelã-pimenta e óleo essencial variam de acordo com a maturidade da planta, variedade, região geográfica e as condições de processamento (10).

3.2.7 Testes de identificação

A identificação do óleo essencial é feita por cromatografia em camada delgada de acordo com os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira (6).

3.2.8 Testes de quantificação

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

Os principais componentes químicos encontrados no óleo volátil estão descritos na tabela 1. Na figura 4 pode ser observado o cromatograma ilustrativo, ambos (tabela 1 e figura 4) foram obtidos da Farmacopeia Brasileira (6) para o óleo volátil de *Mentha piperita* sendo que os compostos majoritários descritos são o mentol e mentona (6).

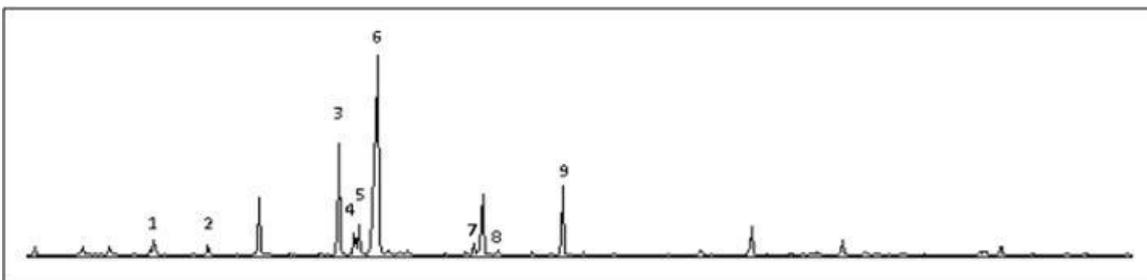


Figura 4 Cromatograma ilustrativo obtido da Farmacopeia brasileira para o óleo volátil de *Mentha piperita* (6).

Tabela 1 Porcentagens dos principais constituintes químicos presentes na *Mentha piperita* de acordo com a Farmacopeia brasileira (6)

Pico	Índice de Retenção	Constituinte	Teor (%)
1	1023	1 Limoneno	0,5 – 5,0
2	1025	1,8-Cineol	0,5 – 13,0
3	1147	Mentona	6,0 – 30,0
4	1156	Isomentona	2,0 – 10,0
5	1160	Neo-mentol	2,0 – 3,5
6	1165	Mentol	35,0 – 79,0
7	1230	Pulegona	máximo 2,0
8	1237	Carvona	máximo 1,0
9	1290	Acetato de mentila	3,0- 10,0

3.2.8.2 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Recomenda-se armazenar o óleo essencial em recipientes de vidro, hermeticamente fechados, ao abrigo da luz, oxigênio e calor (6).

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

De acordo com a Farmacopeia europeia, existem formas farmacêuticas em cápsulas gastro-resistentes (para uso oral) e preparações líquidas ou semi-sólidas (por via cutânea) (17). O óleo essencial pode ainda ser encontrado na forma de emulsão, spray e outras preparações galênicas (5).

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Não há monografias nas Farmacopeias oficiais contendo estudos sobre as formas farmacêuticas para a *Mentha piperita* e não foram encontrados na literatura pesquisada testes específicos para controle da qualidade de formas farmacêuticas contendo essa droga vegetal. Assim, devem ser realizados os testes gerais para produtos finais constantes da Farmacopeia

Brasileira, como determinação de peso, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, uniformidade de doses unitárias, pH e densidade (6).

3.3.3 Requisitos de pureza

Não há monografias nas Farmacopeias oficiais estudos sobre os Requisitos de pureza das formas farmacêuticas para a *Mentha piperita*. Dessa forma, devem ser empregados os métodos e especificações estabelecidas para a droga vegetal disponíveis na Farmacopeia Brasileira ou métodos e especificações existentes para produtos finais na literatura científica.

3.3.4 Resíduos químicos

Não há monografias nas Farmacopeias oficiais estudos sobre os Resíduos químicos das formas farmacêuticas para a *Mentha piperita*. Dessa forma, devem ser empregados os métodos e especificações estabelecidas para a droga vegetal disponíveis na Farmacopeia Brasileira ou métodos e especificações existentes para produtos finais na literatura científica.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Não há monografias nas farmacopeias oficiais estudos sobre prospecção fitoquímica das formas farmacêuticas para a *Mentha piperita*. Dessa forma, devem ser empregados os métodos e especificações estabelecidas para a droga vegetal disponíveis na Farmacopeia Brasileira ou métodos e especificações existentes para produtos finais na literatura científica.

3.3.6 Testes de identificação

Não há monografias nas Farmacopeias oficiais estudos sobre testes de identificação das formas farmacêuticas para a *Mentha piperita*. Dessa forma, devem ser empregados os métodos e especificações estabelecidas para a droga vegetal disponíveis na Farmacopeia Brasileira ou métodos e especificações existentes para produtos finais na literatura científica.

3.3.7 Testes de quantificação

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

Não há monografias nas Farmacopeias oficiais contendo estudos sobre testes de quantificação dos componentes químicos das formas farmacêuticas para a *Mentha piperita*. Segue abaixo os principais componentes químicos encontrados sendo que o mentol e mentona são os compostos majoritários (6).

Limoneno 0,5 – 5,0%,
1,8-Cineol 0,5 – 13,0%,
Mentona 6,0 – 30,0%,
Isomentona 2,0 – 10,0%,
Neo-mentol 2,0 – 3,5%,
Mentol 35,0 – 79,0%,
Pulegona máximo 2,0%,
Carvona máximo 1,0%
Acetato de mentila 3,0- 10,0%.

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

A *Mentha piperita* é utilizada na medicina popular como adstringente, antisséptico, antipirético, antiespasmódico, anticatarral, antimicrobiano, rubefaciente, estimulante, emenagogo, propriedades antienvhecimento (9, 22), flatulência, síndrome do cólon irritável, indigestão, náusea, vomito (7, 23) e na neuralgia pós-herpética (24). Nas monografias do Canadá (Health Canada) também são encontradas informações dos usos populares da *Mentha piperita* tais como: propriedade digestiva, para flatulência, náusea, vomito e como carminativa (25).

4.2 PRESENÇA NA NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A *Mentha piperita* faz parte da notificação de drogas vegetais, conforme descrito na resolução RDC 10/2010 (26). Segue abaixo os dados descritos nessa resolução, atualmente revogada.

Nomenclatura botânica: *Mentha piperita*

Nomenclatura popular: Hortelã-pimenta

Parte utilizada: Folhas e sumidades floridas

Forma de utilização: Infusão: 1,5 g (3 colheres de café) em 150 mL (xícara de chá)

Posologia e modo de usar: Utilizar 1 xícara de chá de 2 a 4 vezes ao dia

Via: oral

Uso: Adulto/Infantil

Alegações: Cólicas, flatulência (gases), problemas hepáticos problemas hepáticos

Contra indicações: Não deve ser utilizado em casos de obstruções biliares, danos hepáticos.

A *Mentha piperita* também se encontra na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (tabela 2) divulgada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio da IN 02/2014 (27).

Tabela 2 Dados da *Mentha piperita* publicado na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado da ANVISA (27).

Nomenclatura botânica	<i>Mentha x piperita L.</i>
Nome popular	Hortelã-pimenta
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	30% (FB \geq 35%) a 55% de mentol e 14% a 32% de mentona
Derivado de droga vegetal	Óleo essencial
Indicações/Ações terapêuticas	Expectorante, Carminativo e antiespasmódico. Tratamento da síndrome do cólon irritável
Dose Diária	60 a 440 mg de mentol e 28 a 256 mg de mentona
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

4.3.1 Estudos toxicológicos

4.3.1.1 Toxicidade aguda

Os estudos de toxicidade aguda envolvendo a *Mentha piperita* são escassos e apenas 3 artigos foram encontrados. Os estudos foram realizados com a tintura da *Mentha piperita* administrada por via oral (28), ou com o óleo essencial administrado via intraperitoneal (29) ou por via oral (30). No primeiro estudo, os dados de toxicidade aguda foram realizados em camundongos administrando a tintura da *Mentha piperita* nas doses de 1912,5; 3187,5 ou 6375,0 mg/ kg (dose única) diluído em 66% de etanol (28). Os camundongos foram observados durante 24 horas e por 14 dias após o tratamento. Os resultados demonstraram alterações na respiração, onde os camundongos apresentaram respiração acelerada, sedação, incoordenação motora e morte. Estes sintomas foram observados nas primeiras 24 horas após administração e foi resultado do efeito do álcool utilizado como veículo. Outras alterações toxicológicas não foram evidenciadas. A dose letal 50% (DL50) foi estabelecida em 3646,5 mg/ kg. O segundo estudo de toxicidade aguda para o óleo essencial (0,1 e 1% via intraperitoneal) não demonstrou efeitos tóxicos na dose de 0,1% quando administrado em ratos (29). No mesmo estudo não foi demonstrada a DL50 para o óleo essencial e verifica-se limitações, como a não descrição dos parâmetros observados e a não descrição de efeitos tóxicos para a dose de 1% (29). No terceiro estudo de toxicidade aguda, envolvendo também o óleo essencial, foi demonstrado para doses de 100 a 2000 mg/ kg por via oral (dose única) apenas um efeito tóxico mínimo nos ratos (30).

Outros dados sobre toxicidade aguda para *Mentha piperita* foram obtidos na monografia da OMS (2003) para *Mentha piperita* (5), sendo descrito que a administração intragástrica do extrato das folhas (4 g/ kg) em ratos (dose única) não resulta em depressão do sistema nervoso central, efeitos tóxicos ou mortalidade (5).

Em um artigo de revisão (31) foi relatado que o óleo essencial apresenta pouco efeito tóxico quando administrado de forma aguda e por via oral. Nessa mesma revisão foi descrito que as aplicações repetidas intradérmicas do óleo essencial produzem reações moderadas e graves em coelhos, embora não fototóxico. Foram descritos também resultados negativos para o óleo essencial em um ensaio de mutagênese em rato (31). Nessa revisão também é discutida a presença do composto pulegona na *Mentha piperita* que, devido à sua toxicidade, sua segurança foi limitada a uma concentração < ou = 1%. Os autores nessa revisão também discutem o fato de que o mentol, outro composto presente na *Mentha piperita*, pode intensificar a penetração de outros agentes pela via dérmica. Dessa forma, alerta-se de que essa penetração aumentada pode afetar a sua segurança, que foi baseada em sua falta de absorção. Com a limitação de que a concentração de pulegona nestes ingredientes não deve

exceder 1%, os autores dessa revisão concluem que o óleo essencial e o extrato das folhas de *Mentha piperita* são seguros quando utilizados em formulações cosméticas (31).

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Apenas um artigo completo foi encontrado relatando a toxicidade subcrônica para a *Mentha piperita*. Nesse estudo foi utilizado o óleo essencial nas doses de 100 e 2000 mg/ kg administrados em ratos por via oral (1 vez ao dia, por 30 dias). Os autores relataram que após 30 dias de tratamento houve redução em 38,3% dos glóbulos brancos, enquanto a contagem de plaquetas mostrou aumento de 214,12%. Foi ainda registrado diminuição significativa no nível de ácido úrico e colesterol como lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (30). No entanto, na monografia da WHO (2003) para *Mentha piperita* é descrito que a administração intragástrica do óleo essencial (100 mg/ kg) em ratos (diariamente, durante 28 dias) induz alterações histopatológicas na substância branca do cerebelo. No entanto, nenhuma alteração comportamental é observada nessas condições (5).

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.4 Estudos de Embriotoxicidade

De acordo com Golalipour *et al.* (2011) (32) a administração oral do extrato hidroalcoólico de *Mentha piperita* em camundongos (600 mg/ kg e 1200 mg/ kg), 1 vez ao dia por 18 dias, iniciando no 1º dia de gestação, causa diminuição na média do peso dos fetos. No entanto, não foi demonstrada diferença significativa na medida da cabeça-nádegas (32), assim como não foi evidenciada a ocorrência de malformações congênitas. Os fetos tratados também não apresentaram ossificação retardada (32).

4.3.1.5 Genotoxicidade

Parra *et al.* (1997) (33) relatou por meio do ensaio de micronúcleo que a administração oral (2 administrações separadas por um intervalo de 24 horas) da tintura a 1% de *Mentha*

piperita, em camundongos, não causa dano genético (33). Além disso, no teste de segregação somática *in vitro* usando cepas de *Aspergillus nidulans* não se observou toxicidade e nem genotoxicidade nas concentrações testadas (0,025; 0,050; 0,1; 0,15; 0,2 e 0,250 mg/ mL) de tintura da *Mentha piperita* (33).

Outros dados da literatura para o chá da *Mentha piperita* (13,8; 27,6; 55,2 mg/ mL), administrado como alimento à populações de *Drosophilas melanogaster*, demonstra ausência de efeito genotóxico, sendo até mesmo capazes de se comportar como desmutagênicos e desintoxicantes sobre o efeito tóxico do peróxido de hidrogênio nessas moscas (34). Por outro lado, no estudo realizado por Lazutka *et al.*, (2001) (35) foi observada a ocorrência de mutações somáticas em *Drosophilas Melanogaster* para o óleo essencial da *Mentha piperita*. Além disso, os mesmos autores também observaram que quando o óleo essencial é incubado em cultura de linfócitos humanos, este causa alterações cromossômicas bem como citotóxicidade (35).

4.3.1.6 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.7 Irritação cutânea

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.8 Irritação ocular

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.9 Toxicologia *in vitro*

O óleo essencial (1.0–0.005 $\mu\text{L}/\text{mL}$) apresenta atividade citotóxica em células de carcinoma cervical humano (30). Além disso, o óleo essencial demonstra-se tóxico frente a linhagens celulares Hela (carcinoma maligno de colo uterino humano), Hep2 (carcinoma de laringe humana) e Vero (de rim de macaco Africano verde) com CI50 de 31,2- 125,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (36). Essa citotoxicidade para o óleo essencial foi evidenciada também em células RAW 264.7 (4×10^5) de mamíferos (37).

4.3.2 Estudos farmacológicos

4.3.2.1 Ensaios *in vitro*

4.3.2.1.2 Atividade antimicrobiana

Existem vários estudos e artigos de revisão demonstrando que a *Mentha piperita* apresenta atividade antimicrobiana quando avaliada em testes *in vitro* (11, 38). Um estudo *in vitro* relatou que os extratos (etanol, metanol, acetato de etila, clorofórmio, hexano e de éter de petróleo) obtidos das folhas apresentaram forte atividade antibacteriana contra uma gama de bactérias patogênicas (9). Nesse estudo, os extratos das folhas foram mais ativos contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* do que para os *Proteus vulgaris*. Todos os extratos das folhas (etanol, metanol, acetato de etila e clorofórmio), exceto hexano e éter de petróleo, apresentaram alta atividade antibacteriana quando comparado com os extratos de caule (etanol, metanol, acetato de etila, clorofórmio e hexano) que mostraram uma moderada atividade. Os extratos da raiz (clorofórmio, hexano e éter de petróleo) não apresentaram qualquer atividade em *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* e *Klebsiella pneumoniae*. O extrato etanólico da raiz mostrou atividade contra *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Proteus vulgaris*. Os resultados obtidos nesse artigo sugere que o efeito antimicrobiano obtido para os extratos é semelhante ao observado com os antibióticos canamicina, penicilina, cefotaxima e tetraciclina (9). Em outro estudo, a atividade antimicrobiana dos extratos da *Mentha piperita*, obtidos comercialmente de 4 locais diferentes (Estonia, Alemanha, Finlândia, Egito e EUA), foi avaliada em células pulmonares do trato respiratório humano infectados com bactérias *Chlamydia pneumoniae* K (13). Os autores observaram que todos os extratos de chá selecionados foram ativos contra *C. pneumoniae*. A inibição do crescimento variou de 20,7 % a 69,5 % na concentração de 250 µg/ mL do extrato (13). Outro estudo demonstrou um sinergismo entre o extrato metanólico da *Mentha piperita* e os seguintes antibióticos: gentamicina, tetraciclina, netilmecina, cloranfenicol, eritromicina e oxacilina para *S. aureus* (13). Alguns autores encontraram um efeito antibacteriano para o extrato metanólico (50 mg/ mL), obtido das partes aéreas da *Mentha piperita*, contra *Pseudomonas aeruginosa* (39). Outros autores, usando o extrato aquoso obtido das folhas e caules da *Mentha piperita* nas concentrações de 10 e 20%, não observaram atividade antimicrobiana, sobre nenhum dos

microrganismos pesquisados (*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Listeria monocytogenes* (ATCC 33090), *Salmonella choleraesuis* (ATCC 14028), *Shigella flexneri* (ATCC 25931), *Streptococcus mitis* (ATCC 9811) e *Streptococcus mutans*) (40). Por outro lado, o extrato etanólico obtido das folhas da *Mentha piperita*, na concentração de 20%, inibiu parcialmente o crescimento de *Shigella flexneri* (40). Erturk (2006) (41) também demonstrou que extrato etanólico obtido de folhas frescas e galhos da *Mentha piperita* apresentou atividade antibacteriana e antifúngica (41). A concentração inibitória mínima para o extrato etanólico foi 5 mg/ mL para todos os microorganismos testados (41). Outro estudo mostrou que o extrato etanólico obtido das partes aéreas (0,39; 0,78; 1,56; 3,12; 6,25; 12,5; 25;50; 100; 200 e 400 mg/ mL) inibiu o crescimento de *Mycobacterium bovis* a partir de 100 mg/ mL (42). Quando o extrato metanólico e diclorometano, obtido das folhas de *Mentha piperita*, foi investigado frente a *Candida albicans* CBS-562, *Candida dubliniensis* CBS-7987, *Candida parapsilosis* CBS-604, *Candida tropicalis* CBS-94, *Candida guilliermondii* CBS-566, *Candida utilis* CBS-5609, *Candida krusei* CBS-573, *Candida lusitaniae* B-06, *Candida glabrata* B-07, *Candida rugosa* B-1, foi observado que somente o extrato metanólico apresentou atividade antimicrobiana contra *Candida albicans* (43).

A atividade antibacteriana também foi observada para o suco da folha e do caule da *Mentha piperita*. O suco da folha da *Mentha piperita* exibiu atividade antibacteriana mais elevada (zona média da inibição 17,24 mm), enquanto o suco do caule apresentou atividade antibacteriana menor (zona média de inibição 15,82 mm) quando avaliados contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella dysenteriae* e *Yersinia Enterocolitica* (44). O extrato hidroalcoólico, mas não o infuso das folhas frescas, também apresentou atividade antimicrobiana contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata* (45). Em outro estudo, o extrato alcoólico apresentou atividade fungicida sobre as amostras de *Candida albicans*, mas não sobre *Candida tropicalis* (46).

Os estudos envolvendo o óleo essencial da *Mentha piperita* demonstram uma potencialização do efeito antimicrobiano para determinados antibióticos testados, como clindamicina, ciprofloxacino, tetraciclina, gentamicina, penicilina e eritromicina (47). Kizil *et al.*, (2010) (19) também demonstrou para o óleo essencial da *Mentha piperita* uma forte atividade antimicrobiana contra *S. pyogenes*, *S. aureus*, *C. albicans*, *E. coli*, exceto para *P. aeruginosa* (19). Além disso, outro autor relatou que todos os organismos testados (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis* e

Klebsiella pneumoniae) foram sensíveis ao óleo essencial (30). No estudo de Bassolé *et al.*, (2010) (48), o óleo essencial da *Mentha piperita* mostrou fraca atividade antimicrobiana. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Salmonella enterica* e *Disenteria* foram os mais suscetíveis ao óleo essencial enquanto *Listeria monocytogenes* foi o menos sensível (48). Além disso, outro estudo também mostrou que o óleo essencial obtido de diferentes regiões promove moderada inibição pra os patógenos humanos (*Escherichi coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus Vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* e *Staphylococcus epidermidis*) (18). Usando um ensaio de bioautografia, mentol foi considerado como sendo o responsável pela atividade antimicrobiana destes óleos (18). O óleo essencial a 1% também apresentou atividade antibacteriana contra *Brucella abortus* (49). No estudo de Aridogan *et al.*, (2002) (50), o óleo essencial puro (20 µL) da *Mentha piperita* foi capaz de inibir somente os *Staphylococcus aureus*, não apresentado atividade contra *Escherichia coli*, e *Pseudomonas aeruginosa* (50). De forma diferente, os estudos de Mohsenzadeh (2007) (51) mostram que o óleo essencial (0,01 a 15%) possui atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia Coli* (51). Fit *et al.*, (2009) (52) demonstrou que o óleo essencial (1%, 10% e 100%) apresenta efeito antibacteriano contra *Staphylococcus aureus* resistente à maioria dos antibióticos (gentamicina, canamicina, tetraciclina e penicilina). A área de inibição para o óleo essencial nas 3 concentrações testadas foi de 18,95 mm, 11, 75 mm e 3,4 mm, respectivamente (52). Quando avaliado contra *Streptococcus mutans*, o óleo essencial comercial não apresentou atividade antibacteriana (53). Outro estudo usando o óleo essencial (2,0-0,004%) comercial da *Mentha piperita* apresentou atividade antimicrobiana tanto para bactérias patogênicas como para bactérias benéficas. Nesse estudo as bactérias e fungos testados contra o óleo essencial foram: *Bacteroides fragilis* ACM 4768, *Candida albicans* ACM 4574, *Clostridium difficile* ACM 5047, *Clostridium perfringens* ACM 5116, *Enterococcus faecalis* ACM 4769, *Escherichia coli* ACM 1083, *Eubacterium limosum* ACM 383, *Lactobacillus acidophilus* ACM 547, *Lactobacillus plantarum* ACM 96, *Bifidobacterium bifidum* CSCC 1903, *Bifidobacterium longum* CSCC 5188 e *Peptostreptococcus anaerobius* ACM 5059 (54). O óleo essencial (5%, 10%, 15%, 20%, 25% e 30%) também foi eficaz contra todas as bactérias gram negativas e gram positivas testadas (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichi coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*) e esse efeito foi progressivo com o aumento da concentração do óleo (55). Outro estudo demonstrou que o óleo essencial da *Mentha piperita* apresenta modesta atividade antibacteriana (inibição de

10.6± 0.22 mm) contra *Klebsiella pneumoniae* quando comparado com os antibióticos padrão amicacina e ciprofloxacino (56). Saeed *et al.*, (2006) estudaram os efeitos antimicrobianos do chá, do suco, bem como do óleo essencial, isolados das folhas e caules de *Mentha piperita*, contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica* e *Enterobacter aerogenes*. Eles observaram para o óleo essencial a maior atividade antibacteriana com 11,78 mm de zona de inibição. O suco também apresentou atividade antibacteriana com 10,41 mm de zona média de inibição, enquanto todos os microrganismos isolados foram totalmente resistentes à infusão aquosa e decocção de *Mentha piperita* (57). Outros estudos também demonstram atividade antimicrobiana para o óleo essencial (45, 58-63). Atividade antidermatófito e atividade da queratinase também foram avaliadas usando extrato aquoso e o óleo essencial (64). A atividade do extrato aquoso seco e do óleo essencial da *Mentha piperita* foi avaliada frente a *trichophyton rubrum* e *microsporum canis*. Para a realização da atividade da queratinase, os compostos foram incubados em culturas desses fungos suplementadas com cabelo humano contendo a proteína total dele. O extrato aquoso seco e o óleo essencial mostrou atividade contra esses dermatófitos testados. O extrato aquoso seco também mostrou uma alta atividade da enzima queratinase (64).

O efeito sinérgico do óleo essencial na atividade bactericida de nitrofurantoína contra *Enterobacter cloacae* (a qual foi resistente a nitrofurantoína em uma concentração elevada 275 µg/ mL), foi estudado usando um método de difusão de disco. Uma concentração sub-inibitória (30 µg/ mL) de nitrofurantoína foi adicionado a placa de agar Mueller-Hinton com ou sem o óleo essencial (2, 4, 8 e 16 µL). O óleo essencial mostrou atividade antibacteriana em concentração mais elevada (16 µL/ disco) e foi capaz de aumentar a zona de inibição na presença de concentrações sub-inibitórias de nitrofurantoína (65). Toroglu (2001) (66) observou em seus estudos um efeito sinérgico, antagônico e aditivo para o óleo essencial em associação com outros antibióticos. Ele observou que o óleo essencial puro (2 µL) formou uma zona de inibição contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas pyocyaneus*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*, *Enterococcus faecalis*, *Saccharomyces cerevisiae* e *K. fragilis*. A zona de inibição foi maior para *Yersinia enterocolitica* e *Enterococcus faecalis* e menor para *Pseudomonas pyocyaneus*. Porém um efeito sinérgico ocorreu entre o óleo essencial puro da *Mentha piperita* (2 µL) e gentamicina (10 µg) e um efeito aditivo foi observado em *B. megaterium* e *S. Faecalis*. Além disso, um antagonismo ocorreu para as outras bactérias. O efeito sinérgico também foi observado com a

combinação do óleo essencial e cefalotina (30 µg) para *Micrococcus luteus*, *Bacillus megaterium* e *Brevibacillus brevis*. Um efeito aditivo também ocorreu para *Mycobacterium smegmatis* e um antagonismo ocorreu para as outras bactérias. O óleo essencial e ceftriaxona (10 µg) foram sinérgicos para *Brevibacillus brevis* e um antagonismo ocorreu para as outras bactérias (66). Outros estudos mostram efeito antimicrobiano para o óleo essencial e efeito sinérgico com outros antibióticos (67, 68). O óleo essencial da *Mentha piperita* (0,025% a 3,5%) também causou grande efeito inibitório para *Staphylococcus aureus* quando comparado com sua ação sobre *Escherichia coli*. Nesse estudo também foi observado um efeito sinérgico entre o óleo essencial e o extrato de própolis (0,1% a 14%) contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (69). Outros estudos mostram que o óleo essencial foi efetivo em inibir *Enterococcus faecium*, *Salmonella cholerasuis* e *Candida albicans* (70). O óleo essencial e o extrato etanólico da *Mentha piperita* apresentaram moderada atividade contra *Candida albicans* (71, 72).

4.3.2.1.3 Atividade antioxidante

Estudos com o extrato liofilizado (1µg/ mL a 1000 µg/ mL) e o extrato metanólico (0,5 mg/ mL) obtido das partes aéreas ou da planta seca, respectivamente, da *Mentha piperita* mostram atividade redutora e quelante de ferro (73) bem como atividade antioxidante quando avaliada pelo teste de 2,2-Difenil-1-picril-hidrazila (DPPH), que mede a atividade sequestradora de radicais livres (73, 74). Semelhantemente, outro estudo com extrato etanólico obtido das folhas da *Mentha piperita* apresentou potente atividade antioxidante nos teste de DPPH, cujos autores encontraram uma concentração inibitória de 50% (CI50) de 5,06–9,95 µg/ mL (15). A atividade redutora e quelante de ferro bem como antioxidante foi observada também com o chá (1 mL da infusão) da *Mentha Piperita* comprado em um mercado local de Queretáro, México (75). Os estudos de Albayrak *et al.*, (2013) (39) com extrato metanólico ou chá obtido por infusão e decocção de partes aéreas da *Mentha piperita* obtida no mercado local de Kayseri, Turquia, também mostraram grande atividade antioxidante sendo que o extrato metanólico foi o que teve maior capacidade antioxidante seguido pelo infuso e decocto, quando avaliados no teste de DPPH (39). Foi observado também que o extrato etanólico possui atividade antioxidante (concentração inibitória 50% - CI50 de 129,3 ± 4,5 mg/ mL no teste de DPPH (76). O extrato etanólico obtido das partes aéreas da *Mentha piperita* ainda mostrou potente atividade sequestradora de óxido nítrico nas concentrações entre 0,1 e 1,6 mg/ mL. O extrato apresentou boa atividade quelante de ferro

(Fe²⁺) (CI50 foi 698,3 ± 18,8 ug / mL), exibiu baixa atividade antioxidante no modelo de peroxidação de ácido linoleico induzido por hemoglobina e boa atividade sequestradora peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (76). Nos estudos de Heidari *et al.*, (2014) (77) foi também evidenciado que os extratos etanólicos, metanólicos e etanólicos/metanólicos obtidos das folhas frescas, tiveram respostas diferentes com métodos antioxidantes diferentes. O extrato metanólico mostrou melhor atividade sequestradora de radical superóxido (% de inibição: 47,05 ± 0,85%) e peróxido de hidrogênio (% de inibição: 91,05 ± 1,50%). O extrato metanol/etanol mostrou melhor atividade sequestradora de radicais livres (% de inibição: 82,82 ± 2,57%, CI50 = 10,02 ± 0,63 mg/ mL), bem como redução da atividade férrica. O extrato etanólico mostrou maior atividade sequestradora de radicais (77). Outros estudos também tem confirmado essa atividade antioxidante da *Mentha piperita*. De fato, estudos usando o extrato aquoso seco, obtido das folhas frescas, também observaram uma excelente atividade sequestradora de radicais livres (78, 79). Não somente os extratos da *Mentha piperita* apresentam atividade antioxidante, redutora de ferro e inibição da peroxidação lipídica. Vários estudos tem demonstrado que o óleo essencial também apresenta essa atividade (19, 30, 80, 81).

4.3.2.1.4 Atividade antiviral

Três artigos demonstraram que o extrato aquoso seco e o óleo essencial possuem atividade antiviral. No primeiro artigo os autores demonstram que o extrato aquoso seco, obtido das folhas, exibiu alta atividade antiviral (50% de inibição em concentrações muito baixas 0,004 %) contra infecção causada pelo vírus da imunodeficiência Humana (HIV-1) de f pNL4-3 em linhagens de células T, macrófagos primários e em histocultura de linfóide da amígdala Humano. No ensaio de fusão do vírus HIV-1 foi demonstrado um drástico prejuízo na fusão do vírus após tratamento com o extrato. Somente na concentração de 1% o extrato foi citotóxico no teste de viabilidade celular (82). No segundo artigo, os autores testaram o extrato seco, obtido das folhas, em células RC37 infectadas com o vírus do herpes simples tipo 1 e 2 (HSV-1, HSV-2) e herpes simples resistente ao aciclovir. Foi observado que o extrato seco também apresentou uma elevada atividade antiviral contra o HSV-1, HSV-2 e HSV resistente ao aciclovir. Ambos os tipos de vírus da Herpes, incluindo os resistente ao aciclovir foram neutralizados consideravelmente após o tratamento com o extrato seco antes da infecção (21). Não foi observado inibição quando o extrato foi adicionado após a infecção. Estes resultados indicam que o extrato afeta HSV antes de adsorção, mas não tem nenhum

efeito sobre a replicação do vírus intracelulares (21). O terceiro artigo relata o efeito do óleo essencial nas células RC37 infectadas com o HSV-1, HSV-2 e herpes simples resistente a aciclovir. A CI50 do óleo essencial para a formação de placa do vírus herpes simples foi determinada a 0,002% e 0,0008% para HSV-1 e HSV-2, respectivamente. O óleo essencial exibiu altos níveis de atividade antiviral contra o HSV-1 e HSV-2. Em concentrações não citotóxicas a formação de placa do vírus foi significativamente reduzida em 82% e 92 % para HSV-1 e HSV-2, respectivamente. Herpesvírus foram significativamente inibidos quando o vírus da herpes simples foi pré-tratado com o óleo essencial antes da adsorção (24). Em um artigo de revisão também são descritos esses efeitos antivirais para o vírus da herpes simples bem como os efeitos antimicrobianos para a *Mentha piperita* já descritos acima (83).

4.3.2.1.5 Atividade anti-helmíntica e antiprotozoária

Um estudo usando o extrato aquoso seco revelou uma atividade antiparasitária contra lombriga terrestre do gênero Califórnia vermelho. As doses testadas foram 0,475; 0,950 e 1,900 g/ dl, sendo que a maior dose foi a mais potente do que a droga de referência utilizada (Piperazina 2,0%) (84). O óleo essencial também apresentou atividade anti-helmíntica contra *Haemonchus contortus* obtidos a partir de fezes, de dois cordeiros (coletadas diretamente do reto) infectados experimentalmente com a cepa *Haemonchus contortus* Pratânia, o qual tem mostrado resistência anti-helmíntico para todas as classes de medicamentos disponíveis comercialmente no Brasil. A concentração letal 50% (CL50) de 0,018 mg/ mL e concentração letal 90% (CL90) de 0,03 mg/ mL foi encontrada para o óleo essencial nos testes de eclosão dos ovos e nos testes de desenvolvimento larval (20).

A atividade antiprotozoária para o extrato metanólico, fração diclorometano, fração residual do diclorometano, extrato diclorometano, extrato hexânico e extrato aquoso seco também foi avaliado em trofozoítos de *giardia lamblia* (14). Nesse estudo, o extrato metanólico, diclorometano e hexânico apresentaram valores de CI50 de 0,8; 2,5 e 9,0 µg/ mL, após 48 h de incubação, respectivamente. O extrato aquoso não mostrou nenhum efeito contra os trofozoítos. A fração aquosa apresentou atividade moderada, com uma CI50 de 45,5 µg/ mL. A fração diclorometano mostrou a melhor atividade contra *giardia lamblia*, com um CI50 de 0,75 µg/ mL, após 48 h de incubação. Os ensaios de adesão e morfológicos mostram que esta fração causou diversas alterações sobre a superfície da membrana plasmática do parasita e inibiu a adesão de trofozoítos de *giardia lamblia* (14). Rojas *et al.*, (2010) (37)

observou que o óleo essencial (50, 100, 250 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) não foi capaz de inibir o crescimento de Epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* (37).

4.3.2.1.6 Atividade antitumoral

Um estudo relatou que o extrato aquoso seco e seus compostos isolados (eriodictiol-7-O-rutinoside e luteolina-7-O-b-rutinoside) apresentaram efeitos tóxicos contra a linhagem de células resistentes de câncer de mama. Além disso, os compostos testados demonstraram ser mais tóxicos para células do tipo selvagem sugerindo que esses compostos apresentam propriedades mais benéficas quando eles são aplicados sob a forma de extrato (85).

4.3.2.1.7 Efeito antiespasmódico

O efeito antiespasmódico do óleo essencial em traqueias isoladas de ratos foi relatado. O óleo essencial inibiu as contrações induzidas por carbacol, que foi revertida pela indometacina, N-metyl-nitro-arginina e por hexametônio, mas não por tetraetilamonio. Estes dados sugerem a participação de prostaglandina E2, óxido nítrico e gânglios autonômicos no relaxamento causado pelo óleo essencial da *Mentha piperita* e poderia ser correlacionado com a sua utilização popular em doenças respiratórias (86).

4.3.2.1.8 Atividade antialérgica

A atividade antialérgica para os compostos eriocitrina, narirutina, hesperidina, luteolina-7-O-rutinoside, isoroifolina, diosmin, ácido rosmarinico e 5,7-dihydroxycromone-7-O-rutinoside (0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), isolados das folhas secas da *Mentha piperia*, foi verificada usando mastócitos isolados da cavidade abdominal de ratos (87). Os dados desse artigo demonstram que apenas o composto luteolina-7-O-rutinoside inibiu a liberação de histamina induzido pelo composto 48/80 em mastócito peritoneal de ratos na concentração de 30 μM (87).

4.3.2.1.9 Atividade anti-inflamatória

A atividade anti-inflamatória foi avaliada para o óleo essencial (0,02% e 0,013%) em condrócitos isolados da cartilagem de joelhos humanos (88). Esses condrócitos foram usados para avaliar a produção de óxido nítrico induzido por interleucina 1 durante 18 horas, seguido

pela incubação com o óleo essencial. Foi evidenciada modesta inibição da produção de óxido nítrico (32% de inibição) pelo óleo essencial (88). Muñoz-Velázquez *et al.*, (2012) (89) também relataram que o chá (1 mL do infuso) obtido no mercado local de Queretáro, México, foi capaz de inibir a enzima ciclooxygenase 2, sendo esta avaliação realizada por meio de um kit da Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA (89).

4.3.2.1.10 Atividade anticolinesterásica

Foi encontrado um artigo relatando que o extrato etanólico obtido das folhas secas da *Mentha piperita* causou inibição da enzima colinesterase (15). Nesse estudo foi observado que o extrato etanólico da *Mentha piperita* inibiu acima de 75% a atividade da enzima (15).

4.3.2.1.11 Atividade antidiabética

Um artigo relatou o efeito antidiabético *in vitro* usando o chá (6 mL) da *Mentha piperita* obtido do mercado local de Izmir, Turquia, no modelo de movimento de glicose *in vitro* (90). O movimento de glicose em solução externa e a concentração de glicose dentro de tubos de diálise foram analisados pelo método enzimático usando o Kit de glicose-oxidase (90).

4.3.2.1.12 Atividade imunomodulatória

Outros estudos observaram uma boa atividade antihemolítica em eritrócitos de ratos para o extrato etanólico (76) e atividade antiapoptótica em astrócitos CCF-STTG1 humanos (91). Um estudo demonstrou uma possível atividade serotoninérgica para o óleo essencial em cultura de células de neuroblastoma de camundongos (N1E-115) que expressam receptor 5HT3, sugerindo que a atividade antiemética da *Mentha piperita* pode ser em partes devido a inibição do receptor 5HT3 de serotonina (92).

4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

4.3.2.2.1 Atividade endócrina

O chá das folhas de *Mentha piperita* (5 g de folha seca em 250 mL de água fervente por 5 a 10 minutos) administrado por 30 dias (diariamente em forma de bebida) em ratos causou aumento nos níveis do hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante. Além disso, foi observado diminuição dos níveis de testosterona total. A biópsia testicular mostrou diferença entre os grupos experimentais e o grupo controle. O diâmetro tubular seminífero dos grupos tratados com o chá da *Mentha piperita* foi relativamente maior do que no grupo controle (tratado com água), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Os únicos efeitos do chá da *Mentha piperita* no tecido testicular foi a parada da maturação segmentar nos túbulos seminíferos (93).

4.3.2.2.2 Atividade antiulcerogênica e secretória

Dados da literatura demonstram que a administração de dose única do extrato aquoso seco (250 mg/ kg e 500 mg/ kg por via oral) da *Mentha piperita*, em ratos de ambos os sexos, reduziu o volume e a acidez gástrica basal. Além disso, apresentou redução das úlceras induzidas por indometacina, etanol, NaOH e salina hipertônica. O extrato aquoso seco também foi capaz de restaurar o conteúdo de grupos sulfidril (-SH) NP que foram depletados pelas lesões. A análise histológica comprovou esse efeito gastroprotetor (94).

4.3.2.2.3 Atividade metabólica

Estudos avaliaram o efeito do chá e do suco (0,29 g/ kg administrados duas vezes ao dia por 30 dias) obtido da folha da *Mentha piperita* em ratos que recebiam alimentação comercial ou alimentação suplementada com óleo de soja e gordura saturada. Os resultados demonstraram que os animais tratados com o chá ou suco e que recebiam alimentação comercial ou alimentação suplementada com óleo de soja e gordura saturada tiveram diminuição de triglicérides, aumento nos níveis de HDL e diminuição de LDL. Também houve redução na ingestão de alimentos e ganho de peso (95). No estudo de Akdogan *et al.*, (2004) (96), eles observaram que o chá (20 g/ L) obtido das folhas secas e administrado para ratos em forma de bebida por 30 dias consecutivos resultou em diminuição nos níveis séricos de ferro e ferritina e causou um aumento da capacidade de ligação de ferro insaturado quando comparado com os animais que receberam apenas água (96). Outro estudo relatou que os filhos de ratas diabéticas (diabete induzida por estreptozotocina) e tratados por via oral com o suco da *Mentha piperita* (0,29 g/ kg por 30 dias consecutivos) apresentaram níveis

significativamente reduzidos de glicose, colesterol, LDL e triglicérides e aumento significativo dos níveis de HDL (97). Dados da literatura demonstraram também que o extrato aquoso 100 mg/ kg e 250 mg/ kg obtido das folhas e administrado por via oral (1 vez ao dia por 3 semanas) apresentou efeitos benéficos significativos contra a hiperlipidemia induzida por frutose e boa atividade antioxidante (98). O extrato aquoso reduziu significativamente os níveis elevados de glicose, colesterol, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade, índice aterogênico e também aumentou os níveis de lipoproteína de alta densidade e de HDL sem afetar os níveis de insulina no soro de ratos alimentados com frutose (98).

4.3.2.2.4 Atividade antioxidante

Dois estudos realizados por Samarth *et al.*, (2007 e 2008) (78, 79) relataram a atividade antioxidante do extrato aquoso da *Mentha piperita*. Nesse estudo foi demonstrado que quando ratos foram tratados com o extrato aquoso seco da *Mentha piperita* (1 g/ kg, via oral uma vez ao dia por 7 dias) houve aumentos significativos no conteúdo de glutathione (GSH) e redução significativa nos níveis de peroxidação lipídica (LPO) (78, 79). O chá das folhas de *Mentha piperita* (5 g de folha seca em 250 mL de água fervente por 5 a 10 minutos) ofertado diariamente como bebida aos ratos al, por 30 dias não alterou os níveis de ureia e creatinina plasmática nem alterou os níveis de superóxido desmutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GSHPx) no rim. Porém promoveu pequenas alterações histológicas como degeneração de células epiteliais, dilatação tubular e um pequeno aumento de tamanho da cápsulas de Bowman foi evidenciado (99).

4.3.2.2.5 Atividade antidiarreica

Estudos tem demonstrado que o extrato hidroalcolico 70% e a tintura 20% (200, 300 e 400 mg/ kg), administrados por via oral em dose única para ratos, prolongaram o tempo até ao aparecimento da primeira evacuação líquida e diminuiu a frequência de evacuação. A dose de 200 mg/ kg apenas reduziu a quantidade de fezes aquosas. A dose eficaz mediana (DE50) foi 346,41 mg/ kg, efeito este que foi semelhante a papaverina 80 mg/ kg (100). Outro estudo utilizando o extrato hidroalcolico 70% (administrado por via oral) e a tintura 400, 600 e 800 mg/ kg (administrado intramuscular) em camundongos demonstrou que somente a tintura nas 3 doses foi capaz de reduzir significativamente o trânsito intestinal. A DE50 foi de 489,9 mg/ kg (101). Em uma revisão os autores descrevem que o principal efeito farmacodinâmico do

óleo da *Mentha piperita* relevante para o trato gastrointestinal é um efeito antiespasmódico, relacionado a dose sobre a musculatura lisa, devido à interferência do mentol com o movimento do cálcio através da membrana celular. O efeito colerético de óleo de hortelã-pimenta pode desempenhar um papel adicional no uso medicinal. O óleo de hortelã-pimenta é rapidamente absorvido após a administração oral, eliminados principalmente por via biliar e o maior metabólito biliar é mentol que sofre circulação entero-hepático (102, 103).

4.3.2.2.6 Atividade radioprotetora

O extrato aquoso seco (1 g/ kg) administrado por via oral (1 vez ao dia por 3 dias consecutivos) em camundongos promoveu efeito radioprotetor contra exposição a 8,0 Gy α de radiação. Nesse estudo foi evidenciado que a radiação reduziu o peso dos testículos de camundongos durante todos os dias da observação. Além disso, o tratamento com radiação induziu moderada atrofia testicular grave com degeneração das células germinativas no túbulo seminífero. Os túbulos seminíferos se mostraram encolhidos e muito esgotados de células germinativas. Células de Sertoli com poucas células germinais foram observados no lúmen. O tratamento com o extrato aquoso seco mostrou um aumento significativo no peso do testículo e apresentou morfologia com arranjo regular de células germinativas e leve degeneração do epitélio seminífero. Significativa diminuição na peroxidação lipídica e da fosfatase ácida e aumento no nível de fosfatase alcalina foram observados no testículo (104). Outro estudo também relatou uma atividade neuroradioprotetora para o extrato aquoso. Nesse estudo os camundongos pré-tratados com o extrato aquoso (1g/ kg, via oral por 7 dias consecutivos antes da radiação) e irradiados com 6Gy gama mostrou melhora em todos os parâmetros avaliados (homeostase, teor de apoptose no cérebro e estabilização do ciclo de ácido desoxirribonucleico (DNA) com uma nítida melhora na análise do ciclo celular e no sistema de defesa antioxidante). Foi observado uma redução da expressão do P53 e aumento da regulação do Bcl2 protegendo a estrutura cerebral de grandes danos, sugerindo que o extrato aquoso parece ter um papel importante para melhorar a lesão neuronal induzida pela radiação gama (105). Dados da literatura também demonstraram que o extrato aquoso seco (1 g/ kg) obtido da folha de *Mentha piperita*, administrado por via oral 1 vez ao dia, por 3 dias consecutivos, para camundongos resultou em proteção dos animais contra a exposição de radiação gamma 8 (106). A exposição à radiação gama resultou em uma diminuição significativa no número de células da medula óssea, como leucoblastos, mielócitos, metamielócitos, polimorfos, pronormoblastos, normoblastos, linfócitos e megacariócitos. O

pré-tratamento com o extrato seguido de exposição à radiação resultou em aumentos significativos no número de leucoblastos, mielócitos, metamielócitos, polimorfos, pronormoblastos, normoblastos, linfócitos e megacariócitos na medula óssea em comparação com o grupo controle que recebeu água. Foi observada também redução significativa na frequência de micronúcleos na medula óssea desses camundongos. Observou-se um aumento significativo no nível de eritropoietina (106). Esses efeitos radioprotetores mencionados acima têm sido citados e relatados em diferentes artigos de revisão (107-111).

4.3.2.2.7 Atividade protetora contra intoxicação por metais

O efeito do extrato aquoso seco, obtido das folhas frescas da *Mentha piperita* (1 g/kg), administrados por 10 ou 40 dias consecutivos, foi avaliado em camundongos intoxicados com arsênio. Nesse estudo foi observado que o arsênico causou aumento significativo na fosfatase ácida e alcalina, na glutamato oxaloacetate transaminase no fígado e soro. Foi observado também aumento de LPO, GSH e lactato desidrogenase no fígado desses animais. No entanto, o pré e pós-tratamento com o extrato aquoso, em animais que receberam arsênio, reduziu significativamente esses parâmetros bioquímicos no fígado. De fato, foi observado nesse estudo um declínio significativo na fosfatase ácida e alcalina, diminuição da TGO, TGP e LPO bem como do conteúdo de GSH e da atividade de lactato desidrogenase no fígado. Além disso, foi observada uma redução no peso do fígado (112).

4.3.2.2.8 Atividade antimicrobiana

A atividade antifúngica foi avaliada para o óleo essencial 1% em comparação com o antifúngico padrão bifonazol 1% em vaselina. Os fungos *Trychophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* ou *Trychophyton tonsurans* foram inoculados nas costas dos animais imediatamente após a depilação e deixado durante 3 dias. O estabelecimento da infecção foi confirmado no quarto dia por isolamento dos agentes patogênicos. As infecções foram também confirmadas por exame visual dos animais do oitavo ao décimo dia. Nos animais em que foram confirmadas as infecções o tratamento foi iniciado no décimo quarto dia após a infecção e continuou até a cura completa. Nesse estudo, os tratamentos foram aplicados uma vez ao dia e as áreas infectadas foram avaliadas visualmente para inflamação bem como quanto à presença de patógenos em cultura de pele obtida do local infectado. Os animais tratados com bifonazol foram curados após 14 dias de tratamento e os animais tratados com o

óleo essencial foram curados em 29 dias. Em 30 dias de tratamento todos os animais foram curados completamente (59). Em outro estudo a atividade antimicrobiana do óleo essencial obtido da Carl Roth também foi observada para os patógeno *Prototheca zopfii* inoculados na região dorsal por 3 dias consecutivos. Nesse estudo, camundongos BALB /c fêmeas livre de patógenos e com 10 semanas de idade foram usados. Camundongos foram imunossuprimidos pela injeção intraperitoneal de dexametasona durante 3 dias consecutivos antes da administração do patógeno *Prototheca zopfii*. As lesões de pele em camundongos com prototecose e não tratadas foram mais severas em comparação com os grupos de animais tratados com o óleo essencial 2%. O óleo essencial da *Mentha piperita* foi eficaz no tratamento da prototecose cutânea, reduzindo os sinais clínicos e reduzindo significativamente o grau de inflamação (para o número de macrófagos, Linfócitos T e de neutrófilos) e fibrose em comparação com animais não tratados (113).

4.3.2.2.9 Atividade anticarcinogênica e antimutagênica

Nesse estudo, camundongos recém-nascidos (< 24 h de idade) receberam uma única injeção subcutânea na região escapular com 0,02 mL de benzo[a]pyrene (0,5 mg/camundongo). Após o desmame, o extrato aquoso seco obtido das folhas frescas da *Mentha piperita* ou água foi administrado por via oral (1 g/ kg, 1 vez ao dia por seis semanas. O extrato aquoso administrado em camundongos mostrou reduzir significativamente a incidência de tumores pulmonares em 67,92%. A taxa de inibição foi de 61,26%. A multiplicidade de tumores também foi reduzida. O tratamento reduziu a frequência de aberrações cromossômicas induzida por benzo[a]pyrene e de micronúcleos em células da medula óssea. Além disso, o extrato aquoso diminuiu os níveis de lipoperóxidos e aumentou grupos sulfidrilas no fígado e no pulmão. O extrato ainda apresentou grande atividade antioxidante (114). Outro estudo usando camundongos com tumor ascítico e tratados com o extrato aquoso da *Mentha piperita* (3,5 mg/ kg, via oral) administrado por 9 dias, mostrou redução no peso corporal, volume tumoral, volume globular e aumento percentual de sobrevivência, aumentou glóbulos vermelhos e hematócrito e reduziu a contagem de leucócitos e normalizou os parâmetros antioxidantes normalizados (115).

4.3.2.2.10 Atividade antialérgica

A atividade antialérgica foi evidenciada para o composto luteolin-7-O-rutinoside isolado das folhas secas da *Mentha piperita*. Nesse estudo ratos previamente sensibilizados com uma injeção de ovalbumina e ressensibilizados com a mesma substância foram pré-tratados com o composto. Os resultados demonstraram que o composto causou redução dos sintomas nasais, como espirros e os movimentos de coçar a narina, induzido pelo antígeno sugerindo que esse composto pode ser usado na clínica para tratar os sintomas de rinite alérgica (87).

4.3.2.2.11 Atividade anticonvulsivante

O óleo essencial 1,6 mL/ kg (intraperitoneal) apresentou atividade anticonvulsivante quando avaliado no teste de convulsão induzido por pentilenotetrazol em camundongos. Nesse estudo foi observado que camundongos tratados com o óleo essencial não apresentaram convulsão e apresentaram 100% de sobrevivência.

4.3.2.2.12 Atividade antinociceptiva

O extrato aquoso seco (200 e 400 mg/ kg, via intraperitoneal, dose única) de *Mentha piperita* mostrou efeito analgésico em camundongos no teste de contorção abdominal induzida por ácido acético e na nocicepção térmica (placa quente) com valores de inibição de 51,79% e 20,21%, respectivamente. Por outro lado, o extrato aquoso não apresentou atividade anti-inflamatória contra o edema de pata induzido pela carragenina (116). Além disso, outro estudo tem relato que o extrato etanólico (200 mg/ kg e 400 mg/ kg, via oral, dose única) apresentou efeito antinociceptivo em camundongos nas duas doses testadas no teste de contorções abdominais e apenas na dose de 400 mg/ kg apresentou efeito antinociceptivo no teste de placa quente. O extrato também reduziu o edema de orelha agudo induzido por xilol em camundongos nas duas doses testadas (117). No teste de granuloma que gera um processo inflamatório crônico induzidos por bolinhas de algodão implantadas subcutaneamente na região da virilha de ratos, apenas a dose de 400 mg/ kg (por via oral uma vez por dia, durante 6 dias) foi eficaz em reduzir o processo inflamatório crônico (117).

4.3.2.3 Ensaios ex vivo

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

4.4.1 Fase I

O efeito do óleo essencial no desempenho físico de estudantes foi avaliado. No entanto, nesse estudo não foi mencionada a espécie de *Mentha* e nem a parte da planta utilizada para obtenção do óleo essencial. Esse estudo foi realizado em doze estudantes saudáveis do sexo masculino (pesando em média 69 kg, idade média de 25 anos e altura média de 177 centímetros) e selecionados aleatoriamente. Os estudantes ingeriram diariamente uma garrafa de 500 mL de água mineral, contendo 0,05 mL de óleo essencial, por dez dias. Os participantes foram submetidos a exercício físico em esteira padrão (protocolo de Bruce), controlado por um programa de computador. Pressão arterial, frequência cardíaca e parâmetros de espirometria incluindo capacidade vital forçada, pico de fluxo expiratório e pico de fluxo inspiratório foram determinados um dia antes do início do experimento e 10 dias após o experimento. Os dados obtidos nesses estudos revelaram que o fluxo expiratório ($8,50 \pm 0,94$ vs. $8,87 \pm 0,92$; $p < 0,01$) e inspiratório ($5,71 \pm 1,16$ vs. $6,58 \pm 1,08$; $p < 0,005$), força de capacidade vital ($4,57 \pm 0,90$ vs. $4,79 \pm 0,84$; $p < 0,001$) mudou significativamente após 10 dias de ingestão do óleo essencial. O desempenho do exercício avaliado por tempo de exaustão ($664,5 \pm 114,2$ vs. $830,2 \pm 129,8$ s), trabalho ($78,34 \pm 32,84$ vs. $118,7 \pm 47,38$ KJ), e de energia ($114,3 \pm 24,24$ vs. $139,4 \pm 27,80$ KW) também aumentou significativamente. Além disso, os resultados da análise de gás respiratório demonstraram diferenças significativas no volume do oxigênio consumido ($2,74 \pm 0,40$ vs. $3,03 \pm 0,351$ L/ min; $p < 0,001$) e no volume do gás carbônico produzido ($3,08 \pm 0,47$ vs. $3,73 \pm 0,518$ L/ min; $p < 0,001$). Os resultados suportam a eficácia de óleo essencial durante o exercício físico (118). A literatura também descreve o efeito do óleo essencial da *Mentha*, obtido da Aldrich Chemical Company, sobre o aprendizado e memória. No entanto, nesse estudo, os autores não descrevem qual espécie de *Mentha* foi utilizada para obter o óleo essencial. Um dispositivo de memória eletrônica (SimonB de Milton Bradley) foi usado para medir memória. O óleo essencial foi utilizado para aromatizar a sala durante o experimento e este permaneceu escondido da vista dos participantes. Os participantes completaram o experimento em duas ocasiões distintas, em ambiente aromatizado com o óleo e em ambiente não aromatizado. As tarefas foram apresentadas de forma aleatória. Nesse estudo participaram 5 homens e 21 mulheres. Os dados obtidos revelaram que os participantes completaram a tarefa por duas vezes quando

estavam na sala aromatizada com o óleo essencial e uma vez quando estavam na sala sem a aromatização do óleo essencial. As análises indicaram diferenças significativas na velocidade e precisão na execução da tarefa na presença do aroma do óleo essencial. A alfabetização mas não a memorização também melhorou significativamente em ambiente aromatizado. Estes resultados sugerem que o aroma de menta pode melhorar a atenção geral dos indivíduos fazendo com que os participantes mantenham o foco em suas tarefas, aumentando assim seu desempenho (119). Semelhantemente Moss *et al.*, (2008) usando o óleo essencial comercial da *Mentha* (não foi descrito qual a espécie da *Mentha*) também verificou que ambientes aromatizados com o óleo essencial melhora a memória e aumenta o estado de alerta dos indivíduos. Nesse estudo foram utilizados 144 indivíduos escolhidos de forma aleatória e a velocidade e qualidade de memória, atenção e precisão, memória de trabalho, memória secundária, estado de alerta e humor foram avaliados (120).

Em outro estudo, foi observado que 33% dos indivíduos (13 mulheres e 8 homens) foram capazes de identificar o odor do extrato líquido da *Mentha* (não descreve a espécie da *Mentha*) quando este foi odorizado na cavidade oral. Este estudo sugere que odores como o da *Mentha* pode iniciar respostas suficientemente diferenciais na cavidade bucal ativando neurônios trigeminais, o que permite a sua identificação (121). Stephenson e Halpern (2009) (122) verificaram efeito semelhante usando o extrato de *Mentha* produzido pela Frontier Produtos Naturais (Noruega, IA). Nesse estudo, os autores também não descrevem qual foi a espécie da *Mentha* utilizada (122). Outros autores avaliaram a essência de óleo essencial obtido da árvore do chá (*Melaleuca alternifolia*), hortelã-pimenta (*Mentha piperita*) e limão (*Citrus limon*), numa proporção de 02:01:02 contra mal hálito e a presença de compostos sulfúricos voláteis na boca de pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI). Trinta e dois pacientes com idade entre 16–89 anos com duração de internação entre 4–112 dias receberam 3 min de limpeza oral, utilizando uma solução desse óleo essencial no primeiro dia e Tantum (cloridrato de benzidamina) no segundo dia. O nível de mau hálito com uma escala visual analógica de 10 centímetros foi avaliado. A escala variou de 0, o que representou uma ausência de mau hálito, a 10, o que representou um nível extremo de mau hálito. A escala foi aplicada 5 minutos antes e 1 hora após o tratamento. Os níveis de compostos sulfúricos voláteis foram medidos por um monitor industrial portátil. As medidas foram registradas todas as manhãs entre 08:00-10:00 horas pouco antes dos bochechos. Os pacientes foram solicitados a evitar o uso de qualquer solução bucal no dia do experimento. Todos os pacientes receberam o tratamento por 3 min. O nível de mal hálito oral foi significativamente diferente após a sessão com o óleo essencial das 3 plantas e diferiram significativamente entre

duas sessões (5 min após o tratamento e 60 min após o tratamento). Esse efeito não foi observado com o tantun. Os testes revelaram uma diminuição nos níveis de compostos sulfúricos voláteis tanto para tantun quanto para o óleo essencial 60 min após o tratamento. Estes resultados sugerem que a mistura de óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, *Mentha piperita* e *Citrus limon* pode ser um método eficaz para reduzir o mau hálito e compostos sulfúricos voláteis em pacientes de unidade de terapia intensiva (123).

Alterações bioquímicas e antropométricas em estudantes que ingeriram o extrato obtido das folhas da *Mentha piperita* em forma de suco também foram avaliadas. Nesse estudo, antes e após a ingestão do extrato, foram colhidas amostras de sangue para determinação do perfil glicêmico e lipídico, além de análise de índice de massa corpórea dos estudantes. As medidas antropométricas foram avaliadas antes de iniciar o consumo do extrato. Os níveis de glicemia, colesterol total, HDL, triacilglicéridos, TGO, TGP e uréia também foram medidos antes e após o consumo do extrato por um período de 30 dias. A população foi constituída por 25 alunos saudáveis com idade entre 18 e 45 anos, escolhidos aleatoriamente para participar do projeto. Os resultados obtidos nesse estudo demonstram que 41,5% das pessoas apresentaram redução da glicemia, 66,9% nos níveis de colesterol, 58,5% nas taxas de triacilglicéridos, 52,3% nos índices de LDL, 70% nos níveis de TGO, 74,5% nos níveis de transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e 52% apresentaram aumento nos índices de HDL. Em 52,5% dos estudantes houve diminuição da pressão arterial e redução do índice de massa corpórea em 48,7%. Esse estudo sugere que a utilização da *Mentha piperita* para humanos pode ser considerada benéfica na prevenção e tratamento de fatores de risco de doenças crônico-degenerativas (124).

Outro estudo avaliou o efeito no desempenho físico de 36 mulheres esportistas (durante o exercício) após o uso da essência obtida das folhas frescas de *Mentha piperita*. Nesse estudo foi avaliado o tempo de corrida, a frequência cardíaca máxima, o consumo máximo de oxigênio, ventilação e razão de troca respiratória durante o exercício intenso agudo ou não. Os resultados demonstraram que a inalação da essência de *Mentha piperita* durante o exercício intenso agudo não tem efeito significativo nos índices pulmonares e desempenho físico (125).

A essência da *Mentha piperita* também foi avaliada contra a sonolência diurna. Vinte participantes, alunos de graduação da Universidade de Coventry, foram recrutados para o estudo. Uma concentração fixa de óleo de *Mentha piperita*, não diluído, foi aplicada em forma de aroma na almofada pouco antes de cada participante entrar na sala. Os participantes foram testados separadamente entre 13:00 e 16:00 horas. Uma almofada aromatizada (com ou sem o

óleo de hortelã-pimenta) foi posta no quarto e fixo numa posição. Depois de uma breve adaptação à escuridão e ao ambiente experimental, onze minutos de gravação foi iniciada. Foi observado o pupilometro ao longo da gravação para se certificar de que o participante não fechasse seus olhos, ou certificar-se que tinha adormecido ou se ele tinha saído do foco da câmera. Os resultados demonstraram que quando comparado com uma condição de ausência da essência, a presença do aroma da *Mentha piperita* reduziu a sonolência durante os 11 minutos gastos na sala escura. Os autores sugerem que, em condições que favoreçam um aumento da sonolência diurna, a essência de *Mentha piperita* pode realmente reduzir a sonolência (126).

4.4.2 Fase II

Vários estudos de fase II para a *Mentha piperita* foram realizados usando tanto preparações de *Mentha piperita* em associação com outras plantas como apenas preparações da espécie. Um estudo usando um extrato comercial com o nome de lomitol foi realizado para verificar seu efeito em indivíduos que apresentavam algum sintoma como dor estomacal, náuseas, azia, ânsia de vômito, gastroespasmos, apetite, arrotos e sensação de pressão no estômago. O lomitol é um extrato comercial obtido das folhas de plantas e que em cada 100 mL contém *Mentha piperita* (9,26 g), erva-doce (8,13 g), cominho (3,78 g) e absinto (1,92 g). Participaram desse estudo 60 pacientes, com idade entre 18 e 85 anos, que foram distribuídos aleatoriamente. Os pacientes apresentavam pelo menos um dos seguintes sintomas: pressão e dor no estômago, náusea, azia ou perda de apetite. Não foi utilizado nenhum critério de exclusão. Parâmetros de dor, náuseas, azia, ânsia de vômito e gastroespasmos foram documentados no início do estudo, após três e sete dias, e no final do estudo. Perda de sintomas de apetite, arrotos e sensação de pressão também foram anotadas. A intensidade dos sintomas foram avaliados através de uma escala de 5 pontos: 1= nenhuma, 2= leve, 3= moderada, 4= grave e 5= muito grave. No início e no final do ensaio clínico, a atividade da TGP, TGO, lipase e do nível de prolactina (opcional) no soro foram determinados como parâmetros de segurança. Os pacientes do grupo lomitol bem como os pacientes do grupo metoclopramida (4 mg = 25 gotas 3 vezes ao dia) receberam um frasco com 50 mL do preparado. Eles usaram 25 gotas do lomitol ou metoclopramida em água morna 20 minutos antes das refeições, três vezes ao dia. Os resultados demonstraram que durante as duas semanas de tratamento e de observação o lomitol apresentou resultados melhores do que a metoclopramida. Lomitol apresentou menos efeito adverso que metoclopramida e foi mais

bem tolerado (127). Em um artigo de revisão é descrito o efeito da associação do óleo de hortelã-pimenta (não descreve a espécie) com cominho para o tratamento de pacientes com dispepsia. Nesse estudo os pacientes apresentaram melhora da dor e estado geral quando comparado com o placebo (128).

Outro estudo usando um spray, que contém uma mistura de óleo essencial de diferentes plantas, (20% *Mentha piperita*, 10% de *Eucalyptus citriodora*, 20% de *Eucalyptus globulus*, 20% de *Rosmarinus officinalis*, e 30% *Origanum syriacum* em 97% de solvente de Polissorbato 80) foi também realizado para verificar seu efeito sobre dor de garganta, rouquidão e tosse em indivíduos que apresentavam um diagnóstico clínico de faringoamigdalite, laringite ou traqueíte viral. O uso do spray foi feito em duplo-cego. Os participantes foram avaliados por uma escala (de 0 a 4) de gravidade para 6 sintomas (0: ausência de sintomas, 1: leve, 2: moderado e 3: grave). Os sintomas avaliados pelos pacientes incluíram: fadiga, dor de garganta, tosse, rouquidão ou perda de voz, dor ao falar e dificuldade em respirar. Após a avaliação inicial, os participantes foram randomizados para usar um spray de ervas ou placebo. Os sprays foram embalados em frascos idênticos contendo o spray das ervas ou o placebo e foram dispostos aleatoriamente. Pesquisadores e os participantes foram cegados até a obtenção dos dados. Os participantes foram convidados a usar o spray com o indicador apontado para a sua garganta, aplicando 4 pulverizações de cada vez a cada 5 minutos. Após 20 minutos, os participantes foram avaliados por 3 sintomas principais (dor de garganta, rouquidão e tosse) e apreciação geral do spray como gosto, cheiro e outras sensações. Após esta avaliação, os participantes foram orientados a aplicar o spray em casa por 3 dias consecutivos, numa dosagem de 4 pulverizações de cada vez, 5 vezes por dia. Participaram 60 pacientes, permanecendo apenas 13 do sexo masculino e 13 do sexo feminino no grupo tratado com o spray e 19 do sexo feminino e 13 do sexo masculino no grupo placebo. A análise mostrou que 20 minutos após o uso do spray contendo o óleo essencial das plantas, os participantes do grupo de estudo relataram uma melhora maior nos sintomas graves em comparação com os participantes do grupo placebo. Não houve diferença na severidade dos sintomas entre os dois grupos após 3 dias de tratamento. Em conclusão, a aplicação por pulverização de cinco plantas aromáticas relatados neste estudo traz melhora significativa e imediata dos sintomas da doença do trato respiratório superior. Este efeito não foi significativo após 3 dias de tratamento (129). O uso tópico do gel de *Mentha* 0,2% (não foi especificado a espécie) foi avaliado em mulheres primíparas durante o puerpério. O objetivo desse estudo era verificar se o gel de *Mentha* poderia prevenir o aparecimento de rachaduras e dor nos mamilos. Esse estudo foi conduzido de forma duplo-cego, randomizado e realizado

em uma população de puérperas. Duzentos e dezesseis participantes primíparas foram divididos aleatoriamente em três grupos. Cada grupo recebeu aplicação de apenas um dos três compostos (gel de *Mentha*, lanolina ou pomada neutra) em ambos os seios por 14 dias. Cada grupo consistiu de 72 primíparas e foi observado por um período máximo de quatro visitas de acompanhamento durante 14 dias com uma visita final na sexta semana. A presença de rachadura no mamilo e dor foi avaliada. Os resultados encontrados mostraram que as rachaduras nos mamilos foram menos frequentes em mães que receberam gel de *Mentha* do que naqueles que receberam pomada de lanolina ou placebo (130).

Um estudo relata o uso do spray hidrolat, um produto comercial que contém óleo essencial de *Mentha piperita* a 0,03%. Nesse estudo foi avaliado o efeito do spray em 44 mulheres que apresentavam sintomas de onda de calor (fogachos) resultante do tratamento de câncer de mama. Os critérios de inclusão foram: qualquer mulher que sofria de onda de calor como resultado do tratamento para o câncer de mama, incluindo aquelas que já recebiam tratamentos de acupuntura ou de drogas que não foram eficazes para reduzir esses sintomas. Os critérios de exclusão foram: qualquer mulher que sofresse de reações adversas ao cosmético, perfumes ou mentol. Os pacientes foram randomizados por telefone usando um serviço de randomização independente do Clinical Trials Unit, Instituto de Cancer Research, Sutton. O processo de randomização incorpora um programa gerado por computador. Essas pacientes fizeram uso do spray por 3 meses e foi sugerido a elas pulverizar o spray na face, braços, mãos, pescoço e parte superior do tórax tantas vezes necessário. Um grupo de mulheres foi orientado a usar no primeiro mês o spray de hidrolat e o outro grupo a usar o spray de água destilada. No segundo mês o grupo que usou o spray hidrolat passou a usar o spray água destilada e vice versa. Na última etapa elas podiam escolher qual spray usar. Os resultados demonstraram que apenas 18 dos 44 pacientes (41%) preferiram o spray hidrolat a um spray de água simples, que foi menor do que os 80%. No entanto, um pequeno número de mulheres achou extremamente útil (131, 132). Outro estudo avaliou a formulação comercial em gotas do extrato das folhas da *Mentha piperita* sobre os sintomas de cólica em crianças. O tempo em que a criança passou chorando, número de regurgitação de leite, vômitos, diarreia, constipação e sonolência foi avaliado. Nesse estudo cada criança foi submetida ao experimento por 14 dias. As crianças com cólicas foram primeiramente randomizados em dois grupos para receberem a formulação de folhas da *Mentha piperita* (gotas de líquido; 1 gota por kg de peso corporal) ou simeticona (líquido, 2,5 mg por kg de peso corporal) por dia por um período de 7 dias. Após os primeiros 7 dias do estudo e um período sem tratamento de 3 dias, todas as crianças tinham sua medicação alternada e foram acompanhados por mais 7

dias. Repetidas visitas foram programadas para o 7º e 17º dias após a primeira visita. Durante o período sem tratamento, as mães foram orientadas a usar paracetamol para o tratamento de cólicas. Os resultados demonstraram que no início do estudo, os episódios diários de cólica infantil foram de $3,9 \pm 1,1$ e a média de tempo em que a criança passou chorando por dia foi de $192 \pm 51,6$ minutos. No final do estudo episódios diários de cólica caiu para $1,6 \pm 0,6$ e a duração do choro diminuiu para 111 ± 28 minutos. Todas as mães relataram diminuição da frequência e duração dos episódios de cólica infantil e não houve diferenças entre as respostas da solução do extrato de *Mentha piperita* e simeticona (133).

O efeito do óleo essencial das folhas da *Mentha piperita* foi estudado nos sintomas de náusea pós-operatória após cesariana e comparado com placebo ou antieméticos padrão como ondansetrona ou prometazina. O óleo essencial e o placebo foram administrados em forma de aromaterapia e os antieméticos padrão foram administrados por via endovenosa (ondansetrona) ou supositório (prometazina). O total de pacientes que permaneceram até o final do estudo foi: aromaterapia com óleo (22 pacientes), antieméticos padrão (5 pacientes) ou placebo (8 pacientes). Os participantes do grupo aromaterapia com o óleo essencial ou com antiemético padrão apresentaram níveis semelhantes de náuseas no início do estudo. No entanto, os níveis de náusea dos participantes no grupo do óleo da *Mentha piperita* foram significativamente menores do que os dos participantes dos outros dois grupos (ondansetrona e prometazina) 2 e 5 minutos após início do tratamento (134). Outro estudo também demonstrou que o óleo essencial apresenta ação antiemética. Nesse estudo, durante cada ciclo de quimioterapia, os pacientes receberam seu regime antiemético normal (granisetrona, dexametasona ou metocloprimide) ou capsulas de *Mentha piperita* (contendo duas gotas de óleo essencial puro mais açúcar) a cada quatro horas. O óleo essencial foi administrado 30 minutos antes dos pacientes receberem o seu tratamento de quimioterapia, outra quatro horas após a primeira cápsula e finalmente, quatro horas mais tarde, em casa. Os pacientes ou responsáveis receberam um questionário autoaplicável para descreverem os números de eventos eméticos e a intensidade da náusea durante o próximo período de 24 horas após a quimioterapia. Os pacientes também foram submetidos a uma avaliação física completa, em cada dia de sua hospitalização, a fim de identificar qualquer evento anormal. Participaram desse estudo 34 mulheres e 16 homens. Os resultados mostraram que houve uma redução significativa na intensidade e no número de eventos eméticos nas primeiras 24 h nos pacientes tratados com o óleo essencial de *Mentha piperita* quando comparado com os pacientes que receberam o antiemético padrão. Além disso, não foram relatados efeitos adversos após o uso do óleo essencial (135).

Em uma revisão sistemática, foi relatado o fato de que muitas mulheres grávidas norte-americanas experimentam algum grau de náuseas e vômitos, geralmente nos primeiros meses de gravidez e fazem auto tratamento com ervas medicinais e outras terapias alternativas. No mesmo estudo foi abordado sobre um estudo qualitativo do autocuidado na gravidez, parto e amamentação dentro de uma amostra não aleatória de 27 mulheres, em British Columbia, Canadá, em que 20 mulheres (74%) tiveram náusea induzida pela gravidez. Dez dessas mulheres utilizaram ervas antieméticas, que incluíram gengibre, hortelã (não descreve a espécie) e cannabis. No entanto, somente o gengibre foi submetido a ensaios clínicos em mulheres grávidas, apesar de todas as três ervas, de acordo com a revisão, serem clinicamente eficazes contra náuseas e vômitos em outros contextos, tais como náuseas induzidas por quimioterapia e náuseas pós-operatório. Embora as preocupações de segurança existam na literatura para todas as três ervas no que diz respeito ao seu uso por mulheres grávidas, faltam evidências clínicas de efeitos tóxicos (136).

Em um artigo de revisão, os autores descrevem o uso de hortelã-pimenta (não foi especificado a espécie) no tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório que é um efeito colateral comum e desagradável decorrente do uso de anestésico geral durante a cirurgia. Nessa revisão os autores descrevem que não existe atualmente nenhuma evidência confiável para apoiar o uso de aromaterapia como o de óleo de hortelã-pimenta para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios (137).

Com relação ao uso do óleo de hortelã-pimenta na síndrome do cólon irritável, uma recente meta-análise sobre este tema concluiu que o papel de óleo de hortelã-pimenta ainda não está bem estabelecido pra esse assunto. A este respeito um estudo duplo-cego realizado em 57 pacientes com síndrome do intestino irritável e que foram tratados com o óleo de hortelã-pimenta (duas cápsulas com revestimento entérico, duas vezes por dia ou placebo) por 4 semanas melhorou os sintomas abdominais (132). Em uma revisão de literatura também é descrito efeitos positivos do óleo essencial da *Mentha piperita* na síndrome do cólon irritável (138). Em um artigo de revisão os autores descrevem o efeito espasmolítico para o óleo da *Mentha piperita*. Nesta revisão é descrito nove estudos, totalizando 269 indivíduos saudáveis ou pacientes que realizaram coloscopia, com síndrome do cólon irritável ou que apresentavam dispepsia e que foram submetidos à exposição ao óleo de *Mentha piperita* por via tópica intraluminal (estômago ou cólon) ou por via oral em doses únicas ou por 2 semanas de tratamento. As doses usadas nesses estudos foram de 0,1-0,24 mL de óleo essencial de *Mentha Piperita*. Com uma exceção, que mostrou uma inexplicável potencialização da atividade estimuladora da neostigmina no cólon, todos os outros estudos indicaram um

substancial efeito espasmolítico da musculatura lisa do trato gastrointestinal nesses indivíduos. Os estudos farmacocinéticos mostram que a eliminação de mentol na urina era dependente do tipo de formulação utilizado para a aplicação do óleo. O pH ótimo para a formulação de revestimento entérico começou a liberar o óleo em pequena quantidade no intestino e se estendeu por 10-12 h (139).

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

Foi encontrado um estudo observacional onde alguns pacientes portadores de HIV/AIDS e em terapia com antirretroviral faziam uso de plantas medicinais, incluindo a *Mentha spp.* Esse estudo observacional foi realizado em um ambulatório de referência do Estado do Maranhão-Brasil, no período de maio de 2009 a fevereiro de 2010. Um total de 339 pessoas respondeu um questionário abordando o uso de plantas e características demográficas, socioeconômicas, comportamentais, relacionadas à soropositividade e ao uso de antirretrovirais. A prevalência de utilização de plantas foi de 34,81%. As mais utilizadas foram: *Turnera ulmifolia* (12,09%); *Melissa officinalis* (10,62%); *Plectranthus barbatus* (7,67%); *Cymbopogon citratus* (capim limão) (4,72%) e *Mentha spp.* (hortelã) (2,36%). A maioria das pessoas (96,61%) referiu uma melhora após a utilização. Um percentual de 75,42% dos usuários de plantas não informou essa prática ao médico. Entre os que informaram o uso, 55,17% afirmaram que o médico estava de acordo e somente uma pessoa foi orientada a interromper o uso (3,45%). Apenas um médico (3,45%) indicou o uso de plantas. Este estudo aponta para a necessidade de melhor diálogo entre médico e pacientes sobre o uso de plantas com finalidade medicinal, alertando sobre possíveis perigos quando associados aos antirretrovirais, especialmente entre usuários do sexo feminino ou com prática do tipo homossexual (140). Outro estudo foi realizado para verificar quais plantas medicinais eram mais utilizadas pela população de Bulnes no Chile. Os resultados obtidos demonstram

que as plantas medicinais mais consumidas eram a hortelã (*Mentha piperita*) camomila (*Matricaria recutita*), rute (*Ruta graveolens*), orégano (*Origanum vulgare*) e poejo (*Mentha pulegium*). O consumo dessas plantas medicinais foi descrita principalmente como complementar. O uso terapêutico das plantas medicinais na população rural de Bulnes é principalmente para o trato digestivo e não está necessariamente relacionada às doenças com maior prevalência ou mais comumente observada na população. Nesse estudo é sugerido que se deve considerar futuros estudos para determinar se as plantas medicinais são mais utilizadas para reduzir o desconforto digestivo que surge como um dano lateral drogas farmacêuticas (141).

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

A maioria dos estudos pré-clínicos e todos os estudos clínicos encontrados para a espécie foram conduzidos com extratos etanólicos, hidroalcoólicos, com o óleo essencial da *Mentha piperita* ou com formulações derivadas destes extratos. As ações melhor fundamentadas em ensaios pré-clínicos e clínicos são: antimicrobiana e espasmolítica.

4.5.1 Vias de Administração

Oral, cutânea, dérmica, mucosa bucal e inalatória (5, 17)

4.5.2 Dose Diária e Posologia (Dose e Intervalo)

Uso interno (5):

Para distúrbios digestivos: dose diária de 0,2-0,4 mL do óleo essencial de três vezes ao dia em preparações diluídas ou suspensões. **Por inalação:** 3-4 gotas de óleo essencial em água quente. **Expectorante:** óleo essencial 2-10 mg por pastilha. **Para síndrome do intestino irritável:** uma dose diária de 0,2-0,4 mL de óleo essencial três vezes por dia em cápsulas com revestimento entérico.

Uso externo (5): 5-20% de óleo essencial diluído, semi-sólido ou preparações oleosas; 5-10% de óleo essencial em água-etanol; pomadas nasais contendo 1-5% da droga bruta.

A dose diária e posologia também são descritas na monografia da European Medicines Agency para *Mentha piperita* (17). As doses usadas são divididas em doses bem estabelecidas e doses de uso tradicional.

Doses bem estabelecidas: Via oral: Adolescentes com mais de 12 anos de idade, adultos e idoso usar 0,2-0,4 mL em cápsulas gastro-resistentes até três vezes ao dia. Para crianças entre 8 e 12 anos de idade usar 0,2 mL em cápsulas gastro resistentes, até três vezes por dia. **Uso cutâneo:** O uso não é recomendado em crianças e adolescente menores de 18 anos de idade.

Doses de uso tradicional: Cutânea e por via transdérmica: dose única, crianças entre 4 e 10 anos de idade usar preparações semi-sólidas 2-10%, e preparações hidroetanólicas 2-4%. Para crianças com idade entre 10 a 12 anos de idade, adolescentes entre 12 a 16 anos de idade usar preparações semi-sólidas 5-15% e preparações hidroetanólicas 3-6% até três vezes por dia (17).

4.5.3 Período de Utilização

De acordo com a monografia da *Mentha Piperita* da European Medicines Agency, o período de uso é dividido em “período de uso bem estabelecido” e “período de uso por indicação popular”.

Período de uso bem estabelecido: Por via oral, as cápsulas gastro-resistentes devem ser tomadas até os sintomas desaparecerem, geralmente dentro de um período de uma a duas semanas. Às vezes, quando os sintomas são mais persistentes, a ingestão de cápsulas gastro-resistente pode ser continuado por períodos de não mais de 3 meses. Uso cutâneo: Se os sintomas persistirem ou se agravarem depois de 2 semanas um médico deve ser consultado (17).

Período de uso por indicação popular: Para sintomas de tosse e resfriado não usar mais que duas semanas. Para aliviar sintomas de prurido localizado e dor muscular não usar por mais de 3 meses (17).

4.5.4 Contra Indicações

Segue abaixo as contra indicações de acordo com a monografia da *Mentha Piperita* da EMA (17).

Via oral

Hipersensibilidade ao óleo de hortelã ou mentol. Pacientes com doença hepática, colangite, acloridria, cálculos biliares e qualquer outro biliar distúrbios (17).

Uso cutâneo

Hipersensibilidade ao óleo da hortelã-pimenta ou ao mentol (17).

Uso em crianças:

Contra indicado em crianças menores de 2 anos de idade, porque mentol pode provocar apneia reflexa e laringoespasmos. Crianças com histórico de convulsões (febris ou não) e em crianças que apresentam hipersensibilidade ao óleo de hortelã ou mentol (17).

De acordo com a monografia da OMS, preparações de *Mentha Piperita* não deverão ser utilizadas internamente por pacientes com inflamação do trato gastrointestinal ou da vesícula biliar, ou com insuficiência hepática (5). Hipersensibilidade ao óleo essencial tem sido relatada (5). Advertência é descrita para preparações de *Mentha piperita* e esta não deve ser aplicada no rosto, especialmente no nariz de bebês ou crianças pequenas (5)

4.5.5 Grupos de Risco

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.6 Precauções de Uso

De acordo com a monografia para *Mentha piperita* da OMS, as precauções de uso são para pacientes com acloridria (devido ao uso de antagonistas de receptores H2 de histamina) que só devem usar preparações com revestimento entérico (5). Quanto ao uso pediátrico não há informações disponíveis. Portanto, *Mentha piperita* deve não ser administrada a crianças sem supervisão médica (5). Não há informações disponíveis sobre as precauções relativas às interações medicamentosas e interações dos testes laboratoriais (5). Não há informações disponíveis quanto a efeitos teratogênicos e não teratogênicos na gravidez; ou durante amamentação. Portanto, não deve ser administrado durante a gravidez ou lactação sem supervisão médica (5). De acordo com a monografia para *Mentha piperita* publicada na European Medicines Agency (17) as precauções de uso são: Via oral - O uso não é recomendado em crianças com menos de 8 anos de idade, uma vez que não há dados experimentais suficiente disponível. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, ou seja, não quebrada ou mastigada, pois isso pode libertar o óleo da hortelã-pimenta prematuramente e

pode possivelmente causar irritação local na boca e esôfago. Os pacientes, que já sofrem de azia ou hérnia de hiato podem ter exacerbação destes sintomas após tomar óleo de hortelã-pimenta. O tratamento deve ser descontinuado nestes pacientes. Quanto ao uso cutâneo este não é recomendado em crianças e adolescente menores de 18 anos de idade. Contato das mãos (sem lavar) com os olhos após a aplicação do óleo de hortelã-pimenta pode potencialmente causar irritação (17).

4.5.7 Efeitos Adversos Relatados

Queixas gástricas foram relatadas após a administração interna da *Mentha piperita* em indivíduos sensíveis ao óleo essencial. A utilização entérica de preparações não revestidas de óleos essenciais pode causar azia ocasionalmente, especialmente em pacientes que sofrem de esofagite de refluxo (5). Erupções cutâneas de pele, dores de cabeça, azia, queimação perianal, bradicardia, tremores musculares e ataxia têm sido relatados como efeitos colaterais raros, geralmente associados à overdose (5). Dor muscular recorrente tem sido associada com a ingestão do óleo essencial. Irritação da pele tem sido relatada após administração externa de *Mentha piperita* (5). Urina e fezes com odor de mentol, disúria e inflamação da glândula do pênis foram relatadas (17). As reações alérgicas ao mentol foram relatadas como dor de cabeça, bradicardia, tremor muscular, ataxia, choque anafilático, erupção cutânea, azia, queimação perianal, visão turva, náuseas e vômitos (17). Irritação da pele e mucosa do nariz é possível, após a aplicação local. Por via inalatória pode ocorrer apneia, bronco e laringoconstrição em pacientes com hipersensibilidade (17). Em contato com a cavidade bucal pode ocorrer ardência bucal ou ulceração oral (17).

Um caso de anafilaxia foi encontrado na literatura para o uso da *Mentha* (espécie não especificada). Nesse relato de caso, um homem de 69 anos apresentou sintomas de inchaço nos lábios e língua, sensação de aperto na garganta, falta de ar dentro de cinco minutos após chupar uma bala de hortelã. Ele negou tontura, fraqueza, náuseas, vômitos ou urticária. Ele recebeu 25 mg de difenidramina, mas seus sintomas evoluíram para início de tosse, chiado e dificuldade em falar e engolir. Ele foi levado para o pronto-socorro mais próximo onde ele foi tratado com adrenalina intramuscular, anti-histamínicos e corticóides. Ele ainda relatou aparecimento de coceira na boca e língua e leve edema labial depois de usar creme dental colgate de hortelã. Ele negou história prévia de alergias, asma, rinite alérgica, alimentos ou drogas. Sua história médica é marcante para hipercolesterolemia, refluxo gastroesofágico e gota. Relatou que cultivava em seu quintal *Mentha* e admitiu desenvolver congestão nasal,

tosse e chiado quando jardinava. Teste cutâneo foi fortemente positivo a uma suspensão de doces de hortelã-pimenta e hortelã-pimenta folha fresca, com controles adequados. Os mesmos testes realizados em cinco voluntários saudáveis produziram resultados negativos. Foi aconselhado evitar totalmente produtos contendo hortelã. Na reavaliação, ele relatou que havia retirado as plantas de hortelã do seu jardim e isso levou à resolução dos sintomas quando jardinava (142). Outro caso de reação alergia a pasta de dente com essência de *Mentha piperita* foi relatado (143). Os autores descrevem o caso de uma mulher de 46 anos que relacionava os episódios de alergia com uso de pastas dentífricas, Colgate® e Sensodyne Pro -Esmalte®. Os testes cutâneos por picada foram positivos com as pastas dentífricas, com óleo de hortelã-pimenta (“aroma” comum) e com metamizol. Foi efetuada a prova de provocação com utilização de pasta dentífrica contendo Mentha, com aparecimento imediato de urticária, cólicas abdominais e broncospasmo. Os autores concluem que a doente apresenta uma alergia mediada por IgE a menta (*Mentha piperita*), derivado da hortelã -pimenta e ao metamizol, tendo sido indicada a evitar absolutamente o uso de produtos contendo menta ou hortelã-pimenta e metamizol (143).

4.5.8 Interações Medicamentosas

4.5.8.1 Descritas e potenciais

Via oral: Uso de alimentos ou antiácidos administrados concomitantemente pode causar a liberação antecipada do conteúdo presente na cápsula. Outros medicamentos usados para diminuir a acidez do estômago, como antagonistas de receptores do tipo H₂ para histamina e os inibidores da bomba de prótons pode causar dissolução prematura do revestimento entérico e devem ser evitados (17).

De acordo com um artigo de revisão, algumas interações medicamentosas com a *Mentha piperita* podem ocorrer (103). Segue abaixo essas interações.

- 1) Antibacterianos: baseado em um estudo *in vitro*, óleo de hortelã-pimenta e mentol pode ter sinergia positiva com alguns antibacterianos.
- 2) Ciclosporina: óleo essencial de hortelã-pimenta pode significativamente aumentar a biodisponibilidade oral da ciclosporina através da inibição da enzima hepática do citocromo P450 3A4 (55) ou inibir o metabolismo da ciclosporina.

- 3) Agentes metabolizados pelo citocromo P450: óleo de hortelã-pimenta pode inibir o citocromo P450 3A4, o que pode levar ao aumento dos níveis sanguíneos de fármacos que são metabolizados pela P450 3A4;
- 4) Oxitetraciclina: óleo de hortelã-pimenta e mentol podem ter sinergia com oxitetraciclina;
- 5) 5-fluorouracil (tópica): óleo de hortelã-pimenta pode melhorar a absorção tópica de 5 fluorouracil;
- 6) Antiácidos: Alguns especialistas sugerem que as drogas que diminuem o ácido do estômago e aumentam o pH gástrico pode provocar a dissolução prematura de óleo de hortelã-pimenta com revestimento entérico, de acordo com fontes secundárias;

4.5.9 Informações de Superdosagem

4.5.9.1 Descrição do quadro clínico

Por via oral ou administração na mucosa bucal, uma overdose pode causar graves sintomas gastrointestinal, diarreia, ulceração retal, convulsões epiléticas, perda de consciência, apneia, náuseas, distúrbios no ritmo cardíaco, ataxia e outros problemas do sistema nervoso central, provavelmente devido à presença de mentol (17). Não foram notificadas superdosagens por via cutânea e transdérmica. A inalação de grandes doses de mentol pode levar a tonturas, confusão, fraqueza muscular, náuseas e visão dupla (17).

4.5.9.2 Ações a serem tomadas

Em caso de superdosagem, o estômago deve ser esvaziado por lavagem gástrica e realizar tratamento sintomático caso necessário (17).

5 INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

De acordo com a monografia da EMA (17), existem formulações em cápsula para uso oral, soluções líquidas e semi-sólidas para uso tópico, por inalação e para uso buco-oral (17). De acordo com a monografia para *Mentha piperita* da OMS (5), existem preparações de óleo

essencial, emulsão de hortelã-pimenta concentrada, spray de hortelã-pimenta e outras preparações galênicas (5).

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

A *Mentha piperita* encontra-se na lista de lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (ver tabela 2, seção 4.2) divulgada pela Anvisa por meio da IN 02/ 2014 (27).

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Na Farmacopeia Brasileira (6) a forma de armazenamento e embalagem é em recipientes de vidro ou metal, bem fechados, ao abrigo da luz.

5.4 ROTULAGEM

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

A *Mentha piperita* está presente nas seguintes monografias:

Farmacopeia Brasileira (Volume 2) (6);

Monografias da OMS (WHO Monographs on Selected Medicinal Plants) (5);

European Medicines Agency (EMA) (17).

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

A busca por patentes foi realizada no período de Setembro a Novembro de 2014 nos bancos de dados INPI -www.inpi.gov.br, WIPO -www.wipo.int, US Patents -www.uspto.gov, EPO -www.epo.org e JPO -www.jpo.go.jp com a palavra chave "*Mentha piperita*". A lista de patentes a seguir (tabela 3) contém informações compiladas da busca. Foram incluídos na lista abaixo apenas as patentes que envolveram usos medicinais para a *Mentha piperita* isolada ou em associação de várias plantas. Não foram encontradas outras patentes de uso medicinal

para a *Mentha piperita* nos sites US Patents -www.uspto.gov, EPO -www.epo.org e JPO -www.jpo.go.jp.

Tabela 3 Lista de patentes para a espécie *Mentha piperita*

Banco de dados pesquisado	Número do depósito	Data de depósito	Inventor	Título	Detalhes do invento
WIPO	13649460	18.04.2013	Tsai Jaw-Ji	Herbal composition and method for treatment of airway inflammation using the same	Uma composição de ervas incluindo <i>Dioscorea opposita</i> , <i>Nelumbo nucifera</i> sementes, <i>Euryale ferox</i> sementes, <i>Poria cocos</i> , <i>Diospyros kaki</i> , <i>Prunus dulcis</i> , folhas <i>Mentha piperita</i> , e <i>Panax quinquefolius</i> . Um método para o tratamento de inflamação das vias respiratórias em mamíferos inclui a administração dessa composição à base de plantas ao mamífero em necessidade (144).
WIPO	10785455	06.11.2012	Jackson Christi Jeanaye	PHS1	Uma composição de ervas incluindo <i>Dioscorea opposita</i> , <i>Nelumbo nucifera</i> sementes, <i>Euryale ferox</i> sementes, <i>Poria cocos</i> , <i>Diospyros kaki</i> , <i>Prunus dulcis</i> , folhas <i>Mentha piperita</i> , e <i>Panax quinquefolius</i> . Um método para o tratamento de inflamação das vias respiratórias em mamífero usando a composição dessa plantas administradas ao mamífero em necessidade de tal tratamento (144).
WIPO	10785455	17.10.2012	Rittinghausen Reiner	Compound for treating gastrointestinal problems	A invenção refere-se a um composto que é, em particular, adequado para o tratamento de problemas gastrointestinais, o composto que compreende extratos, essências e/ou tinturas de plantas e/ou partes de plantas de <i>Camomila recutica</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Carum carvi</i> e <i>Centaurium erythraea</i> (144).
WIPO	2008306786	10.06.2010	Torii Kosuke	Alleviating agent for	Agente para aliviar declínio das funções cognitivas de memória.

				decline of cognitive-memory function	Inclui uma composição de <i>Cordyceps sinensis</i> , <i>Carthamus tinctorius</i> , <i>L. Valeriana fauriei</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Curcuma domestica</i> e <i>Ginkgo biloba</i> , como componentes ativos (144).
WIPO	2008162839	07.01.2010	Takano Kenichi	Nerve stretch-inhibiting agent	Agente inibidor do estiramento do nervo que inclui uma composição de <i>Helicteres Isora</i> , <i>Geranium thunbergii</i> , <i>Alpinia galanga</i> , <i>Acanthopanax giraldii</i> , <i>Evodiae Fructus</i> , <i>Salvia splendens</i> , <i>Artemisia Apiáceas</i> , <i>Melia toosendan</i> , <i>Humulus lupulus</i> , <i>Rubus chingii</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Momordica cochinchinensis</i> e <i>Rosmarinus officinalis</i> (144).
WIPO	PCT/GE2009/000003	15.10.2009	Kurdadze, Nino	Herbal mix for treating upper respiratory diseases and pharmaceutical forms based thereon	O misturado de ervas compreende <i>Althea officinalis</i> , <i>Inula helenium</i> , <i>farfara do</i> , <i>Pinus sylvestris</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Matricaria chamomilla L</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>leonurus quinquelobatus</i> , <i>Calendula officinalis</i> e <i>Thymus vulgaris L</i> ou <i>Satureja hortensis L</i> . A forma farmacêutica compreende o extrato seco da mistura acima mencionada ou a mistura de extratos secos de plantas e ives addIT farmacêuticamente aceitáveis. As misturas de formas farmacêuticas mencionadas são utilizadas para o tratamento da bronquite, pneumonia, pleurisia e tuberculose (144).
WIPO	12345556	07.08.2008	Hedayat Kamyar Malek	Essential Oil Diffusion	Um método para tratar e/ou aliviar pelo menos um sintoma associado com a limpeza das vias respiratória prejudicada, o consumo de oxigênio diminuído, muco e/ou infecção em um paciente que sofre de uma doença respiratória e/ou doença pulmonar restritiva inclui a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de uma composição de óleo essencial que inclui pelo menos um óleo essencial selecionado a

					partir de <i>Lavandula latifolia</i> (lavanda pico), <i>Thymus mastichina</i> (manjerona Espanhol); <i>Abies balsamea</i> (abeto balsâmico) e <i>Mentha piperita</i> (hortelã-pimenta). Os sintomas associados com a depuração diminuída das vias respiratórias, o consumo de oxigénio reduzida e/ou infecção pode ser aliviada por meio de inalação passiva ou ativa da composição do óleo essencial (144).
WIPO	10993653	25.05.2006	Nichols Wendy S.	Essential oil blend for inhalation	A presente invenção proporciona uma nova mistura de óleos essenciais e ervas. A mistura da invenção pode ser utilizada para tratar a náusea. A mistura da invenção pode ser utilizada para proporcionar uma sensação calmante, calmante. Opcionalmente, a mistura de novo a invenção é introduzido no corpo de uma pessoa através de inalação. Em um aspecto da invenção, a nova mistura de óleos essenciais e ervas inclui <i>Mentha piperita</i> (hortelã pimenta), <i>Mentha spicata</i> (hortelã), <i>Zingiber officinale</i> (gengibre), <i>Lavandula angustifolia</i> (lavanda), <i>Ocimum basilicum</i> (manjeriço), <i>Artemisia dracuncululus</i> (estragão) (144).
WIPO	1020030068688	09.04.2004	Lee, Byeong Gap	Pharmaceutical composition for treating liver disease	Uma composição farmacêutica para o tratamento da doença hepática compreende 20-40% de <i>marianus Carduus</i> ou <i>Silybum marianum</i> , 15-30% de <i>Echinacea</i> , 5-15% de <i>Taraxacum officinale</i> , 5-10% de <i>Uva ursi</i> , 5-10% de <i>ganchos Uncaria</i> , 2-10% de <i>Arctium lappa</i> , 2-10% de <i>Ulmi cortex</i> , 2-10% de <i>Spirulina</i> sp., 1.5-10% de <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , 1-10% de <i>Crataegi fructus</i> , 1-10% de <i>Carthami flos</i> , 1-10% da <i>Curcuma longa</i> , 1-10% de folhas da <i>Mentha piperita</i> , 1.5-10% de <i>Plantago asiatica</i> e 2-10% da

					<i>Pfaffia paniculata</i> (144).
WIPO	1020030068 690	09.04.2004	Lee, Byeong Gap	Pharmaceutica l composition for treating thrombus	Uma composição farmacêutica para o tratamento de trombo compreende 10-20% de <i>Ginkgo biloba</i> , 15-30% de <i>Marianus carduus</i> ou <i>Silybum marianum</i> , 5-15% de <i>Taraxacum officinale</i> , 5-15% de <i>Centella asiatica</i> , 5-15% de <i>Crataegi fructus</i> , 5-15% de <i>Carthami flos</i> , 1-10% de goma guar, 1-10% de folhas de <i>vitis vaccinum</i> ou <i>Vaccinium myrtillus</i> , 1-10% do <i>Biota orientalis</i> deixa ou <i>Juniperus communis</i> , 1-10% de extrato de semente de uva, 1-7% de <i>Arctium lappa</i> , 1-7% de <i>Plantago asiatica</i> , 1-7% de <i>Uva ursi</i> , 1-7% de gengibre seco, 0.5-5% de <i>foenum</i> , 0.5-5% de <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , 0.5-5% da <i>Pfaffia paniculata</i> , 0.5-5% de folhas <i>Mentha piperita</i> , e 0.5-5% de <i>Spirulina sp</i> (144).
WIPO	2001192812	15.01.2003	Ijiri Aki	Promoter for vascular endothelial growth factor production	Promotor da produção de fator de crescimento derivado do endotélio (VEGF) obtida através da inclusão de um ou mais tipos selecionados a partir de um extrato de <i>Paeonia lactiflora Pall.</i> e suas espécies aliadas, um extrato de uma planta pertencente ao gênero <i>Tilia</i> , respectivos extratos de <i>Equisetum arvense L.</i> , <i>Mentha arvensis L.</i> var. <i>piperascens Malin.</i> , <i>Mentha piperita L.</i> e <i>Mentha viridis L.</i> e um extrato da folha e uma planta pertencente ao gênero <i>Citrus</i> (144).
WIPO	E96920051	16.05.2002	Ninkov, Dusan	Composicione s farmaceuticas basadas en aceites etericos obtenidos a partir de plantas, para uso en el campo de la	Descreve os compostos farmacêuticos que são baseadas nas propriedades inflamatórias do óleo essencial formado por <i>vulgaris Origanum</i> , <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Timo serpilum</i> , <i>Saturea hortensis</i> , <i>Saturea montana</i> , <i>Saturea subricata</i> , <i>carum Corticum</i> , <i>Timo zugis</i> , <i>Ocimum Gratisimum</i> , <i>Moranda Pungtata</i> , <i>Mosla</i>

				medicina humana.	<i>Japanoica e Salvia officinalis</i> . Preferencialmente utilizados óleos obtidos na destilação <i>Origanum vulgare</i> , <i>Thymus vulgaris</i> e/ou <i>Mentha piperita</i> (144).
WIPO	09356499	27.11.2001	Ninkov, Dusan	Compositions containing thymol and carvacrol and methods of treating gastrointestinal infections with the compositions	A invenção refere-se a compostos farmacêuticos que são baseados nas propriedades anti-inflamatórias dos óleos etéricos selecionados a partir do grupo que consiste de <i>Origanum vulgare</i> , <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Thymus serpyllum</i> , <i>Saturea hortensis</i> , <i>Saturea montana</i> , <i>Saturea subricata</i> , <i>Carum Corticum</i> , <i>Thymus zygis</i> , <i>Ocimum gratissimum</i> , <i>Moranda punctata</i> , <i>Mosla japanoica</i> e <i>Salvia officinalis</i> . A composição de acordo com a invenção pode ser utilizada no tratamento da colibacilose, dermatomicose, piolhos, e fungos de pé, dermatite e acne (144).
WIPO	89909908	02.05.1991	Deryabin Alexandr Mikhailovich	Pharmaceutical preparation for treatment of mastitis in animals and humans.	Uma preparação farmacêutica para o tratamento de mastite em animais e seres humanos consistem de uma mistura de uma decocção e infusão das seguintes ervas medicinais, tomadas a proporção em peso igual: <i>Matricaria chamomilla</i> ; <i>Calendula officinalis</i> L. (flores); urtiga (<i>Urtica</i> L.) dióico; <i>Centaury</i> (<i>Centaureum</i> Mill) <i>umbelliferous</i> ; brotos de pinheiros; <i>Plantago major</i> L.; brotos de bétula; manjerona selvagem (<i>Origanum vulgare</i> L.); <i>Salvia officinalis</i> L.; <i>Angelica archangelica officinalis</i> ; dente de leão (<i>Taraxacum</i> L.); tussilagem (<i>tussilagem Tussilago</i> L.) (folhas); grande Burnet (<i>Sanguisorba officinalis</i> L.); <i>Valeriana officinalis</i> L.; <i>Mentha piperita</i> L.; tomilho (<i>Thymus vulgaris</i> L.); bur-calêndula (<i>Bedens tripartite</i>) (144).
INPI	PI 1101052-	07/03/2011	Fernanda de Freitas	Composição farmacêutica,	É descrita uma composição farmacêutica para o tratamento da

	5 A2		Anibal, Lizandra Guidi Magalhães, Luis Vitor Silva do Sacramento, Naiara Naiana Dejani, Ricardo de Oliveira Correia, Vanderlei Rodrigues	extrato vegetal e processo de preparação do mesmo.	esquistossomose contendo como princípio ativo o extrato vegetal padronizado de <i>Mentha piperita L.</i> e um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico. A proporção de extrato vegetal está na faixa de 100 mg/Kg. O extrato vegetal é definido por várias propriedades, O extrato vegetal padronizado é preparado a partir das folhas de <i>Mentha piperita L.</i> combinadas com álcool, homogeneizadas em liquidificador, filtradas e concentradas, o princípio ativo concentrado assim obtido sendo levado a fluxo laminar para ser seco e produzir o extrato seco que é recuperado pronto para uso (145).
--	------	--	---	---	--

5.7 DIVERSOS

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Brasil. LdEdFd.** Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>>. Acesso em: 13 Set. 2014.
2. IPNI. The International plant name index. 2014 [acesso em 13 Set. 2014]. Disponível em: <http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do>.
3. Tropicos. 2014 [acesso em 13 Set. 2014]. Disponível em: <http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx>.
4. Paul R, Datta KA. AN UPDATED OVERVIEW ON PEPPERMINT (MENTHA PIPERITA L.). International Research Journal of Pharmacy. 2011;2(8):1.
5. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra: WHO; 2003.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 49 de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências 2010.
7. Sánchez E, García D, Carballo C, Crespo M. Mentha x piperita. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 1996;1(3):40-5.
8. OMS. Quality control methods for medicinal plant materials. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1998.
9. Para Sujana, Thulasi Muneppa Sridhar, Penchalaneni Josthna, Naidu CV. Antibacterial Activity and Phytochemical Analysis of Mentha piperita L. (Peppermint)—An Important Multipurpose Medicinal Plant. American Journal of Plant Sciences. 2013;04(01):77.
10. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (Mentha piperita L.). 2006. p. 619-33.
11. Mimica-Dukic N, Bozin B. Mentha L. Species (Lamiaceae) as Promising Sources of Bioactive Secondary Metabolites. Curr Pharm Design 2008. p. 3141-50.
12. Curutchet A, Dellacassa E, Ringuet JA, Chaves AR, Viña SZ. Nutritional and sensory quality during refrigerated storage of fresh-cut mints (mentha x piperita and m. Spicata). Food Chemistry. 2014;143:231-8.
13. Betoni JEC, Mantovani RP, Barbosa LN, Di Stasi LC, Fernandes Jr A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on Staphylococcus aureus diseases. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2006;101(4):387-90.
14. Vidal F, Vidal JC, Gadelha APR, Lopes CS, Coelho MGP, Monteiro-Leal LH. Giardia lamblia: The effects of extracts and fractions from Mentha x piperita Lin. (Lamiaceae) on trophozoites. Experimental Parasitology. 2007;115(1):25-31.
15. Vladimir-Knezevic S, Blazekovic B, Kindl M, Vladic J, Lower-Nedza AD, Brantner AH. Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and phytochemical properties of selected medicinal plants of the lamiaceae family. Molecules. 2014;19(1):767-82.
16. de la Paz Naranjo J, Corral Salvadó A, Martínez Martín SM, Estévez Carrera MdC. Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura al 20 % de Mentha piperita Linn. Rev Cub Med Mil. 0-.
17. EMEA. Community herbal monograph. 2007 [acesso em 22 set. 2014]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d.
18. Iscan G, Kirimer N, Kurkuoglu M, Baser KHC, Demirci F. Antimicrobial screening of Mentha piperita essential oils. J Agric Food Chem. 2002;50(14):3943-6.
19. Kizil S, Hasimi N, Tolan V, Kilinc E, Yuksel U. MINERAL CONTENT, ESSENTIAL OIL COMPONENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF TWO MENTHA SPECIES (M. piperita L., M. spicata L.). Turk J Field Crops. 2010;15(2):148-53.
20. Carvalho CO, Chagas ACS, Cotinguiba F, Furlan M, Brito LG, Chaves FCM, et al. The anthelmintic effect of plant extracts on Haemonchus contortus and Strongyloides venezuelensis. Veterinary Parasitology. 2012;183(3-4):260-8.

21. Nolkemper S, Reichling J, Stintzing FC, Carle R, Schnitzler P. Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae family against Herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro. *Planta Med.* 2006;72(15):1378-82.
22. Naranjo JDLP, Cubiles MAM, Salvadó AC, Campos CG. Antiparasitic activity of a *Mentha piperita* Linn. *Actividad antiparasitaria de una decocción de Mentha piperita* Linn. 2006;35(3).
23. Kapp K, Hakala E, Orav A, Pohjala L, Vuorela P, Püssa T, et al. Commercial peppermint (*Mentha × piperita* L.) teas: Antichlamydial effect and polyphenolic composition. *Food Research International.* 2013.
24. Schuhmacher A, Reichling J, Schnitzler P. Virucidal effect of peppermint oil on the enveloped viruses herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro. *Phytomedicine.* 2003;10(6-7):504-10.
25. CANADA. Natural health products regulations. Health Canada; 2008 [acessoem 04 Nov. 2014]. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd/bdipsn/monoReq.do?id=144>.
26. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução - RDC N° 10 de 09/03/2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Brasília: ANVISA; 2010.
27. Anvisa.
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a5beee004fa126df932cf79a71dcc661/Consulta+P%C3%BAblica+n+14+SECOL.pdf?MOD=AJPERES>.
28. Lagarto Parra A, Tillán Capó J, Vega Montalvo R, Cabrera González Y. Toxicidad aguda oral de extractos hidroalcohólicos de plantas medicinales. *Revista Cubana de Plantas Medicinales.* 1999;4(1):26-8.
29. Soković MD, Glamočlija J, Marin PD, Brkić DD, Vukojević J, Jovanović D, et al. Antifungal activity of the essential oil of *Mentha x piperita*. *Pharmaceutical Biology.* 2006;44(7):511-5.
30. Sharafi SM, Rasooli I, Owlia P, Taghizadeh M, Astaneh SD. Protective effects of bioactive phytochemicals from *Mentha piperita* with multiple health potentials. *Pharmacogn Mag.* 2010;6(23):147-53.
31. Nair B. Final report on the safety assessment of *Mentha Piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. *Int J Toxicol.* 2001;20 Suppl 3:61-73.
32. Golalipour MJ, Ghafari S, Maleki A, Kiani M, Asadi E, Farsi M. Estudio de la embriotoxicidad de *mentha piperita* l. durante la organogénesis en ratones balb/c. *Study of embryotoxicity of mentha piperita l during organogenesis in balb/c mice.* 2011;29(3):862-7.
33. Angel Vizoso P, Alberto Ramos R, Mercedes Decalo M, José Betancourt B. Estudio genotóxico in vitro e in vivo en tinturas de *Melissa officinalis* L. (toronjil) y *Mentha piperita* L. (toronjil de menta). *Revista Cubana de Plantas Medicinales.* 1997;2(1):6.
34. Romero-Jiménez M, Campos-Sánchez J, Analla M, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga Á. Genotoxicity and anti-genotoxicity of some traditional medicinal herbs. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2005;585(1-2):147-55.
35. Lazutka JR. Genotoxicity of dill (*Anethum graveolens* L.), peppermint (*Mentha×piperita* L.) and pine (*Pinus sylvestris* L.) essential oils in human lymphocytes and *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology.* 2001;39(5):485-92.
36. Rahimifard N, Hajimehdipoor H, Hedayati MH, Bagheri O, Pishehvar H, Ajani Y. Cytotoxic effects of essential oils and extracts of some *Mentha* species on Vero, Hela and Hep2 cell lines. *Journal of Medicinal Plants.* 2010;9(35):88-92.
37. Rojas J, Solís H, Palacios O. Evaluación in vitro de la actividad anti *Trypanosoma cruzi* de aceites esenciales de diez plantas medicinales
In vitro anti-*Trypanosoma cruzi* activity of essential oils of ten medicinal plants. *An Fac Med (Perú).* 2010;71(3):161-5.
38. Abascal K, Yarnell E. Plants for addressing multidrug resistance: An update. *Alternative and Complementary Therapies.* 2013;19(3):126-32.

39. Albayrak S, Aksoy A, Sagdic O. In vitro antioxidant and antimicrobial activity of some Lamiaceae species. *Iranian Journal of Science and Technology, Transaction A: Science*. 2013;37(A1):1-9.
40. Alvarenga AL, Schwan RF, Dias DR, Schwan-Estrada KRF, Bravo-Martins CEC. Antimicrobial activity of plant extracts against human bacterial pathogens. *Atividade antimicrobiana de extratos vegetais sobre bactérias patogênicas humanas*. 2007;9(4):86-91.
41. Ertürk Ö. Antibacterial and antifungal activity of ethanolic extracts from eleven spice plants. *Biologia*. 2006;61(3):275-8.
42. Maham S, Fallah F, Eslami G, Shamsafar S, Radmanesh R, Pourkaveh B. The antimycobacterium activity of mentha piperita and mentha spicata ethanolic extract against mycobacterium Bovis in comparison with isoniazid. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases*. 2011;6(2):78-81.
43. Höfling JF, Anibal PC, Obando-Pereda GA, Peixoto IAT, Furletti VF, Foglio MA, et al. Antimicrobial potential of some plant extracts against Candida species. *Potencial antimicrobiano de extratos de plantas na inibição de leveduras do gênero Candida*. 2010;70(4):1065-8.
44. Saeed S, Tariq P. Antibacterial activities of Mentha piperita, Pisum sativum and Momordica charantia. *Pakistan Journal of Botany*. 2005;37(4):997-1001.
45. Carretto CdFP, Almeida RBdA, Furlan MR, Jorge AOC, Junqueira JC. Antimicrobial activity of Mentha piperita L. against Candida spp
- Atividade antimicrobiana de Mentha piperita L. sobre Candida spp. *Braz dent sci*. 2011;13(1/2):4-9.
46. Matos BMd, Komiyama EY, Balducci I, Koga-Ito CY. Atividade antifúngica do extrato alcoólico de Mentha piperita sobre Candida albicans e C. tropicalis
- Antifungal activity of Mentha piperita alcoholic extract on Candida albicans and C. tropicalis. *Rev odontol UNESP (Online)*. 2009;38(4).
47. Alexandru Mihai G, Carmen Mariana C, Ioana M, Crina S, Dan M, Veronica L. OCIMUM BASILICUM AND MENTHA PIPERITA ESSENTIAL OILS INFLUENCE THE ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS. *Letters in Applied NanoBioScience*. 2012;1(1):14.
48. Bassolé IHN, Lamien-Meda A, Bayala B, Tirogo S, Franz C, Novak J, et al. Composition and Antimicrobial Activities of Lippia multiflora Moldenke, Mentha x piperita L. and Ocimum basilicum L. Essential Oils and Their Major Monoterpene Alcohols Alone and in Combination. *Molecules*. 2010;15(11):7825-39.
49. Al-Mariri A, Saour G, Hamou R. In vitro antibacterial effects of five volatile oil extracts against intramacrophage Brucella abortus 544. *Iran J Med Sci*. 2012;37(2):119-25.
50. Aridoğan BC, Baydar H, Kaya S, Demirci M, Özbaşar D, Mumcu E. Antimicrobial activity and chemical composition of some essential oils. *Archives of Pharmacal Research*. 2002;25(6):860-4.
51. Mohsenzadeh M. Evaluation of antibacterial activity of selected Iranian essential oils against Staphylococcus aureus and Escherichia coli in nutrient broth medium. *Pak J Biol Sci*. 2007;10(20):3693-7.
52. Fit IN, Rapuntean G, Rapuntean S, Chirila F, Nadas GC. Antibacterial effect of essential vegetal extracts on Staphylococcus aureus compared to antibiotics. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. 2009;37(2):117-23.
53. Chaudhari LKD, Jawale BA, Sharma S, Sharma H, Kumar HSCDM, Kulkarni PA. Antimicrobial activity of commercially available essential oils against streptococcus mutans. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2012;13(1):71-4.
54. Hawrelak JA, Cattley T, Myers SP. Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. *Altern Med Rev*. 2009;14(4):380-4.
55. Jeyakumar E, Lawrence R, Pal T. Comparative evaluation in the efficacy of peppermint (Mentha piperita) oil with standards antibiotics against selected bacterial pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2011;1(SUPPL. 2):S253-S7.

56. Mahboubi M, Bokae S, Dehdashti H, Feizabadi MM. Antimicrobial activity of *Mentha piperitae*, *Zhumeria majdae*, *Ziziphora tenuior* oils on ESBLs producing isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Biharean Biologist*. 2012;6(1):5-9.
57. Saeed S, Naim A, Tariq P. In vitro antibacterial activity of peppermint. *Pakistan Journal of Botany*. 2006;38(3):869-72.
58. Soković M, Glamočlija J, Marin PD, Brkić D, van Griensven LJ. Antibacterial effects of the essential oils of commonly consumed medicinal herbs using an in vitro model. *Molecules*. 2010;15(11):7532-46.
59. Sokovic MD, Glamoclija J, Marin PD, Brkic DD, Vukojevic J, Jovanovic D, et al. Antifungal activity of the essential oil of *Mentha x piperita*. *Pharm Biol*. 2006;44(7):511-5.
60. Tassou C, Koutsoumanis K, Nychas GJE. Inhibition of *Salmonella enteritidis* and *Staphylococcus aureus* in nutrient broth by mint essential oil. *Food Research International*. 2000;33(3-4):273-80.
61. Geromini KVN, Roratto FB, Ferreira FG, Polido PB, Souza SGHd, Valle JSd, et al. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS MEDICINAIS

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE ACEITES ESSENCIAIS DE PLANTAS MEDICINAIS

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MEDICINAL PLANT ESSENTIAL OILS. *Arq ciênc vet zool UNIPAR*.15(2).

62. Valeriano C, Piccoli RH, Cardoso MG, Alves E. Antimicrobial activity of essential oils against sessile and planktonic pathogens of food source. *Atividade antimicrobiana de óleos essenciais em bactérias patogênicas de origem alimentar*. 2012;14(1):57-67.
63. Sokovic MD, Vukojevic J, Marin PD, Brkic DD, Vajs V, van Griensven L. Chemical Composition of Essential Oils of *Thymus* and *Mentha* Species and Their Antifungal Activities. *Molecules*. 2009;14(1):238-49.
64. Avinash M, Surendra M, Subhash C, Anima S. In vitro Study of Antidermatophytic Activity of Mint (*Mentha Piperita*) Against *Trichophyton rubrum* and *Microsporum canis*. *Journal of Medical Sciences*. 2012;12(6):182.
65. Rafii F, Shahverdi AR. Comparison of essential oils from three plants for enhancement of antimicrobial activity of nitrofurantoin against enterobacteria. *Chemotherapy*. 2007;53(1):21-5.
66. Toroglu S. In-vitro antimicrobial activity and synergistic/antagonistic effect of interactions between antibiotics and some spice essential oils. *J Environ Biol*. 2011;32(1):23-9.
67. Zago JAA, Ushimaru PI, Barbosa LN, Fernandes Jr A. Synergism between essential oils and antimicrobial drugs against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains from human infections. *Sinergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de Staphylococcus aureus e Escherichia coli isoladas de casos clínicos humanos*. 2009;19(4):828-33.
68. Sung HC, Shin S. Activity of essential oil from *Mentha piperita* against some antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains and its combination effects with antibiotics. *Natural Product Sciences*. 2007;13(2):164-8.
69. Probst IS, Sforcin JM, Rall VLM, Fernandes AAH, Fernandes JA. Antimicrobial activity of propolis and essential oils and synergism between these natural products. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2011;17(2):159-67.
70. Sartoratto A, Machado ALM, Delarmelina C, Figueira GM, Duarte MCT, Rehder VLG. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2004;35(4):275-80.
71. de Castro RD, Lima EO. Screening of essential oils antifungal activity on *Candida* strains. *Screening da atividade antifúngica de óleos essenciais sobre cepas de Candida*. 2011;11(3):341-5.
72. Duarte MCT, Figueira GM, Sartoratto A, Rehder VLG, Delarmelina C. Anti-*Candida* activity of Brazilian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;97(2):305-11.
73. Dorman HJD, Kosar M, Kahlos K, Holm Y, Hiltunen R. Antioxidant properties and composition of aqueous extracts from *Mentha* species, hybrids, varieties, and cultivars. *J Agric Food Chem*. 2003;51(16):4563-9.

74. Ahmad N, Fazal H, Ahmad I, Abbasi BH. Free radical scavenging (DPPH) potential in nine *Mentha* species. *Toxicol Ind Health*. 2012;28(1):83-9.

75. Muñoz-Velázquez EE, Rivas-Díaz K, Loarca-Piña MGF, Mendoza-Díaz S, Reynoso-Camacho R, Ramos-Gómez M. Comparación del contenido fenólico, capacidad antioxidante y actividad antiinflamatoria de infusiones herbales comerciales

Comparison of phenolic content, antioxidant capacity and anti-inflammatory activity of commercial herbal infusions. *Rev Mex Cienc Agríc*. 481-95.

76. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Eslami B. Antioxidant and antihemolytic activities of *mentha piperita*. *Pharmacologyonline*. 2010;1:744-52.

77. Farnad N, Heidari R, Aslanipour B. Phenolic composition and comparison of antioxidant activity of alcoholic extracts of Peppermint (*Mentha piperita*). *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2014:1-9.

78. Samarth RM, Panwar M, Kumar M, Kumar A. Erratum: Radioprotective influence of *Mentha piperita* (Linn) against gamma irradiation in mice: Antioxidant and radical scavenging activity (*International Journal of Radiation Biology* (2006) 82, (331-337)). *International Journal of Radiation Biology*. 2007;83(11-12):897.

79. Samarth RM, Panwar M, Kumar M, Soni A, Kumar A. Evaluation of antioxidant and radical-scavenging activities of certain radioprotective plant extracts. *Food Chemistry*. 2008;106(2):868-73.

80. Cosentino M, Bombelli R, Conti A, Colombo ML, Azzetti A, Bergamaschi A, et al. Antioxidant properties and in vitro immunomodulatory effects of peppermint (*Mentha x piperita* L.) essential oils in human leukocytes. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2009;1(3):33-43.

81. Nickavar B, Alinaghi A, Kamalinejad M. Evaluation of the antioxidant properties of five *Mentha* species. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2008;7(3):203-9.

82. Geuenich S, Goffinet C, Venzke S, Nolkemper S, Baumann I, Plinkert P, et al. Aqueous extracts from peppermint, sage and lemon balm leaves display potent anti-HIV-1 activity by increasing the virion density. *Retrovirology*. 2008;5:27.

83. Peixoto ITA, Furlanetti VF, Anibal PC, Duarte MCT, Höfling JF. Bases farmacológicas e toxicológicas potenciais do óleo essencial de *Mentha* spp

Potential pharmacological and toxicological basis of the essential oil from *Mentha* spp. *Rev ciênc farm b sica apl*. 2009;30(3):235-9.

84. de la Paz Naranjo J, Maceira Cubiles MA, Corral Salvadó A, González Campos C. Actividad antiparasitaria de una decocción de *Mentha piperita* Linn

Antiparasitic activity of a *Mentha piperita* Linn. *Rev cuba med mil*. 2006;35(3).

85. Berdowska I, Zielinski B, Fecka I, Kulbacka J, Saczko J, Gamian A. Cytotoxic impact of phenolics from Lamiaceae species on human breast cancer cells. *Food Chem*. 2013;141(2):1313-21.

86. de Sousa AAS, Soares PMG, de Almeida ANS, Maia AR, de Souza EP, Assreuy AMS. Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheal smooth muscle of rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;130(2):433-6.

87. Inoue T, Sugimoto Y, Masuda H, Kamei C. Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* L. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(2):256-9.

88. Neves A, Rosa S, Gonçalves J, Rufino A, Judas F, Salgueiro L, et al. Screening of five essential oils for identification of potential inhibitors of IL-1-induced Nf-kappaB activation and NO production in human chondrocytes: characterization of the inhibitory activity of alpha-pinene. *Planta Med*. 2010;76(3):303-8.

89. Muñoz-Velázquez EE, Rivas-Díaz K, Loarca-Piña MGF, Mendoza-Díaz S, Reynoso-Camacho R, Ramos-Gómez M. Comparación del contenido fenólico, capacidad antioxidante y actividad antiinflamatoria de infusiones herbales comerciales

Comparison of phenolic content, antioxidant capacity and anti-inflammatory activity of commercial herbal infusions. *Rev Mex Cienc Agríc*. 2012:481-95.

90. Büyükbalci A, El SN. Determination of in vitro antidiabetic effects, antioxidant activities and phenol contents of some herbal teas. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2008;63(1):27-33.
91. Koo HN, Jeong HJ, Kim CH, Park ST, Lee SJ, Seong KK, et al. Inhibition of heat shock-induced apoptosis by peppermint oil in astrocytes. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2001;17(3):391-6.
92. Heimes K, Hauk F, Verspohl EJ. Mode of action of peppermint oil and (-)-menthol with respect to 5-HT₃ receptor subtypes: binding studies, cation uptake by receptor channels and contraction of isolated rat ileum. *Phytotherapy research : PTR*. 2011;25(5):702.
93. Akdogan M, Ozguner M, Kocak A, Oncu M, Cicek E. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. *Urology*. 2004;64(2):394-8.
94. Al-Mofleh I, Alhaider A, Mossa J, Al-Sohaibani M, Qureshi S, Rafatullah S. Antisecretagogue, antiulcer and cytoprotective effects of 'peppermint' *Mentha piperita* L. in laboratory animals. *Journal of Medical Sciences*. 2006;6(6):930-6.
95. Barbalho SM, Spada APM, de Oliveira EP, Paiva ME, Martuchi KA, Leite NC, et al. *Mentha piperita* Effects on Wistar Rats Plasma Lipids. *Braz Arch Biol Technol*. 2009;52(5):1137-43.
96. Akdogan M, Gultekin F, Yontem M. Effect of *Mentha piperita* (Labiatae) and *Mentha spicata* (Labiatae) on iron absorption in rats. *Toxicol Ind Health*. 2004;20(6-10):119-22.
97. Barbalho SM, Damasceno DC, Spada APM, Silva VSD, Martuchi KA, Oshiiwa M, et al. Metabolic profile of offspring from diabetic Wistar rats treated with *Mentha piperita* (peppermint). *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011.
98. Badal RM, Badal D, Badal P, Khare A, Shrivastava J, Kumar V. Pharmacological action of *Mentha piperita* on lipid profile in fructose-fed rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2011;10(4):843-8.
99. Akdogan M, Kiliç I, Oncu M, Karaöz E, Delibas N. Investigation of biochemical and histopathological effects of *Mentha piperita* L. and *Mentha spicata* L. on kidney tissue in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2003;22(4):213-9.
100. José De La Paz N, Aida Corral S, Carlos Martínez R, Sara Martínez M. Efecto anti-diarreico de la tintura al 20 % de *Mentha piperita* Linn en ratas. Antidiarrheal effect of *Mentha piperita* Linn tincture 20 % in rats. *Revista Cubana de Farmacia*. 2004;38(2):1.
101. Naranjo JDLP, Salvadó AC, Martínez Martín SM, Estévez Carrera MDC. Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura al 20% de *Mentha piperita* Linn. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2002;31(4).
102. Grigoleit HG, Grigoleit P. Pharmacology and preclinical pharmacokinetics of peppermint oil. *Phytomedicine*. 2005;12(8):612-6.
103. Keifer D, Ulbricht C, Abrams T, Basch E, Giese N, Giles M, et al. Peppermint (*Mentha x piperita*): An evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*. 2007;7(2):91-143.
104. Samarth RM, Samarth M. Protection against radiation-induced testicular damage in Swiss albino mice by *Mentha piperita* (Linn.). *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2009;104(4):329.
105. Hassan HA, Hafez HS, Goda MS. *Mentha piperita* as a pivotal neuro-protective agent against gamma irradiation induced DNA fragmentation and apoptosis : *Mentha* extract as a neuroprotective agent against gamma irradiation. *Cytotechnology*. 2013;65(1):145-56.
106. Samarth RM. Protection against radiation induced hematopoietic damage in bone marrow of Swiss albino mice by *Mentha piperita* (Linn). *J Radiat Res*. 2007;48(6):523-8.
107. Samarth RM, Goyal PK, Kumar A. Modulatory effect of *Mentha piperita* (Linn.) on serum phosphatases activity in Swiss albino mice against gamma irradiation. *Indian J Exp Biol*. 2001;39(5):479-82.
108. Samarth RM, Kumar A. *Mentha piperita* (Linn.) leaf extract provides protection against radiation induced chromosomal damage in bone marrow of mice. *Indian J Exp Biol*. 2003;41(3):229-37.

109. Samarth RM, Kumar A. Radioprotection of Swiss albino mice by plant extract *Mentha piperita* (Linn.). *J Radiat Res.* 2003;44(2):101-9.
110. Baliga MS, Rao S. Radioprotective potential of mint: A brief review. *J Canc Res Ther* 2010. p. 255-62.
111. C Jagetia G. Radioprotective Potential of Plants and Herbs against the Effects of Ionizing Radiation. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40(2):74-81.
112. Sharma A, Sharma MK, Kumar M. Protective effect of *Mentha piperita* against arsenic-induced toxicity in liver of Swiss albino mice. *Basic & clinical pharmacology & toxicology.* 2007;100(4):249.
113. Bouari C, Bolfa P, Borza G, Nadăș G, Cătoi C, Fiț N. Antimicrobial activity of *Mentha piperita* and *Saturenja hortensis* in a murine model of cutaneous protothecosis. *J Mycol Med.* 2014;24(1):34-43.
114. Samarth RM, Panwar M, Kumar M, Kumar A. Protective effects of *Mentha piperita* Linn on benzo[a]pyrene-induced lung carcinogenicity and mutagenicity in Swiss albino mice. *Mutagenesis.* 2006;21(1):61-6.
115. Sumanth M, Vakili SA. Comparison of anti cancer activity of curcuma longa with *Mentha piperita* using Ehrlich ascite carcinoma in Swiss albino mice. *Latin American Journal of Pharmacy.* 2012;31(10):1509-12.
116. Taher YA. Antinociceptive activity of *Mentha piperita* leaf aqueous extract in mice. *Libyan J Med.* 2012;7.
117. Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology.* 1998;60(2):117-24.
118. Meamarbashi A, Rajabi A. The effects of peppermint on exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2013;10.
119. Barker S, Grayhem P, Koon J, Perkins J, Whalen A, Raudenbush B. Improved performance on clerical tasks associated with administration of peppermint odor. *Percept Mot Skills.* 2003;97(3 Pt 1):1007-10.
120. Moss M, Hewitt S, Moss L, Wesnes K. Modulation of cognitive performance and mood by aromas of peppermint and ylang-ylang. *Int J Neurosci.* 2008;118(1):59-77.
121. Dragich AM, Halpern BP. An oral-cavity component in retronasal smelling of natural extracts. *Physiol Behav.* 2008;93(3):521-8.
122. Stephenson D, Halpern BP. No oral-cavity-only discrimination of purely olfactory odorants. *Chem Senses.* 2009;34(2):121-6.
123. Hur MH, Park J, Maddock-Jennings W, Dong OK, Myeong SL. Reduction of mouth malodour and volatile sulphur compounds in intensive care patients using an essential oil mouthwash. *Phytotherapy Research.* 2007;21(7):641-3.
124. Barbalho SM, Machado FMVF, Oshiiwa M, Abreu M, Guiger EL, Tomazela P, et al. Investigaç o dos efeitos do uso da hortel a (*mentha piperita*) no perfil bioqu mico e antropom trico de estudantes universit rios. Investigation of the effects of peppermint (*mentha piperita*) on the biochemical and anthropometric profile of university students. 2011;31(3):584-8.
125. Pournemati P, Azarbayjani MA, Rezaee MB, Ziaee V. The effect of inhaling peppermint odor and ethanol in women athletes. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(12):782-7.
126. Norrish MIK, Dwyer KL. Preliminary investigation of the effect of peppermint oil on an objective measure of daytime sleepiness. *International Journal of Psychophysiology.* 2005;55(3):291-8.
127. Westphal J, Horning M, Leonhardt K. Phytotherapy in functional upper abdominal complaints - Results of a clinical study with a preparation of several plants. *Phytomedicine.* 1996;2(4):285-91.
128. Holtmann G, Haag S, Adam B, Funk P, Wieland V, Heydenreich CJ. Effects of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil on symptoms and quality of life in patients suffering from functional dyspepsia. *Phytomedicine.* 2003;10(SUPPL. 4):56-7.

129. Ben-Arye E, Dudai N, Eini A, Torem M, Schiff E, Rakover Y. Treatment of upper respiratory tract infections in primary care: a randomized study using aromatic herbs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:690346.
130. Melli MS, Rashidi MR, Nokhoodchi A, Tagavi S, Farzadi L, Sadaghat K, et al. A randomized trial of peppermint gel, lanolin ointment, and placebo gel to prevent nipple crack in primiparous breastfeeding women. *Med Sci Monit.* 2007;13(9):CR406-11.
131. Dyer J, Ashley S, Shaw C. A study to look at the effects of a hydrolat spray on hot flushes in women being treated for breast cancer. *Complement Ther Clin Pract.* 2008;14(4):273-9.
132. Alankar S. A review on peppermint oil. 2009. p. 27-33.
133. Alves JGB, De Brito RDCCM, Cavalcanti TS. Effectiveness of mentha piperita in the treatment of infantile colic: A crossover study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* 2012;2012.
134. Lane B, Cannella K, Bowen C, Copelan D, Nteff G, Barnes K, et al. Examination of the effectiveness of peppermint aromatherapy on nausea in women post C-section. *Journal of holistic nursing : official journal of the American Holistic Nurses' Association [Internet].* 2012; 30(2):[90-104; quiz 5-6 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/160/CN-00882160/frame.html>.
135. Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh M. Antiemetic activity of volatile oil from Mentha spicata and Mentha × piperita in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecancermedicalscience.* 2013;7:290.
136. Westfall RE. Use of anti-emetic herbs in pregnancy: women's choices, and the question of safety and efficacy. *Complement Ther Nurs Midwifery.* 2004;10(1):30-6.
137. Hines S, Steels E, Chang A, Gilshenan K. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009(1).
138. Abascal K, Yarnell E. Combining herbs in a formula for irritable bowel syndrome. *Alternative and Complementary Therapies.* 2005;11(1):17-23.
139. Grigoleit HG, Grigoleit P. Gastrointestinal clinical pharmacology of peppermint oil. *Phytomedicine.* 2005;12(8):607-11.
140. Almeida FMd, Alves MTSSdBe, Amaral FMMd. Uso de plantas com finalidade medicinal por pessoas vivendo com HIV/ AIDS em terapia antirretroviral
- Use of plants with medicinal purposes by people living with HIV/ AIDS on antiretroviral therapy. *Saúde Soc.*21(2):424-34.
141. Burgos AN, Morales MA. Estudio cualitativo del uso de plantas medicinales en forma complementaria o alternativa con el consumo de fármacos en la población rural de la ciudad de Bulnes, Región del Bío-Bío, Chile
- Qualitative study of use medicinal plants in a complementary or alternative way with the use of among of rural population of the Bulnes City, Bío-Bío Region, Chile. *Bol latinoam Caribe plantas med aromát.*9(5).
142. Bayat R, Borici-Mazi R. A case of anaphylaxis to peppermint. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):6.
143. Paiva M, Piedade S, Gaspar Â. Toothpaste-induced anaphylaxis? Anafilaxia por uso de pasta dentífrica? 2010;18(3):253-60.
144. WIPO. [acesso em 22 Novembro. 2014]. Disponível em: <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>.
145. INPI. Disponível em: www.inpi.gov.br. Acesso em: 22 Nov. 2014.