

ANA ISABEL FERREIRA DA SILVA SOUSA

MONOGRAFIA DA
ACHILLEA MILLEFOLIUM

Orientadora: Maria Lúdia Palma

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia

Lisboa
2017

ANA ISABEL FERREIRA DA SILVA SOUSA

MONOGRAFIA DA
ACHILLEA MILLEFOLIUM

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 16 de Julho de 2017, perante júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 168/2017 de 8 de Maio, com a seguinte composição:

Presidente: Prof^ª Dulce Santos

Arguente: Prof^ª Doutora Maria do Céu Costa

Orientador: Prof.(a) Doutora Maria Lídia Palma

Vogal: Prof^ª Ana Mirco

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia

Lisboa
2017

Índice

Resumo	2
Abstract	3
1 – Introdução	4
1.1 – História	4
1.2 – Habitat e Distribuição	5
2 – Composição química da <i>Achillea millefolium</i> L.....	7
2.1 – Óleo essencial	8
2.1.1 – Extração do óleo volátil	9
2.1.2 – Composição do óleo essencial	11
2.2 – Alcaloides	15
2.3 – Flavonoides	16
2.4 – Lactonas sesquiterpénicas	16
3 – Ação Farmacológica	17
3.1 – Atividade antimicrobiana.....	17
3.2 – Atividade anti – hipertensora	19
3.3 – Atividade anti-inflamatória	21
3.4 – Atividade antidiarreica e gastro protetora	23
4 – Toxicidade e contraindicações.....	24
5 - Posologia.....	24
6 – Conclusão.....	26
7 – Bibliografia	28

Resumo

A *Achillea millefolium* L. é uma planta da família Asteraceae que está distribuída em várias partes do mundo, especialmente na Europa, Ásia e América. A prática medicinal do uso dos constituintes do milefólio é historiada desde a Mesopotâmia, e ao longo dos anos o intenso estudo que tem sido objeto é devido à sua composição e consequentemente à sua extensa atividade em diversas patologias/sintomatologia.

Os constituintes fitoquímicos do milefólio são o óleo essencial, os alcaloides, os flavonoides, as lactonas sesquiterpénicas, os triterpenos e esteróis, os taninos, as cumarinas, o ácido salicílico e ácido ascórbico, os poliacetilenos, os carotenoides, proteínas, resinas e carboidratos.

Para a extração do óleo essencial a técnica utilizada é a *steam distillation* e posteriormente a análise é feita por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). O rácio dos componentes e a sua atividade estão relacionados com a geografia, estação do ano, parte da planta e o número de cromossomas.

Neste estudo monográfico foi feita uma revisão bibliográfica das atividades *in vitro* e *in vivo*. A atividade antimicrobiana foi demonstrada, *in vitro*, com mais sensibilidade para as bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*) do que gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). Os componentes responsáveis por esta atividade são em maiores quantidades as lactonas sesquiterpénicas, os terpenos e em pequenas percentagens a cânfora, o eucaliptol e o borneol.

O flavonoide artemetina, presente na planta, foi isolado do extrato de diclorometano e administrado em ratos Wistar por via oral e intravenosa, em ambas as vias observou-se uma redução da resposta hipertensiva à angiotensina I com, um mecanismo muito semelhante ao de um Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA). Num estudo *in vivo* onde foi feita uma comparação entre o extrato da planta e o óxido de zinco, foi demonstrado que os mono/sesquiterpenos da planta inibem o metabolismo do ácido araquidónico evitando a lesão tecidual.

Os taninos obtidos do milefólio impermeabilizam, em pequenas doses, a mucosa do intestino prevenindo as diarreias. A apigenina e a quercetina, flavonoides presentes no milefólio, diminuíram as contrações do íleo.

Abstract

Achillea millefolium L. is a plant of the family Asteraceae that is distributed in several parts of the world, especially in Europe, Asia and America. The medicinal practice of the use of yarrow constituents has been historied since Mesopotamia, and over the years the intense study that has been object is due to its composition and consequently to its extensive activity in diverse pathologies / symptomatology.

The phytochemical constituents of yarrow are essential oil, alkaloids, flavonoids, sesquiterpene lactones, triterpenes and sterols, tannins, coumarins, salicylic acid and ascorbic acid, polyacetylenes, carotenoids, proteins, resins and carbohydrates.

For the extraction of the essential oil the technique used is steam distillation and later the analysis is done by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS). The ratio of the components and their activity are related to the geography, season of the year, part of the plant and the number of chromosomes.

In this monographic study a bibliographical review of *in vitro* and *in vivo* activities was done. The antimicrobial activity was demonstrated, *in vitro*, with more sensitivity for gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*) than gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). The components responsible for this activity are in greater quantities the sesquiterpene lactones, the terpenes and in smallpercentages camphor, eucalyptol and borneol.

Flavonoid artemetin, present in the plant, was isolated from dichloromethane extract and administered to oral and intravenous Wistar rats. Both flavonoids reduced the hypertensive response to angiotensin I with a mechanism very similar to that of an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI). In an *in vivo* study comparing plant extracts with zinc oxide, plant monkeys / sesquiterpenes have been shown to inhibit arachidonic acid metabolism by preventing tissue damage.

The tannins obtained from the milfoil seal the intestinal mucosa in small doses, preventing diarrhea. Apigenin and quercetin, flavonoids present in yarrow, decreased contractions of the ileum.

1 – Introdução

A *Achillea millefolium* L. é uma planta pertencente à família das *Asteraceae* e a mais conhecida do género *Achillea*. É conhecida por diversos nomes, tais como, erva-das-cortadelas, erva-de-são-joão, erva-carpinteira, marcela-francesa, mil-em-rama, milfolhada, mil folhas, sendo o Milefólio, *Millefolii herba*, o nome reconhecido pela Farmacopeia Portuguesa. (Proença A S. A., 2006) (Farmacopeia portuguesa 9.5, 2008)

A sua classificação taxonómica está representada na tabela seguinte.

Tabela 1 - Classificação taxonómica da Achillea millefolium L.

Reino	Plantae
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordem	<i>Asterales</i>
Família	<i>Asteraceae</i>
Género	<i>Achillea</i>
Espécie	<i>Achillea millefolium</i> L.

1.1 – História

Nas várias partes do mundo a utilização de plantas para tratar diversos sintomas e patologias é, provavelmente, tão antiga como a própria espécie humana e cada civilização desenvolveu e datou o seu próprio sistema.

A prática medicinal da planta é relatada no manual de medicina encontrado na Mesopotâmia (\approx 2200 a.C.). O nome científico *Achillea* é aludido a Aquiles (uma figura mítica grega) que recorria frequentemente à utilização de diversas partes do milefólio para estancar as hemorragias dos seus soldados durante a guerra de Tróia. (Benedek B, 2007) Os Celtas utilizavam a planta durante os seus rituais de colheitas e os antigos chineses usavam os seus caules quando consultavam o “I Ching” (livro sagrado de oráculos). Na Europa recorriam à planta para práticas de bruxaria e poções mágicas para afastar o mau-olhado ou induzir estados de clarividência. Os índios indicavam o uso da planta em infusões, unguentos ou loções para tratar feridas, contusões e erupções cutâneas. Segundo a farmacopeia dos Estados Unidos, durante a 2ª Guerra Civil

americana a utilização de folhas e flores servia como tónico, estimulante e emenagogo. (Drum, 2016)

1.2 – Habitat e Distribuição

O Milefólio cresce em ambientes quentes, soalheiros e húmidos como no campo e ao longo de estradas e encostas. Em zonas muito húmidas é utilizada para combater a erosão do solo e por esta razão foi introduzida nas Ilhas da Madeira e Açores. É composta por diversificadas raízes finas e fibrosas.

O caule é folhoso e pode atingir alturas entre os 30 e 60 centímetros.

As folhas são simples geralmente aromáticas e divididas em inúmeros segmentos de cor verde-acinzentado escuro.



Ilustração 1 - Folha da Achillea millefolium L.. Fonte: (Sciences, 2015)

As flores crescem entre maio e agosto são, geralmente pequenas e dimorfas, compostas por pétalas, densamente, dispostas em grupos achatados. Existem dois tipos de flores nesta planta: as do centro que são brancas, tubulosas, hermafroditas e, as das extremidades papilosas que, são unissexuais; a cor das flores das extremidades diferencia as taxonomias. Na espécie f. millefolium são normalmente brancas mas, podem ser rosas (f. rosea Desf.) ou roxas (f. purpura) e são todas unissexuais. (Judzentiene A, 2010)



Ilustração 2- Flor da *Achillea millefolium* L. (f. *millefolium*). Fonte: (Pinterest, 2016)



Ilustração 3 – Flor da *Achillea millefolium* L. (f. *purpurea*). Fonte: (Naturespot, 2016)



Ilustração 4 - Flor da *Achillea millefolium* L. (f. *rosea*). Fonte: (Pinterest, 2016)

O seu fruto denominado aquénio tem um sabor amargo e contém apenas uma semente.



Ilustração 5 - Fruto da *Achillea millefolium* L.. Fonte: (ipe csic, 2016)

2 – Composição química da *Achillea millefolium* L.

As flores, as folhas e os caules da *Achillea millefolium* L. são utilizadas para fins medicinais devido aos componentes presentes apresentarem uma extensa atividade farmacológica. Normalmente a planta utilizada é colhida em flor.

Os constituintes fitoquímicos, identificados, do milefólio são (Lakshmi T, 2011):

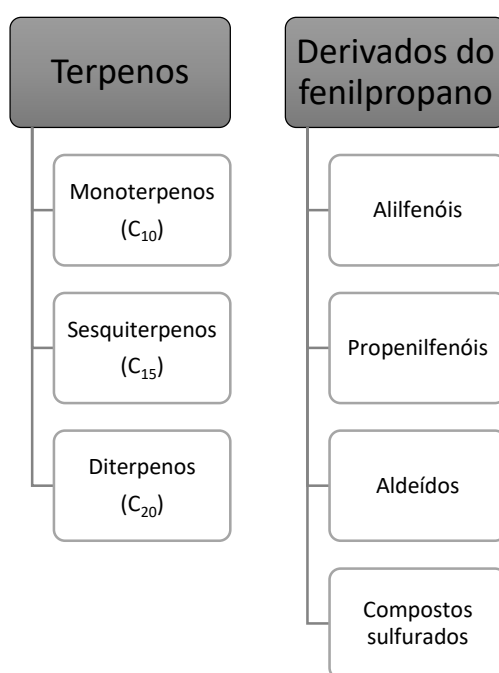
- ❖ Óleo essencial
- ❖ Alcaloides
- ❖ Flavonoides
- ❖ Lactonas sesquiterpénicas
- ❖ Triterpenos e esteróis
- ❖ Taninos
- ❖ Cumarinas
- ❖ Ácido salicílico e ácido ascórbico
- ❖ Poliacetilenos
- ❖ Carotenoides
- ❖ Proteína
- ❖ Resinas
- ❖ Carboidratos

A composição dos constituintes está interligada a diversos fatores como a estação do ano, a geografia, a parte da planta utilizada e o número de cromossomas

2.1 – Óleo essencial

Muitas plantas têm na sua constituição óleos essenciais caracterizados por componentes voláteis, de menor densidade, insolúveis em água, arrastáveis pelo vapor de água que podem ou não apresentar aroma. Estão presentes em maior quantidade nas flores e folhas e em menores quantidades nas raízes e rizomas.

Os óleos essenciais são constituídos por monoterpenos, monoterpenos oxigenados, sesquiterpenos, sesquiterpenos oxigenados, diterpenos e fenilpropanóides, acrescidos de moléculas menores como álcoois, aldeídos e cetonas. (Siani A, 2000)



Fluxograma 1 – Constituição geral de um óleo volátil de uma planta. Fonte: (Proença A R. O., 2006)

Contudo, a composição dos óleos essenciais podem variar consoante as fases de desenvolvimento da planta, da sua localização geográfica e, conseqüentemente, do meio ambiente a que estão sujeitas. (Bizzo H, 2009)

2.1.1 – Extração do óleo volátil

Numa planta aromática para identificar os componentes presentes no seu óleo essencial é necessário extraí-lo. A extração é normalmente feita por destilação com vapor de água, por ser mais económica mas existem outros métodos, como a extração com solventes orgânicos (uso restrito) e também a extração com fluídos supercríticos (custos muito elevados). (Lourenço, 2007)

Geralmente as destilações que são utilizadas para extrair o óleo essencial da *Achillea millefolium L.* denominam-se destilações com vapor de água ou “stream distillation” que consistem em colocar a planta dentro do destilador na presença de vapor de água e não com água. Posteriormente, para detetar os compostos é necessário recorrer a uma técnica de deteção, a técnica analítica mais descrita nos artigos para detetar os compostos do milefólio é a cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massas (CG-EM). Esta técnica completa as vantagens da cromatografia (alta seletividade e eficiência de separação) com as vantagens da espetrometria de massa (obtenção da informação estrutural e massa molar). (Chou S, 2013)

A combinação da cromatografia gasosa com a espetrometria de massas é relativamente simples, é composta por um cromatógrafo de fase gasosa com um detetor de espetrómetro de massa. Na técnica de cromatografia gasosa, a amostra é introduzida num injetor onde está o eluente/fase móvel que é um gás inerte, relativamente, à amostra e à fase estacionária (normalmente de hélio, diazoto, hidrogénio, árgon) que atravessa sob pressão, juntamente, com a amostra a coluna cromatográfica/fase estacionária (líquida ou sólida). (Latourrette A, 1980) Este transporte para a coluna cromatográfica pode ser feito através de colunas capilares que funcionam com/sem repartição de fluxo (split e splitless respetivamente) ou sob vaporização com temperatura programada (PTV). (Pereira A, 2000)

Posteriormente, dentro da coluna, passa por separadores moleculares que podem ser capilares ou por jato molecular. Os capilares (Ilustração 6 – a) são constituídos por uma liga de paládio/prata/ouro, permeável seletivamente ao hidrogénio; podem também ser utilizadas unidades em vidro ou metal (tubo de aço inoxidável ou membrana de prata) porosas, ou capilares em teflon permeáveis, preferencialmente, às moléculas de menor peso molecular do gás arrastador (hidrogénio ou hélio). Neste método, a passagem do gás efluente resulta no

empobrecimento do gás arrastador, com a conseqüente diminuição de fluxo gasoso, ocorrendo simultaneamente um enriquecimento favorável nos componentes da amostra. No jato molecular (Ilustração 6 – b) o gás efluente é acelerado num tubo cônico convergente, emergindo através de um pequeno orifício, a uma curta distância de outro orifício que constitui a abertura de um tubo de condução ao espectrómetro de massa. (Latourrette A, 1980)

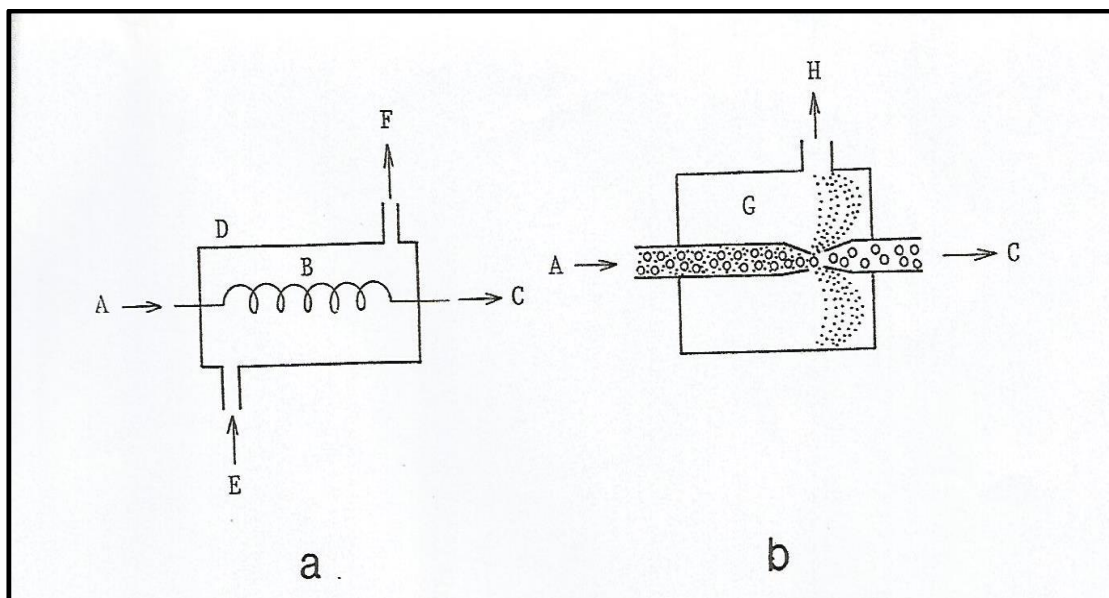


Ilustração 6 - Esquemas de separadores moleculares de interface cromatógrafo gasoso - espectrómetro de massa. Fonte: (Latourrette A, 1980)

a – Separador capilar. b – Separador por jato molecular. A – Entrada do efluente cromatográfico. B – Capilar. C - Saída do efluente para o espectrómetro de massa. D - Bloco aquecido. E,F – Entrada e saída de ar ou oxigénio (de remoção química do hidrogénio permeado através da parede capilar). G – Câmara sob vácuo. H – Ligação à bomba de vácuo

Os compostos, já separados, ao sair da coluna cromatográfica passam para a ionização do espectrómetro de massas. As técnicas de ionização mais utilizadas neste método são a de Impacto Eletrónico (EI) e a Ionização Química (CI). Em ambas, as moléculas do analito são introduzidas na câmara de ionização do espectrómetro de massas onde está um gás reagente que acoplado com as moléculas do analito são bombardeados com eletrões. A grande diferença entre as técnicas é que na CI não se observa quase nenhuma fragmentação porque o gás reagente está em excesso em relação ao analito. (Chiaradia M, 2008)

2.1.2 – Composição do óleo essencial

A pesquisa sobre a composição dos óleos essenciais da planta começou com Hoffman em 1719 quando destilou o óleo volátil, de cor azulada, do milefólio. Em 1916, Miller identificou dois constituintes, o ácido acético e o cineol. Desde a Hoffman foram identificados mais de 120 compostos existem, contudo ainda, alguns por identificar. (Chandler R, 1982)

A composição do óleo essencial é estudada a partir de amostras extraídas das folhas e flores, sendo dependente da geografia, estação do ano, parte da planta e também do número de cromossomas presentes. (Nemeth, 2005) (Figueiredo A, 1992)

Em Portugal foi analisada a composição do óleo das flores em vários estados de floração existentes no Jardim Botânico de Lisboa e no Jardim Canecão de Almada. O óleo das flores colhidas em Lisboa tinha um odor forte e apresentava uma coloração amarelo pálido em todas as amostras, ao contrário das flores de Almada que apresentavam também um odor intenso mas, a sua coloração dependeu do estado de desenvolvimento e conservação da flor conforme se verifica na Tabela 2.

Tabela 2 - Coloração do óleo conforme o estado de floração das plantas colhidas no Jardim do Canecão de Almada

Floração	Coloração do óleo
Botão fechado	Azulado
Botão semi aberto	Azul esverdeado
Flor	Castanho amarelado
Flor seca	Amarelo acastanhado

A análise das Tabela 2 e a Tabela 3 permite concluir que a coloração está dependente da concentração de camazuleno presente na flor (Figueiredo C, 1992), na medida em que o óleo analisado das flores de Lisboa não tinha na sua composição camazuleno e a sua coloração era amarela pálida, enquanto nas flores de Almada quanto maior a concentração do composto mais azulada era a amostra.

Nesta análise observou-se que a fração de monoterpenos era de 76 - 86% destes, o sabineno e o 1,8-cineol foram dominantes nas flores de Lisboa, a cânfora, o 1,8-cineol

e o β - pineno foram os constituintes em maior quantidade nas de Almada. Na fração dos sesquiterpenos o componente principal em todas as flores foi o Germacreno – D.

Tabela 3 - Percentagem da composição do óleo essencial da *Achillea millefolium* L. isolado do botão fechado (CF), botão semi aberto (YOF), flor (FOF) e flor seca (DF) colhidas no Jardim Botânico de Lisboa (BGL) e no Jardim do Canecão de Almada (CGA). Fonte: (Figueiredo A, 1992)

Component	BGL				CGA			
	CF	YOF	FOF	DF	CF	YOF	FOF	DF
Tricyclene	t*				t	0.1	0.2	t
α -Thujene	0.2	0.2	0.4	0.6	0.2	0.2	0.2	t
α -Pinene	2.6	2.5	3.8	2.1	5.5	4.7	4.2	2.4
Camphene	0.6	0.6	0.6	0.5	2.2	2.0	2.5	1.9
Sabinene	24.7	28.6	30.5	18.9	3.5	3.7	2.9	1.2
β -Pinene	2.5	2.2	2.3	2.0	11.4	9.9	9.5	6.7
β -Myrcene					1.0	0.8	0.5	t
α -Phellandrene	t	t	0.1	0.4	0.9	0.4	0.5	0.4
α -Terpinene	1.1	1.2	1.5	2.2	0.7	0.5	0.6	0.6
<i>p</i> -Cymene	0.6	0.7	0.9	2.1	0.3	0.3	0.6	0.7
1,8-Cineole	20.5	23.8	24.7	34.5	14.7	15.8	17.4	18.3
Limonene	0.7	0.8	0.8	1.1	0.5	0.5	0.5	0.6
γ -Terpinene	2.5	2.5	2.8	3.5	0.5	0.5	0.6	0.5
<i>trans</i> -Sabinene hydrate	4.0	2.4	1.6	1.4	0.5	0.4	0.2	0.4
Terpinolene	0.4	0.4	0.5	0.8	0.2	0.2	0.2	t
<i>cis</i> -Sabinene hydrate	1.2	0.7	0.7	1.0				
<i>trans</i> - <i>p</i> -Menth-2-en-1-ol	0.6	0.3	0.3	0.2	3.7	4.2	3.3	3.3
Camphor	2.3	2.0	1.7	1.2	21.8	23.2	25.5	30.8
<i>trans</i> -Pinocarveol	0.2	0.2	0.3	0.4				
<i>cis</i> - <i>p</i> -Menth-2-en-1-ol					2.4	2.8	2.2	2.5
Pinocarvone	0.6	0.6	0.7	0.7	0.4	0.3	0.4	0.7
δ -Terpineol	0.8	0.9	0.9	1.0				
Borneol					1.5	1.6	2.5	3.6
Lavandulol					0.6	1.1	2.0	1.3
Terpinen-4-ol	3.1	3.4	3.7	3.4	0.7	0.9	1.1	1.2
Myrtenal	t	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.8	1.1
α -Terpineol	2.6	2.2	1.7	0.9	1.1	1.2	0.9	0.7
Myrtenol	t	0.5	0.7	1.1	0.9	1.0	1.0	1.5
<i>trans</i> -Carveol	0.7	0.3	0.3	0.1	0.7	0.7	0.5	0.8
<i>cis</i> -Carveol	t	0.2	0.2	0.5	t	0.1	0.1	0.2
<i>trans</i> -Ocimenone					t	0.1	0.2	t
<i>cis</i> -Chrysanthenyl acetate	2.0	0.7	1.1	1.2	0.3	0.2	0.2	0.3
Bornyl acetate	1.0	1.8	1.5	1.8	0.7	0.6	0.6	0.8
Neryl acetate	t	1.6	1.7	0.5	2.6	2.9	2.9	0.6
<i>trans</i> -Carvyl acetate					0.8	0.7	0.7	0.6
Eugenol	t	0.6	0.4	0.2	t	0.6	0.4	0.2
δ -Elemene					t	t	0.1	t
<i>cis</i> -Carvyl acetate					t	t	t	t
<i>cis</i> -Jasmone					2.0	1.9	1.9	1.5
β -Elemene	3.2	1.7	1.0	t	t	t	t	t
β -Caryophyllene	1.2	0.5	0.5	t	0.7	0.6	0.3	t
α -Humulene					0.2	t	t	t
Germacrene-D	6.9	4.5	3.1	1.2	2.9	2.4	1.2	0.8
Bicyclgermacrenet	1.1	0.5	0.5	t	1.3	0.7	0.3	t
α -Muurolene	0.2	0.2	t	t	t	t	t	0.6
α -Farnesene	0.2	0.1	0.1	t				
γ -Cadinene					t	0.1	t	t
δ -Cadinene	t	0.2	0.2	t	0.6	0.4	0.2	t
Elemol					t	0.1	t	t
Caryophyllene epoxyde					0.6	0.5	0.5	0.5
T-Cadinol					0.5	0.4	0.4	t
δ -Cadinol					t	0.3	t	t
<i>trans</i> -Nerolidol	2.3	0.9	0.8	0.3				
α -Cadinol	t	1.4	1.1	1.5	0.8	0.3	0.4	0.5
Chamazulene					0.9	0.5	0.3	0.1
Identified Components	90.6	92.2	94.0	87.7	91.2	90.9	91.5	87.9
Grouped Components†								
MHs	35.9	39.7	44.2	34.2	26.9	23.8	23.0	15.0
OCMs	39.6	41.9	42.1	50.3	53.8	58.3	62.5	68.7
SHs	12.8	7.7	5.4	1.2	6.6	4.7	2.4	1.5
OCSs	2.3	2.3	1.9	1.8	1.9	1.5	1.3	1.0
Others	t	0.6	0.4	0.2	2.0	2.6	2.3	1.7

* t = traces (<0.05%)
 † Identification based on mass spectra only.
 ‡ MH = monoterpene hydrocarbon, OCM = oxygen-containing monoterpene, SH = sesquiterpene hydrocarbon, and OCS = oxygen-containing sesquiterpene.

Num estudo, mais recente, recolheram-se miléfólios de vários países da Europa para produzir um óleo essencial que foi repartido em 19 amostras (Tabela 4). O óleo essencial apresentava um odor intenso e uma cor azulada. Os autores consideraram que a constituição do óleo volátil dependia do número de cromossomas, tetraplóide (4n), hexaplóide (6n) e octaplóide (8n). Esta característica evidencia-se nas diferentes concentrações de camazuleno presente nas plantas do miléfólio. (Orav & Arak, 2006). Nas Tabelas 4 e 5 estão, a negrito, os compostos com mais atividade farmacológica estudados no óleo volátil dos diferentes países da Europa

Tabela 4 - Composição do óleo essencial da *Achillea millefolium* L. nos vários países da Europa. Fonte & Arak, 2006)

Compound	RI		Range (%)	Mean (%) <i>n</i> = 19	SD	Variation coefficient
	SPB-5	NB-20M				
Tricyclene	918	1010	0-0.4	0.13	0.13	1.06
α -Thujene	923	1017	0.1-0.8	0.34	0.21	0.61
α -Pinene	930	1015	0.7-4.1	2.34	0.99	0.42
α -Fenchene	936	1064	0-2.6	0.19	0.60	3.08
Camphene	944	1055	0.1-2.2	0.72	0.65	0.91
Sabinene	970	1112	tr.-11.7	3.81	3.64	0.95
β-Pinene	972	1095	0-20.3	8.41	8.07	0.96
Myrcene	990	1155	0-0.9	0.39	0.27	0.69
1,4-Cineole*	1000	1180	0-2.3	0.48	0.73	1.53
α -Phellandrene	1003	1164	0-2.1	0.31	0.58	1.86
α -Terpinene	1015	1169	0-1.5	0.64	0.34	0.53
p-Cymene	1020	1264	0.2-5.6	1.41	1.35	0.96
Limonene	1024	1194	0-1.0	0.39	0.32	0.81
1,8-Cineole	1026	1202	0.8-20.3	8.52	5.20	0.61
(Z)- β -Ocimene	1034	1220	0-0.4	0.12	0.12	1.00
(E)- β -Ocimene	1044	1240	0-0.7	0.17	0.20	1.15
γ -Terpinene	1055	1236	0-2.2	0.72	0.72	1.00
Artemisia ketone	1058	1344	0-12.6	3.22	3.88	1.21
<i>cis</i> -Linalool oxide	1070		0-0.6	0.04	0.14	3.29
<i>trans</i> -Linalool oxide	1082		0-0.9	0.05	0.21	4.36
Artemisia alcohol*	1086		0-2.3	0.50	0.64	1.29
Terpinolene	1086	1270	0-1.4	0.20	0.33	1.63
Linalool	1100	1550	tr.-9.5	1.31	2.51	1.91
α -Thujone	1102	1418	0-26.6	2.26	6.33	2.80
β -Thujone	1112	1435	0-11.0	1.61	2.97	1.84
(E)-p-Mentha-2,8-dien-1-ol	1120		0-1.8	0.10	0.41	4.12
Camphor	1138	1504	0.1-24.5	6.18	8.84	1.43
<i>cis</i> -Sabinol*	1142	1621	0-0.7	0.08	0.17	2.21
<i>cis</i> -Verbenol*	1149	1700	0-2.2	0.31	0.56	1.81
Citronellal	1151	1480	0-0.7	0.12	0.21	1.73
<i>trans</i> -Verbenol	1158	1705	0-0.8	0.24	0.21	0.87
Borneol	1160	1700	0-9.2	1.93	2.83	1.46
Terpinen-4-ol	1172	1600	0.2-4.0	1.06	1.13	1.07
α -Terpineol	1188	1700	0-1.1	0.54	0.28	0.52
Myrtenal	1193	1632	0-0.2	0.04	0.07	1.77
Myrtenol	1196	1796	0-0.6	0.05	0.14	2.55
Decanal	1200	1490	0-1.5	0.16	0.36	2.30
(E)-Carveol	1221	1845	0-0.6	0.05	0.15	3.17
Nerol	1226	1806	0-0.9	0.15	0.24	1.62
Fenchyl acetate*	1235	1515	0-9.8	1.17	2.46	2.10
Neral	1235	1645				
Citronellol	1238	1800	0-2.2	0.41	0.65	1.60
Carvone	1240	1735				
Piperitone*	1250	1730	0-3.3	0.23	0.75	3.22
Geraniol	1254	1850	0-1.1	0.11	0.27	2.58
(Z)-Chrysantenyl acetate	1262	1805	0-0.8	0.11	0.23	2.09
Geranial	1268	1730	0-0.5	0.07	0.14	2.08
Perillaldehyde	1274		0-0.1	0.01	0.03	3.00
<i>trans</i> -Anethole	1283	1820	0-7.8	1.21	2.01	1.66
Bornyl acetate	1285	1575				
(E)-Sabinyl acetate	1289	1669	0-1.2	0.41	0.40	0.98
(Z)-Sabinyl acetate	1292		0-3.4	0.79	1.24	1.57
Thymol	1292	2193				
Verbenyl acetate	1300		0-1.2	0.15	0.28	1.89
α -Terpinyl acetate	1349	1693	0-2.1	0.29	0.54	1.90
α -Copaene	1374	1473	0-0.6	0.19	0.19	0.98
α -Cubebene	1378	1540				

Tabela 5 – Continuação

Compound	RI		Range (%)	Mean (%) <i>n</i> = 19	SD	Variation coefficient
	SPB-5	NB-20M				
Geranyl acetate	1382	1754	0–0.8	0.19	0.21	1.08
β -Bourbonene	1388	1500	0–0.4	0.06	0.11	1.69
β -Elemene	1392	1600	0–0.6	0.14	0.16	1.20
Isocaryophyllene	1402	1596	0–0.6	0.14	0.18	1.27
(E)-β-Caryophyllene	1413	1581	0–12.5	5.11	4.24	0.83
α -Humulene	1450	1650	0–2.8	0.68	0.76	1.12
(E)- β -Farnesene*	1453	1674	0–1.3	0.31	0.38	1.24
Alloaromadendrene	1458	1630	0.1–1.3	0.28	0.39	1.40
Bicyclosesqui-phellandrene	1465		0–0.3	0.04	0.09	2.14
γ -Muuroleone	1470	1685	0–6.3	0.72	1.62	2.24
Germacrene D	1474	1688	0–6.0	2.83	2.10	0.74
β -Ionone*	1482		0–0.4	0.04	0.11	2.54
α -Muuroleone	1495	1720	0–1.1	0.40	0.40	1.00
α -Farnesene	1498	1740	0–0.4	0.08	0.24	3.06
Bicyclogermacrene	1500	1712	0–4.8	0.57	1.11	1.94
β -Bisabolene	1506	1739	0–1.6	0.33	0.38	1.16
γ -Cadinene	1512	1742	0–2.1	0.44	0.54	1.24
α -Bisabolene*	1516		0–4.1	0.28	0.96	3.44
δ -Cadinene	1520	1744	0–2.9	0.85	0.69	0.81
Cadina-1,4-diene*	1530		0–1.7	0.16	0.41	2.60
(Z)-Nerolidol	1535	2004	0–1.2	0.15	0.32	2.17
Selina-3,7(11)-diene*	1543		0–1.3	0.08	0.30	3.79
Hedycaryol*	1550	2080	0–0.8	0.05	0.18	3.87
Germacrene B	1562	1830	0–1.0	0.12	0.25	2.14
(E)-Nerolidol	1565	2040	0–5.2	0.81	1.53	1.90
Spathylenol	1572	2118	0–2.5	0.56	0.67	1.20
Caryophyllene oxide	1574	1974	0.2–5.2	1.80	1.43	0.79
Caryphyllenol*	1590		0–1.9	0.36	0.47	1.30
Viridiflorol	1598	2080	0–1.0	0.35	0.28	0.79
Humulene epoxide	1605	2010	0–1.4	0.31	0.40	1.32
Ledol	1600	2100	0–1.7	0.24	0.50	2.07
γ -Eudesmol	1628	2170	0–4.9	0.54	1.19	2.18
δ -Cadinol	1635	2180	0–6.4	0.38	1.46	3.84
β -Bisabolol	1643	2154	0–21.6	1.60	5.00	3.12
T-Cadinol	1649	2160				
T-Muurolol	1652	2180	0–1.3	0.09	0.30	3.18
β -Eudesmol	1655	2250	0–2.3	0.25	0.58	2.36
α -Cadinol	1663	2220	0–4.8	0.38	1.10	2.89
α -Bisabolol	1683	2193	0–5.1	0.61	1.36	2.21
Farnesol*	1690		0–2.0	0.19	0.47	2.54
(Z,E)-Farnesol	1698		0–1.2	0.34	0.35	1.02
Chamazulene	1728	2380	0–42.0	14.86	15.18	1.02
Myristic acid	1774		0–0.2	0.02	0.06	2.78
Pentadecanoic acid	1848		0–5.4	0.93	1.38	1.48
Hexadecan-1-ol	1875		0–1.7	0.19	0.49	2.65
Palmitic acid	1950	2930	0–1.5	0.35	0.43	1.24

As plantas tetraplóides têm, normalmente, na sua composição, maior quantidade de camazuleno, β -pineno e cariofileno; estes constituintes estão quantificados (18,3 – 42%) nas amostras da Estónia, Hungria, Grécia, Moldávia, Letónia e Alemanha (Tabelas 4 e 5)

As seis amostras correspondentes à França, Bélgica, Ucrânia, Arménia, Espanha e Itália são ricas em cânfora, 1,8 – cineol, borneol, cetona artemisia e linalol com uma

pequena percentagem de camazuleno (0 – 0,8%) e são plantas hexaplóides (Tabelas 4 e 5).

A composição dos componentes do óleo essencial das várias amostras apresenta diferenças significativas e esse facto verifica-se nos valores dos coeficientes de variação na Tabela 4.

Segundo a Farmacopeia Europeia a composição do óleo essencial é rico em camazuleno, β -pineno, sabineno, 1,8 – cineol e β -cariofileno e todas as amostras do óleo essencial da Estônia analisadas obedecem a estes parâmetros. A monografia da Farmacopeia Portuguesa estabelece que, a planta (fármaco seco) deve conter no mínimo: 2mL/Kg de óleo essencial e 0.02% de proazulenos, expressos em camazuleno. (Farmacopeia portuguesa 9.5, 2008)

2.2 – Alcaloides

Os alcaloides são compostos derivados das aminas obtidos pela substituição de um ou mais hidrogénios da amónia.

Em 1846, Zanon foi o primeiro a isolar um alcaloide no milefólio (aquileína) e Miller e Chow (1954) caracterizaram-no como um agente hemostático. (Chandler R, 1982)

Na tabela 6 estão os alcaloides e as bases do milefólio.

Tabela 6- Alcaloides da Achillea millefolium L. Fonte: (Chandler R, 1982)

Aquileína
Betaína
Betonicina
Colina
Trigonelina
Moscatina

2.3 – Flavonoides

Na *Achillea millefolium* L., a atividade antiespasmódica tem sido atribuída à presença de flavonoides, isto porque Hoerhammer isolou os flavonoides da planta e demonstrou essa atividade farmacológica (Chandler R, 1982). Na tabela 7 estão apresentados os flavonoides presentes no milefólio.

Tabela 7- Flavonoides da *Achillea millefolium* L. Fonte: (Chandler R, 1982)

Apigenina
Artemetina
Luteolina
Quercetina

2.4 – Lactonas sesquiterpénicas

As lactonas sesquiterpénicas tem sido ativamente estudadas devido à sua estrutura singular, por serem precursores de azulenos e terem atividades antimicrobianas, citotóxicas e anticancerígenas. Contudo, estudos mais recentes têm demonstrado que algumas lactonas sesquiterpénicas presentes na planta têm outras atividades farmacológicas (Chandler R, 1982).

As lactonas sesquiterpénicas do milefólio estão na tabela 8.

Tabela 5 - Lactonas sesquiterpénicas na *Achillea millefolium* L. Fonte: (Chandler R, 1982)

Aquilicina
Aquilina
α-peroxiachifólida
Leucodina
Milefina
Milefoide
Proazulenos

3 – Ação Farmacológica

O óleo essencial e o extrato da *Achillea millefolium* L. têm sido ao longo dos anos muito estudado devido às suas extensas atividades em diversas patologias e sintomatologias. Essa atividade deve-se a uma grande quantidade de compostos bioativos presentes nas partes aéreas da planta.

Dados não clínicos avaliaram, *in vitro*, atividades anti-inflamatória, antioxidante, antiespasmódica, antimicrobiana. *In vivo* foram investigadas as atividades analgésica, gastro protetora, hepatoprotetora e cardíaca. (EMA, 2017)

3.1 – Atividade antimicrobiana

Ao longo dos anos, o óleo essencial do milefólio tem sido estudado pelas suas inúmeras propriedades e amplo espectro de ação como antimicrobiana.

Em 1997 foi analisado um composto significativo do óleo, o linalol, que demonstrou inibir dezassete tipos de bactérias e dez fungos. (Pattnaik S, 1997)

Num estudo mais recente foi analisada *in vitro*, no teste disco-difusão em ágar, a eficácia do extrato alcoólico da *Achillea milefolium* L. em comparação com outros antibióticos derivados da penicilina. O estudo dos microrganismos foi dividida em duas categorias:

- ✓ Controlo - composto por *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis* e *Escherichia coli*;
- ✓ Microrganismos isolados clinicamente - *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* e *Proteus mirabilis*;
- ✓ Fungos - *Aspergillus niger* e *Candida albicans*)

O tipo de sensibilidade ao extrato depende da dimensão do halo. Os microrganismos foram considerados resistentes quando o diâmetro da zona de inibição foi inferior a 10mm.

Com base nos resultados na tabela 6 o *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais sensível ao extrato alcoólico do milefólio enquanto a *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *Aspergillus niger* foram resistentes

Tabela 6- Atividade anti microbial do extrato alcoólico da *Achillea millefolium* L. nos microrganismos patogénicos no método disco-difusão em ágar. Fonte: (Tajik H, 2008)

Microorganisms	Plant specie	<i>A. millefolium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>		20.00±0.12
<i>Sterptococos. pneumoniae</i>		18.12±0.42
<i>Enterobacter aerogenes</i>		11.02±0.40
<i>Escherichia coli</i>		12.20±0.24
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		8.00±0.14
<i>Proteus mirabilis</i>		8.02±0.02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		8.00±0.42
<i>Candida albicans</i>		60.0±0.04
<i>Aspergillus niger</i>		60.0±0.02

Na tabela 7 a atividade antibacteriana da *A. millefolium* L. foi menor em relação à Ampicilina mas muito semelhante aos outros derivados da penicilina

Tabela 7 - Atividade antimicrobiana do extrato da *Achillea millefolium* L. nos microrganismos controlo no método disco-difusão em ágar. Fonte (Tajik H, 2008)

Plant specie	<i>A. millefolium</i>	The DD of antibiotics				
		Penicillin	Ampicillin	Amoxicillin	Cloxacillin	Carbenicillin
Microorganisms	DD*					
<i>Staphylococcus aureus</i>	20.04±0.22	24.37±0.12	27.05±0.19	25.24±0.09	27.78±0.14	0.00
<i>Styphimorium</i>	17.24±0.12	9.46±0.56	17.35±0.42	14.79±0.5	0.00	17.11±0.11
<i>Escherichia coli</i>	12.02±0.42	10.53±0.22	11.51±0.19	10.95±0.13	0.00	11.81±0.11

Os resultados observados demonstraram sensibilidade de quase todas as bactérias, no entanto, as gram-positivas foram mais suscetíveis ao extrato alcoólico da *Achillea millefolium* L. do que as gram-negativas.

O estudo (Candan F, 2003) demonstrou através da identificação do óleo essencial por cromatografia gasosa acoplada ao espectrómetro de massa, que a atividade antimicrobiana se deveu a vários compostos, em maiores percentagens, às lactonas sesquiterpénicas (proazulenos), terpenos e, em menor percentagens a cânfora, o eucaliptol e o borneol.

Mais recentemente, outros autores concluíram que a composição química do óleo essencial é de extrema importância, visto influenciar a percentagem dos compostos que demonstraram atividade antimicrobiana. (Issabeagloo E, 2012) (Stojanovic, Radulovic, & Hashimoto, 2005)

3.2 – Atividade anti – hipertensora

As doenças cardiovasculares são dependentes de um conjunto de fatores de risco que são consideradas a principal causa de mortalidade em Portugal. (Coração Saudável, 2017). A hipertensão é um desses fatores, assim, o seu controlo é muito importante. É uma patologia que se caracteriza por pressão arterial persistentemente elevada devido à sístole (contração ventricular), da diástole (relaxamento ventricular) ou ambas. A sua fisiopatologia contempla como um dos principais mecanismos, o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) que tem como função regular a pressão arterial e a homeostase eletrolítica. Neste sistema vai ocorrer uma cascata de reações. Primariamente, a renina é libertada pelas células justaglomerulares localizadas no rim e vai hidrolisar o angiotensinogénio produzindo a angiotensina I. Este decapeptídeo vai sofrer ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou de outras proteases (ex: quimase) e origina a angiotensina II. Esta vai ligar e ativar-se a recetores específicos (AT1 e AT2) que vão promover a vasoconstrição e estimular a libertação da aldosterona no córtex da glândula adrenal, que por sua vez, promove a secreção de K^+ e consequentemente a reabsorção de Na^+ . (Anderson, 2010)

Um dos principais mecanismos no controlo da hipertensão arterial é a inibição da enzima conversora da angiotensina (IECA) no sistema renina-angiotensina. (Neal B, 2000)

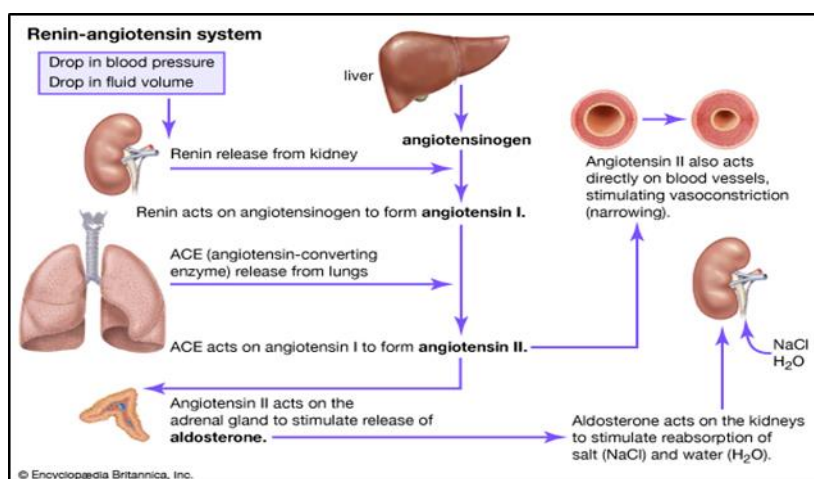


Ilustração 7- Sistema Renina – Angiotensina. Fonte: (Britannica, 2016)

Um estudo (Souza P G. A., 2011) feito com extratos (hidroetanólico e diclorometano) obtidos das partes aéreas da *Achillea millefolium L.* por hidrodestilação demonstraram

resultados anti hipertensores benéficos. As administrações orais com os dois extratos (hidroetanólico e diclorometano), em ratos Wistar, reduziram a pressão arterial. Os extratos de diclorometano continham elevados níveis de artemetina e esta foi isolada e administrada em ratos Wistar por via oral (1,5mg/kg) e intravenosa (0,5 – 1.5 mg/kg). A artemetina (flavonoide), ao ser administrada por via intravenosa reduziu a resposta hipertensiva à angiotensina I, para além disso, aumentou a duração média da bradicinina. O efeito hipotensor foi atribuído à inibição da enzima conversora da Angiotensina (IECA). (Souza P T. E., 2010)

Apesar do estudo não ter sido feito em humanos a administração deste flavonoide nos animais indicou uma toxicidade muito baixa.

3.3 – Atividade anti-inflamatória

A inflamação é um mecanismo protetor contra os agentes agressores (físicos e/ou biológicos) com o objetivo de restabelecer a homeostasia (Marques L, 2011). Existem dois tipos de inflamação, a aguda e a crónica. Na inflamação aguda a resposta tem um início imediato mas de curta duração, ocorre vasodilatação (rubor e calor), aumenta a permeabilidade vascular (edema) e ocorre migração dos leucócitos. Quando a inflamação continua durante semanas ou meses é caracterizada por inflamação crónica. Os monócitos circulantes são chamados para a área de inflamação e vão aderir ao endotélio vascular e ao passarem para o tecido vão originar os macrófagos teciduais que são ativados. Com a presença das células T ativadas vai haver produção de citocinas como o interferão gama (IFN- γ). Esta ativação causa lesão tecidual porque vai haver uma produção de metabolitos tóxicos como o ácido araquidónico e o óxido nítrico. (Kumar S, 2013)

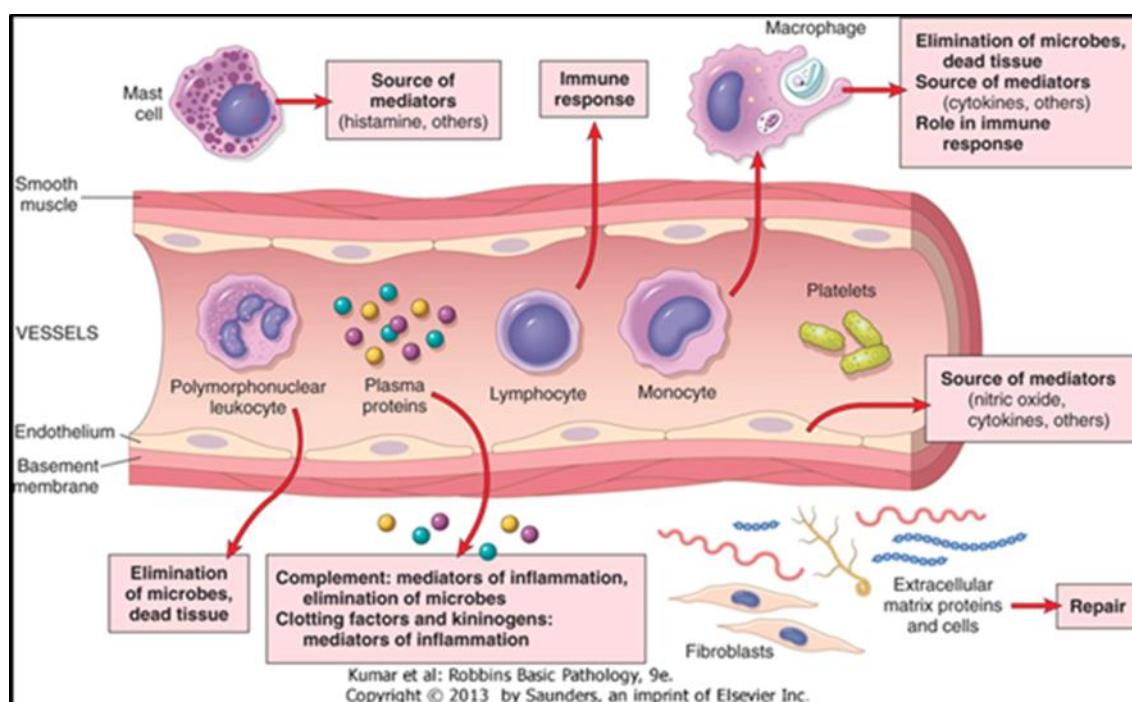


Ilustração 8- Resposta fisiológica na inflamação. Fonte: (Resumo Escolar, 2016)

Vários estudos referem que a *Achillea millefolium* L. consegue reduzir a inflamação até 35% (Chandler R, 1982) , apontando como um dos componentes responsáveis por esta atividade o azuleno. (Marques L, 2011)

Para comprovar a sua atividade anti-inflamatória foi feito um estudo *in vivo* com o extrato aquoso do milefólio em diferentes doses e com óxido de zinco na pele de ratos

Wistar. Após uma avaliação de 28 dias as feridas que foram tratadas com o extrato apresentaram melhorias significativas comparativamente às do óxido de zinco. Os constituintes responsáveis por esta atividade foram identificados como sendo os monoterpenos como o α -pineno, o β -pineno, o 1,8-cineol, a cânfora e o borneol e sesquiterpenos visto, lhes ser atribuída atividade inibitória do ácido araquidónico. (Rezaic A, 2012) (Zeinivand J, 2013)

No mesmo ano outro estudo (Chou S, 2013) avaliou a atividade do extrato do milefólio na inibição da produção do óxido nítrico na inflamação. A avaliação dos efeitos do extrato do óleo essencial nos macrófagos LPS – stimulated RAW 264.7 estão representadas na Ilustração 9.

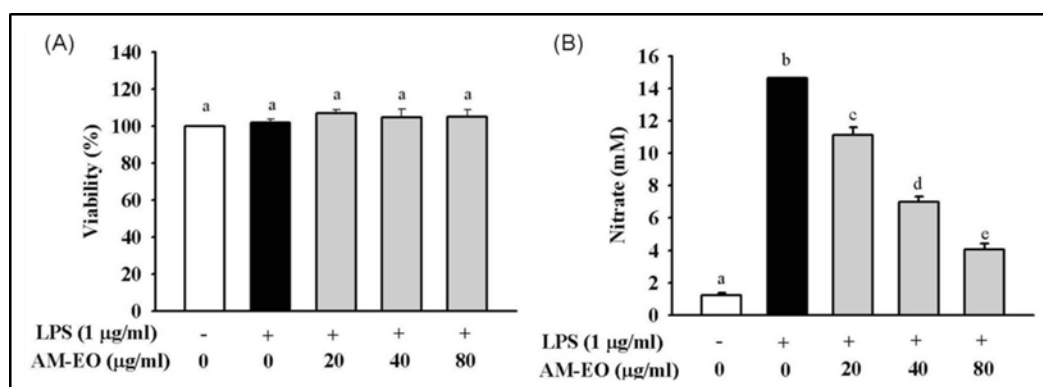


Ilustração 9 - O efeito da *Achillea millefolium* L. (AM-EO) sobre a (A) viabilidade celular e a (B) produção de óxido nítrico (NO) em lipopolissacarídeos (LPS) que induziram macrófagos RAW 264.7. Cada valor representa a média \pm DP (N=3). Fonte: (Chou S, 2013)

Os macrófagos LPS- stimulated RAW 264.7 produzem óxido nítrico. Como, referido anteriormente, o óxido nítrico é uma molécula tóxica libertada durante a inflamação pelas células imunológicas inatas. O extrato da *Achillea millefolium* L. diminui a produção de óxido nítrico, numa concentração de 80 µg/mL o extrato reduz aproximadamente 35% da concentração de óxido nítrico produzida.

Normalmente a resposta inflamatória dos macrófagos pode ser perigosa para as células vizinhas devido ao excesso de produção de metabolitos tóxicos, assim foi feita uma avaliação do extrato nessas células e comprovou protegê-las dos danos inflamatórios. (Chou S, 2013)

3.4 – Atividade antidiarreica e gastro protetora

Os distúrbios gastrointestinais são bastante comuns e afetam a população em geral.

A diarreia ocorre quando a absorção de água e eletrólitos está comprometida e pode estar associada a uma patologia ou a algum agente infeccioso como um vírus, bactéria ou protozoário. Na *Achillea millefolium L.*, a presença de taninos em pequenas doses, impermeabilizam a mucosa do intestino, evitando que os agentes nocivos penetrem nesta mucosa e conseqüentemente evitar as diarreias. Esta atividade juntamente com a atividade antimicrobiana potenciam o efeito antidiarreico. (Paduch R, 2008)

Outros distúrbios gastrointestinais, muito frequentes, são as cólicas e espasmos. Recentemente, foi feito um estudo no íleo isolado do rato como o objetivo de estudar os efeitos antiespasmódicos do extrato alcoólico da flor do milefólio. De acordo com os resultados obtidos observou-se uma diminuição da concentração de cloreto de potássio (KCl) e uma redução significativa, de forma reversível, das contrações induzidas pela Acetilcolina (Ach) no íleo. (Moradi M, 2013) A Ach é um mediador químico que se pode ligar a recetores nicotínicos e/ou muscarínicos. Ao ligar-se aos recetores colinérgicos muscarínicos vai permitir a entrada de cálcio extracelular para o retículo sarcoplasmático através dos canais de cálcio. O aumento da concentração de cálcio intracelular vai ativar também os recetores muscarínicos M3 que estimulam a concentração do músculo liso levando ao aumento da motilidade gástrica e da secreção de ácido clorídrico (HCl). No estudo realizado o extrato da planta atua como bloqueador dos canais de cálcio o que vai diminuir o influxo de cálcio intracelular diminuindo, conseqüentemente, as contrações. (Ventura A, 2010).

Os compostos responsáveis por esta atividade são dois flavonoides, a apigenina e a quercetina. Como o efeito da apigenina está comprovado no aipo por relaxar o músculo do endotélio da aorta (Gharib N, 2007) é possível observar efeito antiespasmódico no íleo devido à sua presença no extrato do milefólio. A quercetina é outro flavonoide que tem propriedades comprovadas na diminuição da pressão arterial e neste estudo observou-se uma diminuição das contrações. (Koushyar H, 2013)

Para demonstrar o seu efeito gastro protetor foi feito um estudo em ratos Wistar onde foram administrados, oralmente, os extratos alcoólicos de 30/100/300 mg/kg que

inibiram as lesões gástricas 35, 56 e 81% respetivamente. O tratamento oral com o extrato (1 e 10 mg/kg) reduz o ácido acético em 43 a 65% e promove a regeneração da mucosa gástrica significativamente. (Bittencourt F, 2010)

4 – Toxicidade e contraindicações

A *Achillea millefolium* L. tem uma toxicidade muito baixa. Pode originar dermatite de contato e algumas alergias, em indivíduos mais sensíveis, devido à lactona sesquiterpénica, a α -peroxiachifólida, existente na família das Asteráceas contudo está presente em muitas formulações de cosmética. (Paulsen, 2012) (Hausen B, 1991)

O uso tradicional da planta é abortivo, emenagogo, contraceptivo e estimulante das contrações uterinas, assim está contraído na lactação e gravidez. No óleo essencial está presente uma pequena percentagem de tujona, uma cetona monoterpénica que tem atividade abortiva. (EMA, 2017). A administração oral do extrato do milefólio apresentou nos ratos de ratos fêmeas, durante os vários períodos de gestação, malformações internas, externas e esqueléticas. (Lakshmi T, 2011) Outro estudo feito com as mesmas condições demonstrou que diminuiu o peso fetal e aumentou o peso da placenta. (Lakshmi T, 2011).

Não é recomendado o seu uso em crianças com idades inferiores a doze anos.

5 - Posologia

Na Farmacopeia Portuguesa a dose média diária é de 4,5g da planta.

Na infusão são utilizadas as partes aéreas do milefólio e a quantidade recomendada é de 2 a 4 g em 250 mL, 3 a 4 vezes por dia entre as refeições. É utilizada como estimulante digestivo (anorexia), contudo também pode ser aplicada topicamente para pequenas escoriações preparando da mesma forma que a infusão. (EMA, 2017)

A tintura do milefólio é útil para desordens do trato urinário e problemas menstruais. A sua diluição é sempre de 1:5 variando a percentagem do solvente do extrato que pode ser etanol a 45% (V/V) ou 31.5% (V/V). Para a tintura 1:5 com etanol a 45% (V/V), a posologia é de 2 a 4 mL, 3 vezes por dia, enquanto o etanol a 31,5% (V/V) são recomendadas 4,3 mL, 4 vezes por dia. Apesar de estar no mercado há trinta anos

na Dinamarca e Hungria em Portugal não é autorizada a sua comercialização. (EMA, 2017)

O extrato seco (5:1) é recomendado 3 comprimidos (≈ 600 mg), 3 a 4 vezes por dia para perdas de apetite, problemas digestivos e também espasmódicos. (Proença A R. O., 2006)

O óleo essencial é utilizado topicamente como óleo de massagem nas zonas do corpo afetadas. Dilui-se 5 a 10 gotas do óleo essencial do milefólio em 25 ml de óleo St. John's Wort (óleo búlgaro que serve como veículo) (Floracopeia, 2017). Contudo para uma massagem no peito devido a constipações ou tosses, dilui-se 20 gotas de óleo de amêndoas doces e adiciona-se óleo de menta, ou de eucalipto, ou de hissopo ou de tomilho. (EMA, 2017)

6 – Conclusão

As plantas aromáticas tem uma grande relevância no combate de sintomas e patologias ao longo dos tempos. A sua composição tem grande interesse não só a nível de uso tradicional mas também em novas formulações.

A *Achillea millefolium* L. é uma planta da família das Asteraceae que é originária do hemisfério norte mas, atualmente, existe por todo o mundo.

Neste estudo monográfico foi feita uma revisão das atividades do milefólio. As indicações para o uso tradicional da planta incluem: problemas digestivos, distúrbios na regularidade da menstruação, febre e feridas. Confirmando esses mesmos usos tradicionais, a Comissão Europeia valida o seu uso interno para anorexia e distúrbios gastrointestinais como o catarro gástrico, espasmos e desconforto; externamente é utilizado como massagem ou em compressas contra inflamação cutânea, cicatrização lenta de feridas, infeções bacterianas ou fúngicas. Nas últimas décadas, os seus estudos farmacológicos tornaram-se intensivos, embora as investigações clínicas humanas ainda sejam atípicas.

A composição dos constituintes do milefólio influencia a sua extensa atividade farmacológica, contudo esta, está dependente de vários fatores como, a geografia, estação do ano, parte da planta e o número de cromossomas.

O milefólio tem uma grande atividade antimicrobiana. Testes *in vitro* confirmam que se deve à presença de linalol, cânfora, eucaliptol e borneol e proazulenos. As bactérias gram-positivas são mais suscetíveis ao seu extrato. Também tem uma atividade antibacteriana muito equivalente aos derivados da penicilina.

A artemetina é um flavonoide que demonstrou um efeito hipotensivo por diminuição da concentração da angiotensina II, sugerindo que está ligado à inibição da enzima conversora da angiotensina. Apesar do estudo não ter sido feito em humanos, a administração deste flavonoide nos animais indicou uma toxicidade muito baixa e o seu mecanismo muito semelhante ao captopril

Os constituintes monoterpenos e sesquiterpenos são os responsáveis pela atividade anti-inflamatória no milefólio por acelerarem numa ferida, a sua cicatrização, em comparação com o óxido de zinco. Na resposta anti-inflamatória vai ocorrer não só

a inibição da produção de óxido nítrico como também a proteção das células vizinhas ao metabolito tóxico.

Os taninos presentes vão prevenir diarreias e a apigenina e quercetina previnem efeitos espasmódicos no íleo.

A *Achillea millefolium* L. pode também ser utilizada também como repelente de insetos, contudo um dos efeitos adversos é a dermatite de contato que, pode ser associada as lactonas sesquiterpénicas. Está contraindicada na gravidez, lactação e crianças com idades inferiores a 12 anos.

A diversidade e complexidade dos compostos eficazes do milefólio explica o amplo espectro da sua atividade. De acordo com esta monografia, os efeitos farmacológicos são, principalmente, devidos ao óleo essencial, alcaloides e flavonoides, mas os seus efeitos podem variar consoante os valores da sua composição química. Assim, apesar de vários estudos realizados, a comparação e a avaliação dos resultados, nos métodos e ensaios, já realizados, ainda se torna complexa. É necessário utilizar material vegetal extremamente bem definido com métodos padronizados e análises químicas.

7 – Bibliografia

- Obtido de Pinterest: <https://pt.pinterest.com/explore/achillea-millefolium/> (05 de 12 de 2016).
- Obtido de Naturespot: <http://www.naturespot.org.uk/species/yarrow> (05 de 12 de 2016).
- Obtido de ipe csic: <http://herbario.ipe.csic.es/es/listado-imagenes.php?galeria=3> (05 de 12 de 2016).
- Obtido de Floracopeia: <http://www.floracopeia.com/Essential-Oils/essential-oils-sub/organic-st-johns-wort-oil.html> (24 de 06 de 2017).
- Anderson M (2010). Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e Homeostase Cardiovascular. *Unopar*, 51 - 55.
- Benedek B, K. B. (2007). Achillea millefolium L. s.l. revisited: Recent findings confirm the traditional use. *Wien Med Wochenschr*, 312-314.
- Bittencourt F, Allemand A, et al (2010). Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of Achillea millefolium L: Involvement of the antioxidant system. *Journal of Ethnopharmacology*, 85-92.
- Bizzo H, Hovell A (2009). Óleos essenciais no Brasil: Aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova*, 588-594.
- Britannica E *Renin-angiotensin system*. Obtido de Britannica: <http://www.britannica.com/science/renin-angiotensin-system> (05 de Dezembro de 2016)
- Candan F, et al (2003). Antioxidant and microbial activity of essential oil and methanol extracts of Achillea millefolium subsp. millefolium afa (Asteracea). *Journal Ethnopharmacol*, 215-220.
- Chandler R, Hooper N (1982). Ethnobotany and phytochemistry of yarrow Achillea millefolium, compositae. *The New York Botanical Garden*, 203-223.

Chiaradia M, Collins C, Jardim I (2008). O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos. *Quimica Nova*, 623-636.

Chou S, et al (2013). Achillea Millefolium L. essential oil innibits Ips-induced oxidative stress and nitric oxide production in RAW 264.7 Macrophages. *Journal of Molecular Sciences*, 12978-12993.

Coração Saudável. Obtido de *Coração Saudável*: <http://coracaosaudavel.web.ua.pt/index.php/dados-estatisticos> (15 de Março de 2017).

Drum, R. Obtido de <http://www.ryandrum.com/threeherbs2.htm> (15 de Outubro de 2016).

EMA. *Community herbal monographon Achillea millefolium L*. Obtido de European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/09/WC500115468.pdf (17 de Junho de 2017).

Farmacopeia portuguesa 9.5. (2008). Infarmed.

Figueiredo A, et al (1992). Composition of the essential oils from leaves and flowers of Achillea millefolium L. ssp millefolium. *Flavour and fragrance journal*, 219-222.

Figueiredo C, et al (1992). Composition of the essential oils from two populations of Achillea millefolium L. ssp. millefolium. *Journal of chromatoraphic science*, Vol. 30.

Gharib N,et al (2007). Investigating the spasmolytic activity of celery (Apium graveolens) leaf hydroalcoholicextract on rat's ileum. *J kashan school med sci*, 1-7.

Hausen B, et al (1991). alpha-Peroxyachifolid and other new sensitizing sesquiterpene lactones from yarrow (Achillea millefolium L., Compositae). *Contact dermatitis*, 274-280.

- Issabeagloo E, et al (2012). Antimicrobial effects of yarrow (*Achillea millefolium*) essential oils against *Staphylococcus* species. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 2895-2899.
- Judzentiene A, Mockute D (2010). Essential oil composition of two yarrow taxonomic forms. *Central european journal of biology*, 346-352.
- Koushyar H, et al (2013). The effect of hydroethanol extract of *Achillea Millefolium* on B-adrenoceptors of Guinea Pig Tracheal Smooth Muscle. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 400-404.
- Kumar S, et al (2013). Anti-Inflammatory Activity of Herbal Plants: A Review. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and chemistry*, 272-274.
- Lakshmi T, et al (2011). Yarrow (*Achillea millefolium* Linn.) A Herbal Medicinal plant with broad therapeutic use - a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 136-141.
- Latourrette A, P. O. (1980). *Técnicas e operações unitárias em química laboratorial*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Lopes T, et al. Obtido de ebah:
<http://www.ebah.com.br/content/ABAAABbuoAH/cromatografia-industria-alimentos> (05 de 12 de 2016).
- Lourenço, J. (2007). Destilação industrial de óleos essenciais. *Departamento de Indústrias Químicas*, 80-95.
- Marques L, et al (2011). Atividade anti-inflamatória do óleo essencial de mil-folhas (*Achillea Millefolium*). *Encontro Nacional de Produção Científica*. Brasil: Cesumar.
- Moradi M, et al (2013). Antispasmodic effects of Yarrow (*Achillea Millefolium* L.) Extract in the isolated ileum of rat. 499-503.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. (2000). Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *The lancet*, 1955 - 1964.

- Nemeth, E. (2005). Essential oil composition of species in the genus *Achillea*. *J. essent. oil res.*, 501-512.
- Orav A, et al (2006). Phytochemical analysis of the essential oil of *Achillea millefolium* L. from various european countries. *Natural product research*, 1082-1088.
- Paduch R, et al (2008). Essential oil composition and in vitro biological activity of *Achillea Millefolium* L. extracts. *Journal of pre-clinical research*, 049-058.
- Pattnaik S, et al (1997). Antibacterial and antifungal activity of ten essential oils in vitro. *Microbios*, 39-46.
- Paulsen E, (2012). Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact dermatitis*, 189-198.
- Pereira A, et al (2000). Estado da arte da cromatografia gasosa de alta resolução e alta temperatura. *Quimica nova*.
- Proença A, Rodrigues O (2006). *Plantas Medicinais de Farmacopeia Portuguesa - Constituintes, Controlo, Farmacologia e Utilização*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Proença A, et al (2006). *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Resumo Escolar*. Obtido de Resumo Escolar:
<https://www.resumoescolar.com.br/biologia/inflamacao/> (15 de Novembro de 2016).
- Rezaic A, et al (2012). Geometric and Histopathologic Assesment of Yarrow Extracts (*Achillea Millefolium* and on Healing of Experimental Skin Wounds and its Comparison with Zinc Oxide on Rats). *Journal of biological sciences*, 90-95.
- Sciences, *Vascular Plants of the Gila Wilderness*. Obtido de wnmu.edu:
http://wnmu.edu/academic/nspages/gilaflora/achillea_millefolium.html (05 de 12 de 2015).
- Siani A, et al (2000). Óleo essenciais: potencial anti-inflamatório. *Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento*, 38-43.

- Souza P, et al (2011). Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) in rats. *Phytomedicine*, 819-825.
- Souza P, et al (2010). Artemetina, um flavonóide como possível efeito hipotensor. *10º Simpósio Brasil-Japão*.
- Stojanovic G, Radulovic N, Hashimoto T (2005). in vitro antimicrobial activity of extracts of four achillea species: the composition of *Achillea clavennae* L. (Asteraceae). *Journal of ethnopharmacology*, 185-190.
- Tajik H, et al (2008). In vitro assessment of antimicrobial efficacy of alcoholic extract of *Achillea millefolium* in comparison with penicillin derivatives. *Journal of animal and veterinary advances*, 508-511.
- Ventura A, A. P. (2010). Sistema colinérgico: revistando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Revista de psiquiatria clínica*, 74-80.
- Zeinivand J, Y. N. (2013). Essential oil composition of *Achillea Millefolium* growing in darrehshahr township. *Iranian chemical communication*, 25-34.