

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA ATIVIDADE BIOLÓGICA, COM ÊNFASE EM ATIVIDADE ANTIDIARREICA, DE CARVACROL E ACETATO DE CARVACROLILA

EXPLORATION TECHNOLOGY OF BIOLOGICAL ACTIVITY WITH FOCUS ON ANTIDIARRHEAL ACTIVITY OF CARVACROL AND CARVACRYL ACETATE

Elenice Monte Alvarenga¹; Rivelilson Mendes de Freitas^{1,2}; Jand-Venes Rolim Medeiros^{1,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO
Universidade Federal do Piauí – UFPI – Parnaíba/PI – Brasil
elenice_ma@hotmail.com

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal do Piauí – UFPI – Brasil
rivmendes@hotmail.com

³Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (BIOTEC)
Universidade Federal do Piauí – UFPI – Parnaíba/PI – Brasil
jandvenes@ufpi.edu.br

Resumo

Nesta prospecção, objetivou-se realizar um estudo sobre atividades biológicas já descritas para o carvacrol e para o acetato de carvacrolila, com especial destaque para as eventuais aplicações destas substâncias enquanto agentes antidiarreicos. Para isso, foram obtidas informações sobre artigos científicos nas bases PubMed, Web of Science™, Scopus e Scielo, bem como sobre documentos de patentes nas bases USPTO, EPO, WIPO e INPI, com o uso de palavras-chave e operadores booleanos específicos, sempre utilizados no campo de busca relativo ao resumo dos trabalhos. Desse modo, verificou-se que em bases de dados internacionais de artigos científicos, muitos são os trabalhos publicados envolvendo o carvacrol, mas há número relativamente baixo de documentos de patentes, principalmente, no que se refere à descrição de eventual ação antidiarreica do composto. Além disso, de modo generalizado nas bases de dados, tanto a produção científica em artigos, quanto os pedidos de depósito de patentes são escassos envolvendo o acetato de carvacrolila. Isso demonstra que há grandes oportunidades de pesquisa envolvendo a descrição da atividade biológica de compostos, como o carvacrol e o acetato de carvacrolila.

Palavras-chave: óleos essenciais, diarreia, patentes, desordem gastrointestinal.

Abstract

In this technology prospection, the aim of this study was realize a technological exploration about the biological activities already described for carvacrol and carvacryl acetate, with emphasis on the possible applications of these substances as antidiarrheal agents. For this, it was obtained information about scientific publications in PubMed, Web of ScienceTM, Scopus and Scielo. Information about patents were obtained in USPTO, EPO, WIPO and INPI. In both cases were used specific key words and boolean operators in the abstract field of search. Thus, it was verified that in international databases of scientific publications, there are many articles about carvacrol, but is relatively low the number of patents, specifically involving an eventual antidiarrheal activity for the substance. Furthermore, generally in all databases, the scientific production and the patents deposit applications are scarce as regard carvacryl acetate. This demonstrates that there are great opportunities for scientific research involving the description of biological activities of compounds, such as carvacrol and carvacryl acetate, especially about the possible occurrence of antidiarrheal properties.

Key-words: essential oils, diarrhea, patents, gastrointestinal disorders.

1. Introdução

Sabe-se que as plantas são fonte significativa de novas substâncias químicas que apresentam algum potencial efeito terapêutico. Frequentemente, tais substâncias são extraídas de óleos essenciais de vegetais, como é o caso do carvacrol (2-metil-5-isopropilfenol), um monoterpene fenólico constituinte dos óleos essenciais de inúmeras plantas aromáticas das famílias Lamiaceae (VINCENZI et al., 2004 apud DAMASCENO et al., 2014), Euphorbiaceae, Verbenaceae e Poaceae, especialmente em espécies dos gêneros *Origanum*, *Satureja*, *Thymus*, *Thymbra*, *Acalypha*, *Lippia* e *Cymbopogon*, comumente utilizadas na medicina popular e aromaterapia (OLIVEIRA et al., 2012).

No que se refere à sua atividade biológica, já há evidência científica para atividade antimicrobiana, antitrombótica, antioxidante, antinociceptiva e anti-inflamatória do carvacrol (OLIVEIRA et al., 2012; DAMASCENO et al., 2014). Contudo, em função de sua natureza fenólica, o carvacrol apresenta considerável toxicidade. Daí o desenvolvimento de um derivado semissintético do carvacrol, o acetato de carvacrolila, construído, portanto, com vistas à obtenção de um composto menos tóxico (DAMASCENO et al., 2014).

Como atividade biológica popularmente creditada ao carvacrol, devido ao uso de óleo de orégano em várias doenças, mas ainda pendente de confirmação científica, tem-se o seu uso enquanto agente com propriedades antidiarreicas. Assim, considerando-se a proximidade estrutural e funcional do carvacrol e de seu derivado acetato de carvacrolila, pode-se supor uma ação antidiarreica semelhante também para este novo composto, uma vez que a estrutura básica é pouco alterada. Neste sentido, estudos que busquem afirmar tal propriedade antidiarreica de ambos os compostos, carvacrol e acetato de carvacrolila, estaria contribuindo tanto para o campo da Ciência

como também da Saúde Pública, posto que a diarreia é, atualmente, uma das principais causas de mortalidade infantil em países em desenvolvimento (LUMPU et al., 2012). Estima-se que cerca de dois milhões de crianças morram por ano em consequência de doenças diarreicas (NAJEEB-UR-REHMAN et al., 2012). A desordem gastrointestinal causada pela diarreia envolve um aumento na frequência de evacuações e alteração na consistência das fezes. Caracteriza-se, ainda, pela perda de fluidos e eletrólitos, com conseqüente evolução para quadro de desidratação, podendo induzir colapso vascular em função da hipovolemia (RAHMAN et al., 2013).

Na seara da prospecção tecnológica, estudos que apontem o conhecimento já descrito sobre a atividade antidiarreica de compostos de origem natural e sintética, representam ferramenta muito útil, já que constituem-se como meios sistemáticos de disponibilização de informações. Assim, ao realizarem-se buscas sobre temas específicos em bases de informações tecnológicas pode-se mapear de modo confiável diversas vertentes do desenvolvimento científico, já que contém informações relacionadas à inovação. Isto porque, tais estudos constituem-se em informação de base para orientação no desenvolvimento de novas tecnologias (MACHADO et al., 2014). Tendo em vista o exposto, neste trabalho objetivou-se realizar um estudo sobre a atividade biológica já descrita para o carvacrol e para o acetato de carvacrolila, com especial destaque para eventuais aplicações destas substâncias enquanto agentes antidiarreicos.

2. Metodologia

Este trabalho foi realizado tendo por base os artigos científicos publicados nas bases PubMed, Web of Science™, Scopus e Scielo. Além disso, foram também investigados os documentos de patentes depositados nas principais bases de dados de patentes: USPTO (United States Patent and Trademark Office), EPO (European Patent Office), WIPO (World Intellectual Property Organization) e INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial). A pesquisa nas bases de dados de artigos científicos e patentes foi realizada sem definição de prazo para busca, sendo consultados, portanto, todos os artigos científicos e documentos de patentes já disponíveis para consulta até a data de realização da referida pesquisa (27/11/2014). As buscas foram realizadas utilizando-se palavras-chave, conforme apresenta a Tabela 1, e o operador boleano “and” em todas as bases, eventualmente associando-se os termos com o uso de aspas (“ “). Tendo em vista a necessidade de realização de uma busca mais ampla, tais palavras-chave e operador boleano foram sempre utilizados no campo de busca relativo ao resumo.

Tabela 1 – Bases de dados consultadas e palavras-chave utilizadas em consultas em bases de dados de artigos científicos e patentes.

	Palavras-chave
PubMed	Carvacrol, carvacryl acetate, diarrhea.
Web of Science™	Carvacrol, carvacryl acetate, diarrhea.
Scopus	Carvacrol, carvacryl acetate, diarrhea.
Scielo	Carvacrol, acetato de carvacrolila, diarreia.
USPTO	Carvacrol, carvacryl acetate, diarrhea.
EPO	Carvacrol, carvacryl acetate, diarrhea.
WIPO	Carvacrol, carvacryl acetate, diarrhea.
INPI	Carvacrol, acetato de carvacrolila, diarreia.

3. Resultados e Discussão

Os resultados da prospecção tecnológica apresentados referem-se, conforme já mencionado, a todos os artigos científicos já publicados e todos os depósitos de patentes já efetuados sobre as temáticas avaliadas, considerando-se, quanto aos artigos científicos, a abordagem temática da publicação, e, quanto às patentes, o ano e país de depósito bem como a Classificação Internacional de Patentes (CIP).

A consulta à base de dados PubMed revelou a existência de 936 trabalhos publicados envolvendo o termo 'carvacrol'. Tais artigos reportam a ação antibacteriana, antioxidante e anti-inflamatória do composto, destacando-se, ainda, artigos que reportam metodologias para a aferição da concentração deste composto (CRUZ et al., 2014; RODRIGUEZ et al., 2014; RASHIDIPOUR et al., 2014), que é um dos constituintes de óleos essenciais extraídos de plantas aromáticas. No que se refere à busca pelo termo 'acetato de carvacrolila', apenas 5 resultados foram retornados, destacando-se suas funções antihelmínticas, antimicrobianas e anti-inflamatórias. Na busca associada pelos termos 'carvacrol' e 'diarreia' foram retornados 6 resultados que esboçam pesquisas associando o carvacrol ao combate de viroses intestinais, bem como alguns artigos de revisão reportando a suposta atuação antidiarreica de alguns componentes vegetais, como o carvacrol. Da mesma forma, embora a busca associada pelos termos 'acetato de carvacrolila' e 'diarreia' tenha retornado dois resultados, não há referência à elucidação da atuação do referido composto sobre os mecanismos de ação das doenças diarreicas.

Na base de dados Web of Science™ foram apontados 2459 registros de artigos científicos publicados envolvendo o termo 'carvacrol'. Tais publicações referem-se, majoritariamente, ao reporte de atividades antimicrobiana, antifúngica e antioxidante do composto, aplicáveis, na maioria das publicações, às práticas de conservação de alimentos. Há, ainda, a descrição de atividade repelente de insetos para este e outros compostos constituintes de óleos essenciais em plantas (MA et al., 2014; PAVELA, 2014). No que se refere à existência de publicações revelando propriedades

do carvacrol úteis à área de saúde, houve algumas dezenas de ocorrências de publicações dessa natureza. Nesse caso, houve associação do carvacrol e a avaliação de suas propriedades na inflamação (SANTANA et al., 2014), bem como na circulação (SHABIR et al., 2014; SUO et al., 2014) e na nocicepção (BONFIM et al., 2014). Na busca associada dos termos ‘carvacrol’ e ‘diarreia’ foram encontrados na base de dados Web of Science™ 13 registros, que, entretanto, somente referem-se à ação do carvacrol sobre a redução da produção da toxina do *Clostridium difficile* (MOOYOTTU et al., 2014) e à presença deste composto em óleos essenciais e extratos com atividade antimicrobiana sobre *Vibrio cholerae* e outras bactérias causadoras de diarreias, antiviral sobre vírus indutores de diarreia, e também sobre a flora intestinal. Quanto à busca pelo termo ‘acetato de carvacrolila’, a mesma base de dados retornou 15 resultados, associando-se o acetato de carvacrolila a atividade antioxidante e antifúngica. Aplicações específicas para a área de saúde apresentam atividade do acetato de carvacrolila na redução da resposta inflamatória e nocicepção (DAMASCENO et al., 2014), atividade anti-helmíntica contra *Schistosoma mansoni* (MORAES et al., 2013). Além disso, não houve registros de publicações científicas nesta base de dados envolvendo a busca associada dos termos ‘acetato de carvacrolila’ e ‘diarreia’.

Na base de dados Scopus, os registros retornados apontam situação bastante semelhante à observada na base de dados Web of Science™, tendo sido retornados 2681 resultados para a busca pelo termo ‘carvacrol’, 23 resultados para a busca por ‘acetato de carvacrolila’ e 20 resultados para a busca associada entre ‘carvacrol’ e ‘diarreia’. No que se refere aos artigos científicos que envolvam a associação de termos ‘carvacrol’ e ‘diarreia’, percebe-se, novamente, a ocorrência de 16 descrições sobre a atividade biológica dos compostos sobre agentes causadores de diarreia e também seis artigos de revisão sobre o tema. Novamente, não houve registros de publicações científicas nesta base de dados envolvendo a busca associada dos termos ‘acetato de carvacrolila’ e ‘diarreia’.

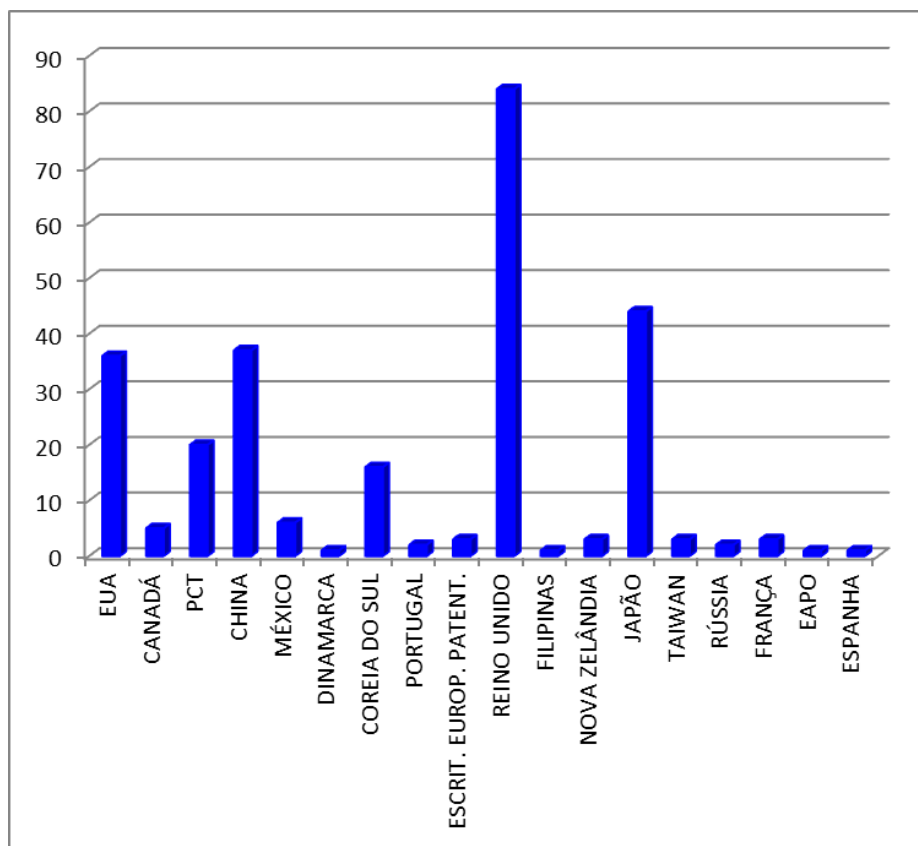
Os resultados retornados para a pesquisa de artigos científicos realizada na base Scielo indicam apenas 47 artigos publicados sobre o carvacrol, 1 resultado envolvendo o acetato de carvacrolila, 1 resultado apontando associação de termos entre carvacrol e diarreia e nenhum resultado envolvendo a associação entre acetato de carvacrolila e diarreia. Mais uma vez, os 47 resultados retornados para a pesquisa pelo termo ‘carvacrol’ apontam dezenas de descrições sobre sua atividade contra agentes biológicos, com especial destaque para sua ação antimicrobiana.

Em relação aos documentos de patentes já depositados envolvendo a temática em análise, a busca na base de dados USPTO retornou 41 resultados de documentos de patentes envolvendo o termo ‘carvacrol’ e apenas 3 resultados envolvendo a associação de termos ‘carvacrol’ e ‘diarreia’. Tendo em vista a baixa proporção de resultados, dados gráficos não foram apresentados. Tais

resultados referem-se à proteção de formulações farmacêuticas baseadas no uso de óleos essenciais de plantas, que, além de carvacrol, podem apresentar outros compostos, conforme trazem os documentos 6106838 e 6921539. Tais formulações, contudo, expressam apenas o potencial antimicrobiano do carvacrol e também dos demais compostos, traduzindo-se sua eficiência, portanto, apenas em situação de diarreia causada por agente microbiano. Além disso, o documento 8734859 apresenta uma composição molecular para utilização no tratamento de câncer, que apresenta, dentre outros compostos, o carvacrol. Nenhum resultado foi retornado por esta base após a busca pelo termo ‘acetato de carvacrolila’ e pela associação de termos ‘acetato de carvacrolila’ e ‘diarreia’.

Na base de patentes europeia EPO foram obtidos 268 resultados para a busca pelo termo ‘carvacrol’. No que se refere aos países de depósito, tais resultados encontram-se sumarizados na Figura 1.

Figura 1 - Resultados retornados para a busca pelo termo ‘carvacrol’ na base de patentes EPO, quanto aos países de depósito dos pedidos de patente. Fonte: autoria própria (10/12/2014).

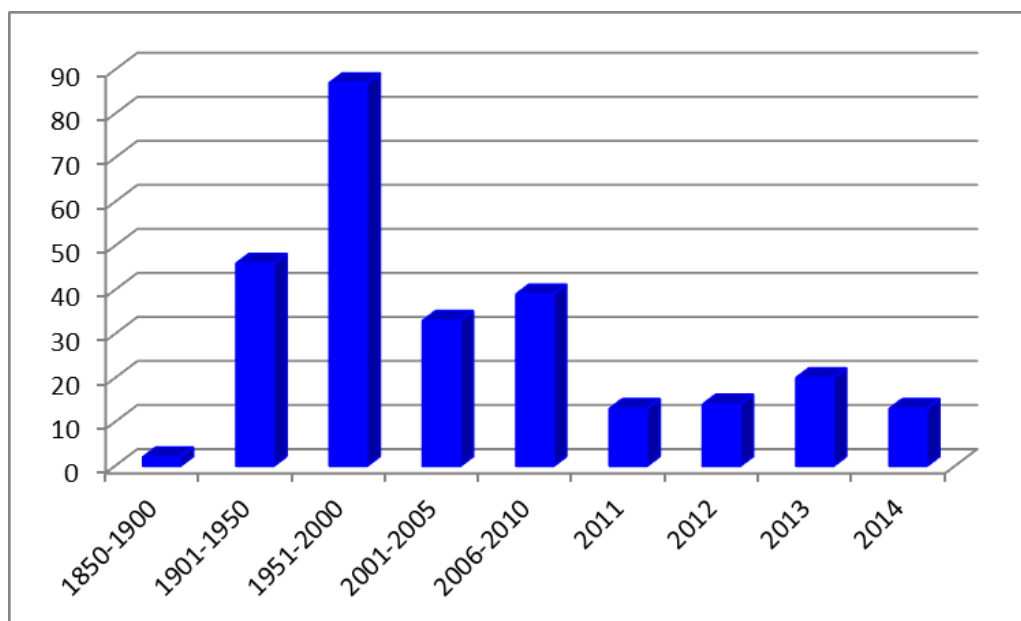


Nota-se que o Reino Unido, junto ao Japão, Estados Unidos da América (EUA) e China são os países com maior número de pedidos de depósito de patentes envolvendo o carvacrol, sendo o número de pedidos de depósito do Reino Unido correspondente a aproximadamente o dobro dos

pedidos de depósito dos demais países supramencionados. Mostra-se também relevante o número de pedidos de depósito de patentes ao PCT (Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes), que prevê o depósito de um só pedido internacional, havendo a possibilidade de conversão do mesmo em uma multiplicidade de pedidos nacionais. Destaca-se, ainda, o número de pedidos de depósito de patentes envolvendo o carvacrol pela Coreia do Sul, maior que o número de pedidos de depósito realizados no escritório europeu de patentes (EPO) ou mesmo em países como Canadá e França.

Na Figura 2 tem-se a distribuição dos 268 pedidos de depósito de patentes realizados ao EPO por períodos ou anos de depósito.

Figura 2 - Resultados retornados para a busca pelo termo 'carvacrol' na base de patentes EPO, quanto aos períodos ou anos de ocorrência dos depósitos dos pedidos de patente. Fonte: autoria própria (10/12/2014).

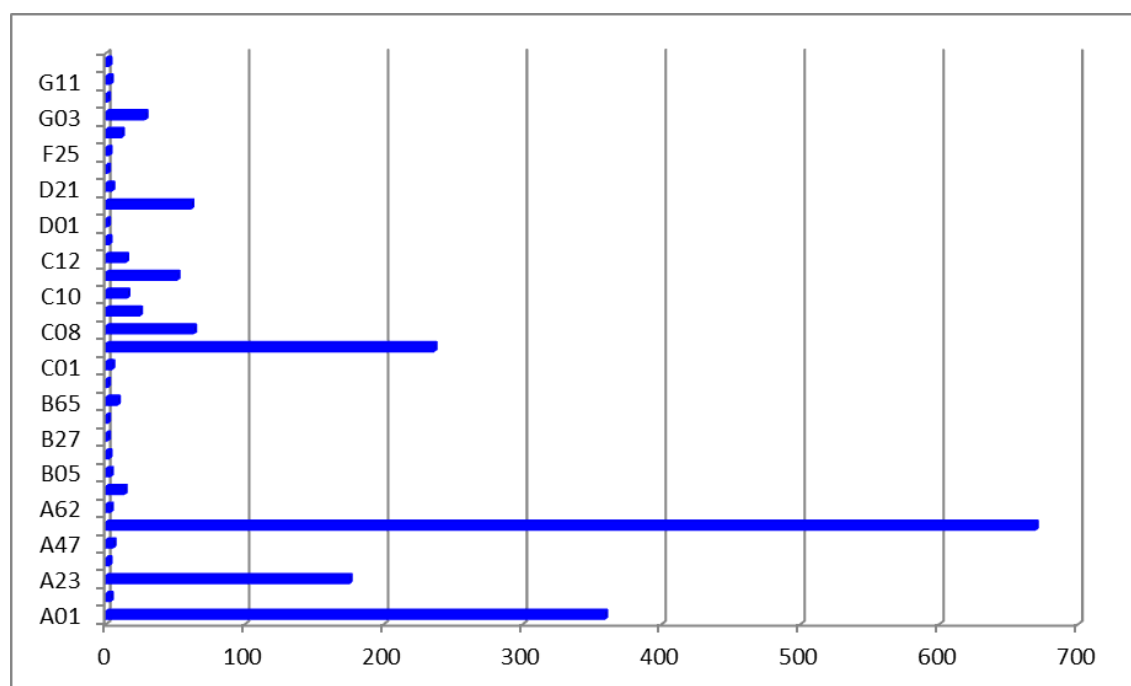


É possível observar que, a produtividade em inovação envolvendo o carvacrol, refletida pelo número de depósitos de pedidos de patentes no EPO é, atualmente, maior, pois de 2006 a 2010 houve 39 pedidos de depósito de patentes, o que corresponde a quase 45% do total de pedidos de depósito de patentes ocorridos entre 1951 a 2000, em que foram depositados 87 pedidos. Além disso, de 2011 a 2014 somam-se 60 pedidos de depósito de patentes ao EPO envolvendo o carvacrol, o que corresponde a cerca de 69% do total de pedidos de depósito de patentes ocorridos entre 1951 a 2000. Se tais períodos forem divididos em duas fases distintas, pode-se perceber que de 1850 a 2000 foram registrados no EPO 135 pedidos de depósito de patentes envolvendo o carvacrol, enquanto que de 2001 a 2014, em um período de apenas 13 anos, foram depositados 132 pedidos de patentes, o que evidencia a grande produtividade em inovação envolvendo o carvacrol nos últimos anos.

No que se refere à Classificação Internacional de Patentes (CIP) (Figura 3), nota-se que a maior parte dos pedidos de depósito de patente foram incluídos nas categorias de classificação A01, A62, C08 e A23, relativas, respectivamente, à agricultura e reflorestamento, caça e pesca; saúde e resguardo de vidas (com a maior proporção de registros dentre todas as demais classes); componentes macromoleculares orgânicos, sua preparação e composições baseadas nos mesmos; alimentos e fumo, alimentos e seu tratamento. Note-se que o somatório dos números de pedidos de depósitos apontado na Figura 3 é consideravelmente maior ao total inicial indicado na busca realizada na base de dados. Isto porque, no processo de registro, eventualmente, podem ser indicadas classificações diversas, que apontam, portanto, aplicações diversas da tecnologia a ser protegida em distintas áreas.

Figura 3 - Resultados retornados para a busca pelo termo 'carvacrol' na base de patentes EPO, quanto à CIP.

Fonte: autoria própria (10/12/2014).



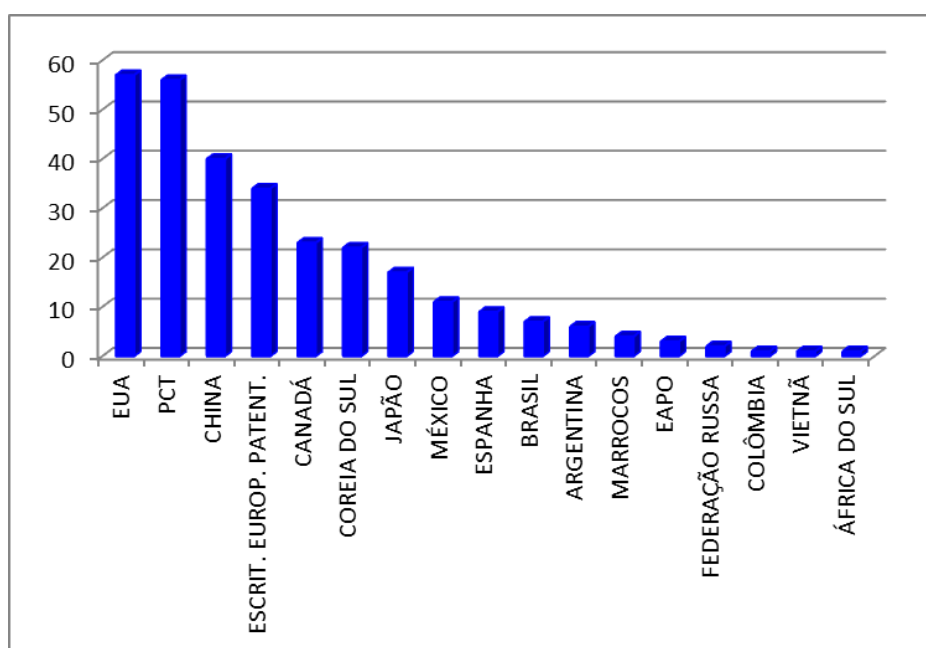
A busca associada pelos termos 'carvacrol' e 'diarreia' na base de dados EPO retornou 3 resultados, que trazem documentos de patentes propondo a utilização da referida substância na composição de aditivos alimentares ou, ainda, em composições farmacêuticas baseadas na atividade antimicrobiana do composto, conforme demonstram os documentos CN102987093, US6106838 e KR100438209.

Na base de dados europeia, a busca pelo termo 'acetato de carvacrolila' retornou apenas 5 resultados, datados da década de 1950 e dos anos 2000. Nenhum destes resultados corresponde a alguma propriedade biológica do composto, mas sim à sua utilização em processos de manufatura

de outras substâncias ou, ainda, sua utilização em composições cosméticas ou herbicidas. A busca nesta base pela associação dos termos ‘acetato de carvacrolila’ e ‘diarreia’ não retornou resultados.

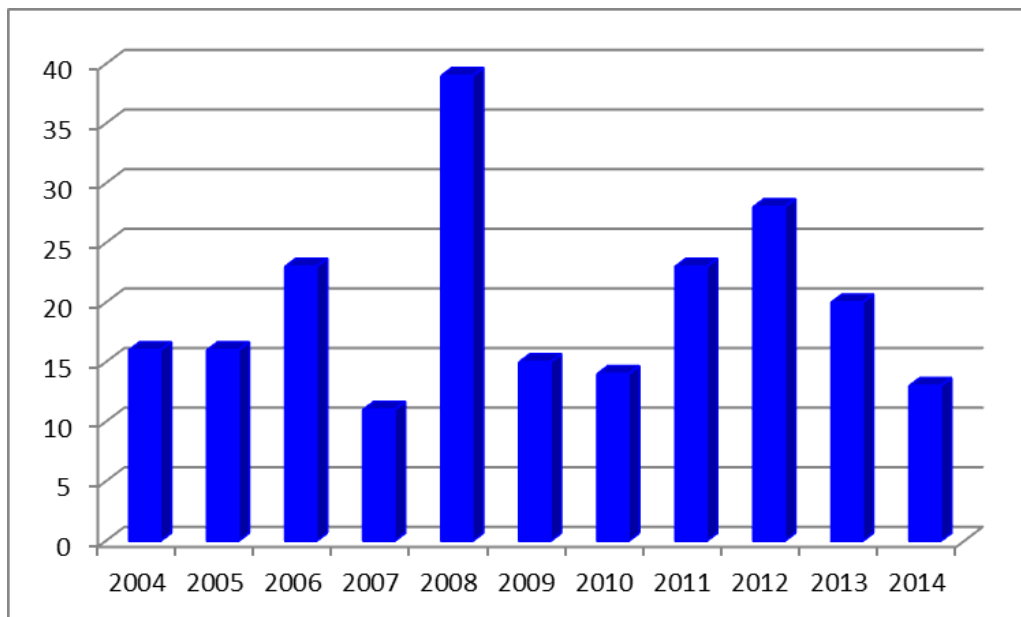
Na base de dados da WIPO foram retornados 293 resultados para a busca pelo termo ‘carvacrol’. Na Figura 4 nota-se que o maior número de patentes envolvendo o carvacrol foi depositado nos EUA, por meio do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), na China, no Escritório Europeu de Patentes (EPO), no Canadá, na Coreia do Sul e também no Japão. Juntos estes pedidos de depósito de patentes representam mais de 80% do total de depósitos disponíveis nesta base de dados.

Figura 4 - Resultados retornados para a busca pelo termo ‘carvacrol’ na base de patentes WIPO, quanto aos países de depósito dos pedidos de patente. Fonte: autoria própria (10/12/2014).



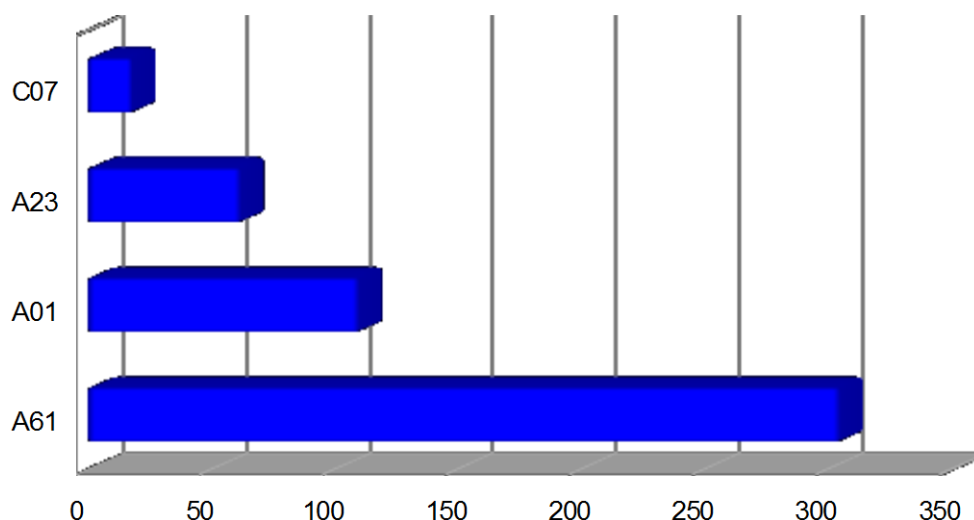
Os pedidos de depósito de patente registrados nesta base envolvendo o uso do carvacrol apontam a registros apenas a partir do ano de 2004 (Figura 5), tendo sido os anos de 2006, 2008 e de 2011 a 2013 os mais produtivos em termos de pedidos de depósito.

Figura 5 - Resultados retornados para a busca pelo termo ‘carvacrol’ na base de patentes WIPO, quanto aos anos de ocorrência dos depósitos dos pedidos de patente. Fonte: autoria própria (10/12/2014).



Em uma busca orientada pela CIP, nota-se que a maior proporção dos pedidos de depósito de patentes nesta base de dados encontra-se distribuída entre as seguintes classes: A61 (saúde, resguardo de vidas, ciência médica ou veterinária e higiene) e A01 (agricultura, reflorestamento, caça e pesca).

Figura 6 - Resultados retornados para a busca pelo termo 'carvacrol' na base de patentes WIPO, quanto à CIP. Fonte: autoria própria (10/12/2014).



Em busca na mesma base de dados pelos depósitos de pedidos de patentes envolvendo o acetato de carvacrolila, tem-se apenas 5 resultados, com dois pedidos de depósito na China, um no Escritório Europeu de Patentes (EPO), um nos EUA e um sob o Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), apenas a partir do ano de 2004. Tais pedidos de depósito de patentes envolvendo o acetato de carvacrolila foram registrados segundo as seguintes classes da IPC: A61K, A01N, A01P, A61Q, C07B, C07C e fazem referência à solicitação de registro de um herbicida e de uma mesma composição cosmética contendo a substância, que foi registrada em quatro diferentes países e escritórios de registro.

Em uma busca associada pelos termos ‘carvacrol’ e ‘diarreia’, foram retornados apenas 2 resultados, que remontam a pedido de depósito na República da Coreia e outro nos EUA. Tais patentes encontram-se depositadas segundo as seguintes classes da IPC: A61K, A01N e A23L, tendo sido registradas ainda em 2004, visando-se à proteção de formulações antimicrobianas contendo, entre outras substâncias, o carvacrol. Já a busca associada entre os termos ‘acetato de carvacrolila’ e ‘diarreia’ não retornou qualquer resultado.

Já a busca pelo termo ‘carvacrol’ realizada na base de patentes nacional do INPI retornou apenas 13 resultados, objetivando a proteção de formulações contendo o composto carvacrol e sua ação carrapaticida, larvicida e antimicrobiana. Tendo em vista a baixa proporção de resultados, dados gráficos não foram apresentados. A busca pelo termo ‘acetato de carvacrolila’ e a busca associada de termos entre ‘carvacrol’ e ‘diarreia’ e ‘acetato de carvacrolila’ e ‘diarreia’ não retornaram resultados.

4. Conclusão

Os resultados expostos neste trabalho apontam que, embora a produção científica em artigos envolvendo o carvacrol e suas ações biológicas seja abundante, com alguns milhares de artigos publicados sobre a temática, pouco tem sido aplicado no desenvolvimento de tecnologias envolvendo o uso deste composto, já que o número de pedidos de depósitos de patentes envolvendo o carvacrol é consideravelmente menor (algumas dezenas ou centenas), em relação ao número de publicações científicas.

Em relação ao acetato de carvacrolila, notam-se boas oportunidades de pesquisa no que se refere à definição de atividade biológica para este composto, em razão do baixo número de publicações científicas e de pedidos de depósito de patentes (apenas 5) envolvendo tal substância.

Ao aprofundar-se no processo de busca de informações sobre as atividades biológicas já descritas para o carvacrol e para o acetato de carvacrolila, observa-se que nada foi descrito acerca

da eventual ação dos compostos sobre mecanismos específicos de ação das doenças diarreicas. Assim, mostra-se relevante a pesquisa visando à descrição da atividade biológica de compostos, como o carvacrol e o acetato de carvacrolila, especialmente, no que se refere à eventual ocorrência de propriedades antidiarreicas, tendo em vista o fato de não haver artigos científicos ou qualquer documento de patente relatando-as.

Referências

- BONFIM, R. R.; PAIVA-SOUZA, I. O.; MORAES, J. P.; PEREIRA, D. S.; SANTOS, C. A.; SANTANA, D. G.; THOMAZZI, S. M.; FERRO, J. N. S.; Barreto, E.O.; SOUSA, D.P. Isopropoxy-carvacrol, a derivative obtained from carvacrol, reduces acute inflammation and nociception in rodents. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 115, p. 237-243, 2014.
- CRUZ, E. M.; PINTO, J. A.; FONTES, S. S.; ARRIGONI, M. F.; BACCI, L.; JESUS, H. C.; SANTOS, D. A.; ALVES, P. B. BLANK, A. F. Water deficit and seasonality study on essential oil constituents of *Lippia gracilis* Schauer germplasm. **Scientific World Journal**, 2014.
- DAMASCENO, S. R. B.; OLIVEIRA, F. R. A. M.; CARVALHO, N. S.; BRITO, C. F. C.; SILVA, I. S.; SOUSA, F. B. M.; SILVA, R. O.; SOUSA, D. P.; BARBOSA, A. L. R.; FREITAS, R. M.; MEDEIROS, J. V. R. Carvacryl acetate, a derivative of carvacrol, reduces nociceptive and inflammatory response in mice. **Life Sciences**, v. 94, p. 58–66, 2014.
- LUMPU, S. N.; LUTETE, G. T.; KABANGU, O. K.; KANYANGA, R. C.; APERS, S.; PIETERS, L.; VLIETINCK, A. J. Assessment of the antidiarrhoeal properties of the aqueous extract, the 80% methanol extract and its soluble fractions of the leaves of *Alstonia congensis* Engl. (Apocynaceae) in Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, p. 620–626, 2012.
- MA, W. B.; FENG, J. T.; JIANG, Z. L.; WU, H.; MA, Z. Q.; ZHANG, X. Fumigant activity of eleven essential oil compounds and their selected binary mixtures against *Culex pipiens pallens* (Diptera: Culicidae). **Parasitology Research**, v. 113, p. 3631-3637, 2014.
- MACHADO, K. C.; MACHADO, K. C.; ARARUNA JÚNIOR, A. A.; FREITAS, R. M. Uso de marcadores moleculares na depressão: prospecção tecnológica. **Revista GEINTEC**, v.4, n.3, p.1008-1016, 2014.
- MOOYOTTU, S.; KOLLANOOR-JOHN, A.; FLOCK, G.; BOUILLAUT, L.; UPADHYAY, A.; SONENSHEIN, A. L.; VENKITANARAYANAN, K. Carvacrol and trans-cinnamaldehyde reduce *Clostridium difficile* toxin production and cytotoxicity *in vitro*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, p. 4415-4430, 2014.
- MORAES, J.; CARVALHO, A. A. L.; NAKANO, E.; ALMEIDA, A. A. C.; MARQUES, T. H. D.; ANDRADE, L. N.; FREITAS, R. M.; SOUSA, D. P. Anthelmintic activity of carvacryl acetate against *Schistosoma mansoni*. **Parasitology Research**, v. 112, p. 603-610, 2013.
- NAJEEB-UR-REHMAN; BASHIR, S.; AL-REHAILY, A. J.; GILANI, A. H. Mechanisms underlying the antidiarrheal, antispasmodic and bronchodilator activities of *Fumaria parviflora* and involvement of tissue and species specificity. **Journal of Ethnopharmacology**, v.144, p. 128–137, 2012.
- OLIVEIRA, I. S.; SILVA, F. V.; VIANA, A. F. S. C.; SANTOS, M. R. V.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; MARTINS, M. C. C.; NUNES, P. H. M.; OLIVEIRA, F. A.; OLIVEIRA, R. C. M. Gastroprotective activity of carvacrol on experimentally induced gastric lesions in rodents. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v.385, p. 899–908, 2012.

- PAVELA, R. Acute, synergistic and antagonistic effects of some aromatic compounds on the *Spodoptera littoralis* Boisd. (Lep., Noctuidae) larvae. **Industrial Crops and Products**, v. 60, p. 247-258, 2014.
- RAHMAN, K.; BARUA, S.; ISLAM, F.; ISLAM, R.; SAYEED, M. A.; PARVIN, S.; ISLAM, E. Studies on the anti-diarrheal properties of leaf extract of *Desmodium puchellum*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 3, n. 8, p. 639-643, 2013.
- RASHIDIPOUR, M.; HEYDARI, R.; FEIZBAKHS, A.; HASHEMI, P. Rapid monitoring of carvacrol in plants and herbal medicines using matrix solidphase dispersion and gas chromatography flame ionisation detector. **Natural Product Research**, v. 25, n. 17, 2014.
- RODRIGUEZ, S. R.; SALGADO, J. M., DOMINGUEZ, J. M.; DIÉGUEZ, C. S. Comparison of soxhlet, accelerated solvent and supercritical fluid extraction techniques for volatile (GCMS and GC/FID) and phenolic compounds (HPLCESI/MS/MS) from Lamiaceae Species. **Phytochemical Analysis**. 2014.
- SANTANA, M. T.; SILVA, V. B.; BRITO, R. G.; SANTOS, P. L.; CAVALCANTI, S. C. D.; BARRETO, E. O.; FERRO, J. N. D.; SANTOS, M. R. V.; ARAUJO, A. A. D. S.; QUINTANS, L. J. Synthesis and pharmacological evaluation of carvacrol propionate. **Inflammation**, v. 37, p. 1575-1587, 2014.
- SHABIR, H.; KUNDU, S.; BASIR, S. F.; KHAN, L. A. Modulation of Pb(II) caused aortal constriction by eugenol and carvacrol. **Biological Trace Element Research**, v. 161, p. 116-122, 2014.
- SUO, L.; KANG, K.; WANG, X.; CAO, Y. G.; ZHAO, H. F.; SUN, X. Y.; TONG, L. Q.; ZHANG, F. Carvacrol alleviates ischemia reperfusion injury by regulating the PI3K-Akt pathway in rats. **Plos One**, v. 9, e104043, 2014.
- VINCENZI, M. D.; STAMMATI, A.; VINCENZI, A. D.; SILANO, M. Constituents of aromatic plants: carvacrol. **Fitoterapia**, v. 75, p. 801-804, 2004.

Recebido: 16/12/2014

Aprovado: 19/02/15