

Alfa-Bisabolol: uma revisão de propriedades bioativas antiflogísticas

Alpha-Bisabolol: a review of bioactive properties antiphlogistic

Alfa-Bisabolol: una revisión de las propiedades bioactivas antiflogístico

Recebido: 15/09/2021 | Revisado: 22/09/2021 | Aceito: 25/09/2021 | Publicado: 26/09/2021

Valéria do Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6503-5269>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E mail: doamaralavaleria@gmail.com

Gabriel Farnando Esteves Cardia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3781-7498>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E mail: g_cardia@hotmail.com

Edvalkia Magna Teobaldo da Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-9849>
State University of Maringá, Brazil
E-mail: pg401988@uem.br

Carla Indianara Bonetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2699-5849>
Universidade Estadual de Maringá
E-mail: carlaabonetti@gmail.com

Roberto Kenji Nakamura Cuman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-887X>
State University of Maringá, Brazil
E-mail: rkncuman@uem.br

Resumo

O presente trabalho objetivou identificar e sistematizar obras científicas que atribuem ao alfa-bisabolol (BISA) atividades antiflogísticas. Trata-se de uma revisão bibliográfica, cuja seleção dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e Science Direct. Para fins de coleta de dados foi utilizado as diretrizes PRISMA e o método de Bardin. A estratégia de pesquisa identificou 257 artigos que após triagem foram elegíveis para a revisão 37. Os critérios de inclusão definidos foram: artigos originais, artigos de revisão, pesquisa experimental, ensaios clínicos, *in vitro*, *in vivo* e *in silico*, estudos de meta-análise, na língua inglesa, espanhola e portuguesa. Somente trabalhos com textos completos, acessíveis e na linha do tempo do estudo (janeiro de 2008 a julho de 2021), foram utilizados. Literaturas em duplicata, pagas e que não se relacionavam com o objetivo da pesquisa, foram excluídas. Em relação a abordagem com temáticas específicas temos que: 22 (59.45 %) artigos se referem aos efeitos anti-inflamatório, antioxidante e analgésico do BISA, 1 (2.70 %) publicação de revisão e 14 (37.83 %) investigam as ações do sesquiterpeno sobre o tecido tegumentar. De todos os estudos selecionados 89.18 % (n=33) foram realizados em ambiente laboratorial e apenas 10.82 % (n=4) utilizaram outra fonte metodológica. Atualmente há poucas evidências que relatam estudos seguros em preparações tegumentares que utilizam o BISA. Entretanto, os estudos disponíveis sobre as ações antiflogísticas do BISA, comprovam sua eficácia anti-inflamatória, analgésica e antioxidante. Sendo assim, os autores consideram que o sesquiterpeno apresenta potencial clínico para ser utilizado em processos inflamatórios de distintas etiologias, porém são necessárias maiores investigações.

Palavras-chave: Óleos essenciais; BISA; Inflamação; Compostos fitoquímicos.

Abstract

The present work aimed to identify and systematize scientific works that attribute to alpha-bisabolol (BISA) antiphlogistic activities. This is a literature review, whose selection of articles was carried out in the PubMed, Web of Science, and Science Direct databases. For data collection purposes, the PRISMA guidelines and the Bardin method were used. The search strategy identified 257 articles that after screening were eligible for the review 37. The inclusion criteria defined were: original articles, review articles, experimental research, clinical trials, *in vitro*, *in vivo* and *in silico*, meta-analysis studies, in English, Spanish and Portuguese language. Only works with full texts, accessible and in the study timeline (January 2008 to July 2021) were used. Duplicate literature, paid and unrelated to the research objective, was excluded. Regarding the approach with specific themes, we have that: 22 (59.45 %) articles refer to the anti-inflammatory, antioxidant, and analgesic effects of BISA, 1 (2.70 %) review publication and 14 (37.83 %) investigate the actions of sesquiterpene on the integumentary tissue. Of all selected studies, 89.18 % (n=33) were carried out in a laboratory environment and only 10.82 % (n=4) used another methodological source. There is currently little evidence to report safe studies on integumentary preparations using BISA. However, available studies on the antiphlogistic actions of BISA prove its anti-inflammatory, analgesic, and antioxidant efficacy. Therefore, the

authors consider that the sesquiterpene has clinical potential to be used in inflammatory processes of different etiologies, but further investigations are needed.

Keywords: Essential oils; BISA; Inflammation; Phytochemicals.

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo identificar y sistematizar trabajos científicos que atribuyan al alfa-bisabolol (BISA) actividades antiflogísticas. Se trata de una revisión de la literatura, cuya selección de artículos se realizó en las bases de datos PubMed, Web of Science y Science Direct. Para fines de recolección de datos, se utilizaron las pautas PRISMA y el método de Bardin. La estrategia de búsqueda identificó 257 artículos que luego de la selección fueron elegibles para la revisión 37. Los criterios de inclusión definidos fueron: artículos originales, artículos de revisión, investigación experimental, ensayos clínicos, in vitro, in vivo y in silico, estudios de metaanálisis, en inglés, español y Lengua portuguesa. Solo se utilizaron trabajos con textos completos, accesibles y en el cronograma del estudio (enero de 2008 a julio de 2021). Se excluyó la literatura duplicada, pagada y no relacionada con el objetivo de la investigación. En cuanto al abordaje con temáticas específicas, tenemos que: 22 (59,45 %) artículos hacen referencia a los efectos antiinflamatorios, antioxidantes y analgésicos de BISA, 1 (2,70 %) publicación de revisión y 14 (37,83 %) investigan las acciones del sesquiterpeno sobre el tejido tegumentario. Del total de estudios seleccionados, el 89,18 % (n = 33) se realizaron en un entorno de laboratorio y solo el 10,82% (n = 4) utilizó otra fuente metodológica. Actualmente hay poca evidencia para informar estudios seguros sobre preparaciones tegumentarias utilizando BISA. Sin embargo, los estudios disponibles sobre las acciones antiflogísticas de BISA demuestran su eficacia antiinflamatoria, analgésica y antioxidante. Por tanto, los autores consideran que el sesquiterpeno tiene potencial clínico para ser utilizado en procesos inflamatorios de diferentes etiologías.

Palabras clave: Aceites esenciales; BISA; Inflamación; Fitoquímicos.

1. Introdução

O processo inflamatório é um mecanismo complexo de defesa, inerente aos seres vivos, e é requerido em situações que ocorra estímulos agressivos, de qualquer natureza. A resposta inflamatória (RI) desencadeia eventos celulares e moleculares no local da injúria, que iniciam a migração de células do sistema imune que terão como função, defender o organismo vivo da agressão sofrida (Kumar, Abbas & Fausto, 2016).

A RI é representada por uma fase aguda, que se inicia imediatamente após uma lesão e pode ser resolutive. Entretanto, se os mecanismos de defesa não forem efetivos, o processo inflamatório persiste e inicia-se a fase de respostas inflamatórias crônicas (Abdulkhaleq, Assi, Abdullah, Zamri-Saad, Taufiq-Yap & Hezmee, 2018).

A persistência de um estímulo lesivo, promove respostas exacerbadas dos mecanismos de defesa, os quais promovem danos subjacentes aos tecidos e geram disfunção tecidual, por fibrose. Outro ponto a ser considerado, é que a inflamação local, pode assumir características da fase crônica da RI que são típicas, consideradas especializadas frente a um estímulo tecidual estressor persistente. Frequentemente, esse tipo de resposta tem como consequência a amplificação da RI, que posteriormente, envolverá todo o organismo, gerando efeito sistêmico (Medzhitov, 2010).

Medzhitov (2010) refere em seus estudos, que a presença de proteínas de choque térmico (heat shock), situações de hipóxia, presença de espécies reativas de oxigênio (ROS), baixa oferta de glicose e aminoácidos, nos tecidos inflamados, são fatores que acionam importantes mediadores pró-inflamatórios, tais como o: HSF-1, HIF-1 α , NRF-2, AMPK e ATF-4. A persistência da ativação desses mediadores, acionam vias celulares de fatores de transcrição, que podem induzir o desenvolvimento de doenças auto-imunes. Sendo assim, vários estudos demonstram que a inflamação crônica está relacionada a perda de homeostase tecidual e ao desenvolvimento de uma variedade de doenças, entre elas: artrite reumatóide, asma brônquica, doenças autoimunes, doenças intestinais, neoplasias, entre outras (Medzhitov, 2008; Silva & Dias, 2013; Cambui & Natali, 2015; Singh, Baby, Rajguru, Patil, Thakkannavar & Pujari, 2019; Figueiredo, 2019; Kirsch-Volders, Bolognesi, Ceppi, Bruzzone & Fenech, 2020).

Estudos recentes, vem demonstrando que a hipóxia tecidual, adicionada à inflamação, é capaz de acelerar a taxa de metabolismo celular e o consumo de glicose, com consequente aumento da produção de ácido láctico, succinato e ácido itacônico, nos tecidos. Esses produtos estimulam monócitos e macrófagos a produzirem IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23 e inibem a

motilidade de células T. Estados hipermetabólicos acarretam em consumo aumentado de oxigênio celular, que por sua vez colabora para o desenvolvimento de um ambiente com mais hipóxia e produção de compostos reativos. O resultado final, é o desequilíbrio entre os mecanismos homeostáticos de atividade antioxidante e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) (Hussien, Abdalkadim, Mahbuba, Hadi, Jamil & Al-Aubaidy, 2016; Lampropoulou, Sergushichev, Bambouskova, Nair, Vincent, Loginicheva, Cervantes-Barragan, Ma, Huang., Griss, Weinheimer, Khader, Randolph, Pearce, Jones, Diwan, Diamond & Artyomov, 2016; McGarry, Biniecka, Veale & Fearon, 2018).

É sabido que as ROS e RNS são promotoras de oxidação de moléculas celulares cruciais, entre elas estão incluídas o DNA, lipídios e proteínas. Danos oxidativos no DNA resultam em mutagenicidade e formação de pró-mutagênicos, envolvidos nas transformações pré-neoplásicas e neoplásicas. Ademais, acionam mecanismos de peroxidação lipídica e danos proteicos severos que, em conjunto, inviabilizam a sobrevivência celular e colaboram para amplificação e perpetuação da RI, bem como, morte celular por necrose e/ou apoptose (Biniecka, Kennedy, Fearon, Ng, Veale & O'Sullivan, 2010; Hussain, Tan, Yin, Blachier, Tossou & Rahu., 2016; Xiao, Zhong., Xia, Tao & Yin, 2017). Analisando os dados, pode-se concluir que tecidos inflamados proporcionam ambiente favorável para mais inflamação e mais danos celulares, uma vez que há uma confluência de fatores e mediadores que perpetuam um ciclo vicioso de retroalimentação inflamatória.

Os terpenóides são compostos naturais de maior representatividade na flora brasileira e mundial. Tem valor biológico inestimável por suas inúmeras atividades biológicas. A base de sua estrutura é o isopreno, o qual apresenta papel importante no metabolismo celular de organismos vivos (Tholl, 2015). A produção de terpenos pelas plantas é resultado de marcante estresse herbívoro, imposto por agressões de animais. Tal imposição, acabou resultando em similaridade estrutural e semelhança entre domínios de proteínas vegetais e animais. Essa característica é capaz de justificar a grande diversidade biológica desses compostos, bem como, seu valor na indústria farmacêutica e na medicina (Lorena & Bicas, 2017; Bergman, Davis & Phillips, 2019).

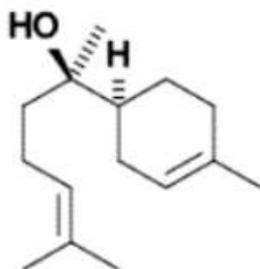
Entre as qualidades terapêuticas mais citadas dos terpenóides estão: a nutricional, a nutracêutica, antioxidativa, cardiotônica, microbicida, analgésica, antiinflamatória e antineoplásica (Tholl, 2015).

Os sesquiterpenos são um tipo de terpeno que apresentam alta volatilidade e conferem aroma e sabor peculiares às plantas que o sintetizam. As plantas mais populares que produzem sesquiterpenóides incluem o gengibre, cravo, alecrim, patchouli, sândalo e a camomila (Sharifi-Rad, Nazaruk, Polito, Morais-Braga, Rocha, Coutinho, Salehi, Tabanelli, Montanari, Del Mar Contreras, Yousaf, Setzer, Verma, Martorell, Sureda & Sharifi-Rad, 2017). Atualmente o interesse farmacêutico por esses compostos vem aumentando significativamente em todo o mundo. A literatura relata que até o ano de 2018, foram identificados 161 tipos diferentes de sesquiterpenos monocíclicos, entre eles um vem se destacando por sua extensa bioatividade, o alfa-bisabolol (BISA) ou levomenol (Russell & Jacob, 2010; Fu, Li, Li, Li, Chen & Kang, 2019; Hu, Ma, Guo, Wen, Yan, Yang, Fu & Liu, 2020).

O alfa - bisabolol é o principal óleo essencial extraído da camomila alemã (*Matricaria camomila*), porém há relatos na literatura que identificam outras fontes naturais, que apresentam na sua composição essencial o monoterpenóide, entre elas estão a: *Eremanthus erythropappus*, *Salvia runcinata*, *Myoporum grassifolium*, *Smyrniopsis aucheri* e *Vanillosmopsis*. (Kamatou & Viljoen, 2009).

A camomila alemã é uma erva tradicionalmente utilizada na medicina da Europa Ocidental, Ásia ocidental, Índia, Alemanha e Estados Unidos (Pacífico, Araújo, Sousa, Costa, Souza, Pereira Júnior & Medeiros, 2018). O óleo essencial BISA, compõe cerca de 50 - 90% dos componentes das plantas supracitadas e foi isolado em 1951, por Isaac e colaboradores (Kamatou et al., 2008; Kamatou & Viljoen, 2009). É um álcool sesquiterpeno monocíclico (Figura 1) e sua estrutura é semelhante as lactonas sesquiterpênicas, o que lhe confere grande biodiversidade (Russel & Jacob, 2010).

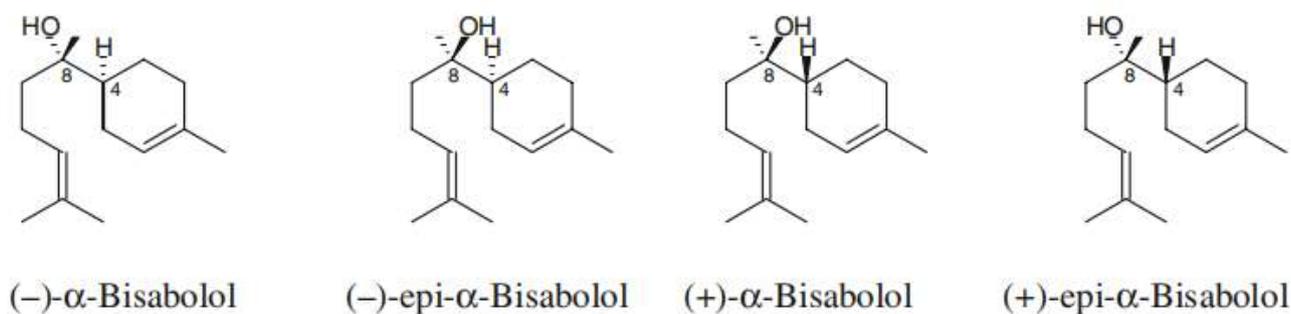
Figura 1. Estrutura química do alfa – bisabolol.



Fonte: Marco; Santos; Feitosa; Feitosa e Costa (2015).

O alfa-bisabolol pode se apresentar, em 4 possíveis conformações estruturais (Figura 2), os isômeros: (-)- α -Bisabolol, (-)-epi- α -Bisabolol, (+)- α -Bisabolol e (+)-epi- α -Bisabolol. Todos com propriedades biológicas importantes (Kamatou & Viljoen, 2009).

Figura 2. Estrutura química dos estereoisômeros do alfa-bisabolol.



Fonte: Kamatou e Viljoen (2009).

Estudos sobre as atividades farmacológicas dos componentes da camomila e do alfa-bisabolol, mostram que o terpenóide apresenta notáveis ações anti-inflamatória, antioxidante, antiparasitária, antineoplásica, neuroprotetora, antibacteriana, ansiolítica, hepatoprotetora, antinociceptiva e outras (Kim , Jung , Kim , Park , Lee & Park, 2011; Rocha, 2011; Dela Ré & Jorge, 2012; Solovăstru, Stîncanu , De Ascentii , Capparé , Mattana & Vâță, 2015; Miraj & Alesaeidi, 2016)

Devido a sua extensa versatilidade biológica e os benefícios terapêuticos do BISA, bem como, de sua vasta utilização em diversas áreas da indústria farmacêutica e cosmeceutica (Sharifi-Rad, Nazaruk , Polito, Morais-Braga, Rocha, Coutinho, Salehi , Tabanelli , Montanari, Del Mar Contreras , Yousaf , Setzer , Verma , Martorell , Sureda & Sharifi-Rad, 2018), esta revisão pretende apresentar um levantamento amplificado, utilizando a literatura científica mundial, das propriedades farmacológicas do alfa-bisabolol. Além disso, busca estimular novas pesquisas com esses compostos e procura difundir seu potencial clínico.

2. Metodologia

O estudo qualifica-se como revisão integrativa da literatura (Souza, Silva & Carvalho, 2010) com enfoque em uma análise qualitativa, provendo a síntese de conhecimentos da literatura de abordagem teórica e empírica sobre o assunto. A pesquisa utilizou as bases de dados como: PubMed, Science Direct e Web of Science. Os termos de pesquisa empregados como descritores, combinados ou não com os operadores booleanos foram: alfa-bisabolol, levomenol, sesquiterpenos monocíclicos, propriedades farmacológicas, propriedades terapêuticas e bioatividade. Para o cruzamento de dados os

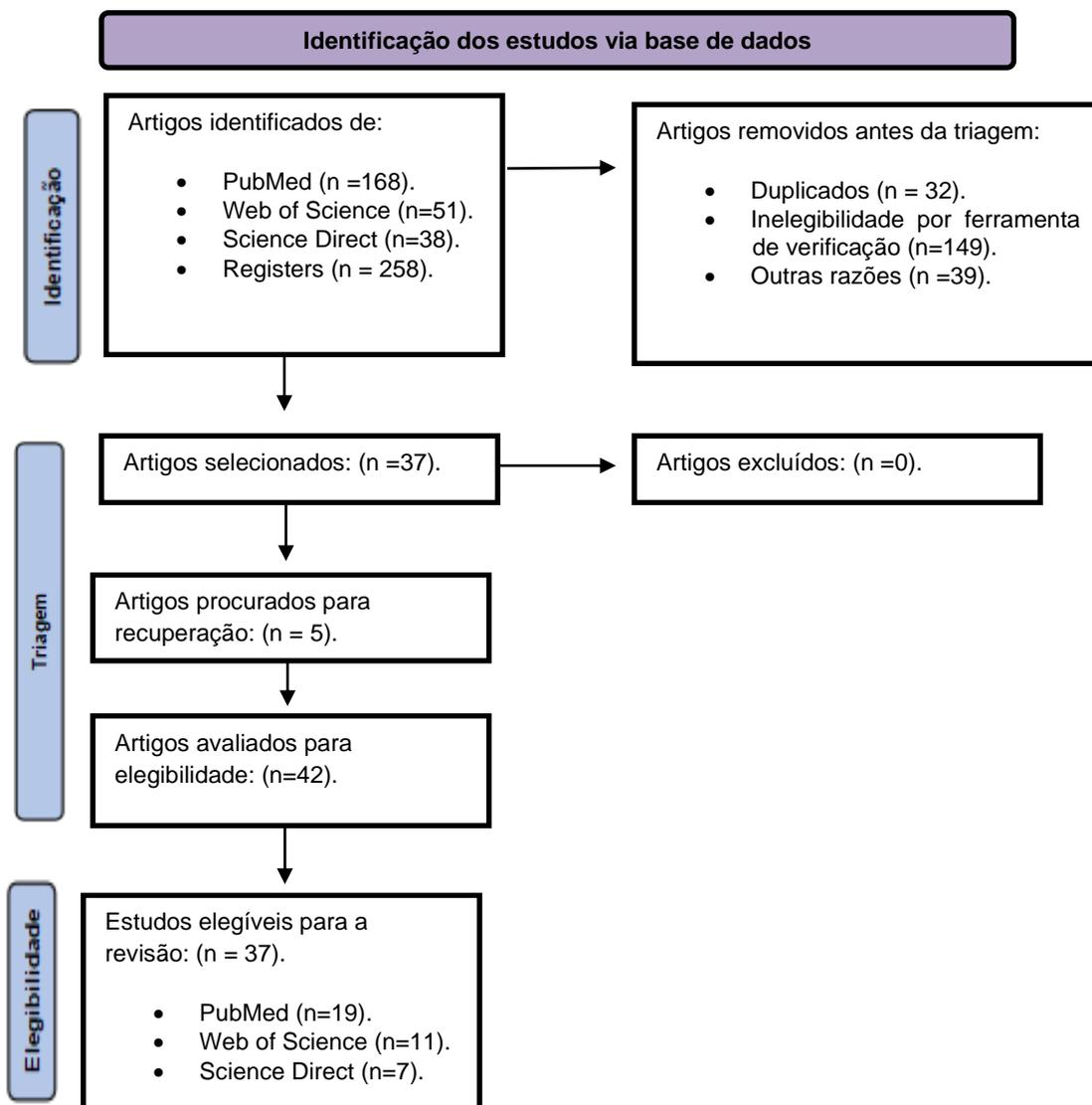
denominadores booleanos AND e OR foram utilizados. Foram elegíveis para a pesquisa artigos originais, artigos de revisão, pesquisa experimental, ensaios clínicos, *in vitro*, *in vivo* e *in silico*, estudos de meta-análise, na língua inglesa, espanhola e portuguesa. Somente os trabalhos com textos completos, acessíveis e na linha do tempo do estudo (janeiro de 2008 a julho de 2021), foram utilizados.

Os estudos sobre a planta que discutiam sobre biossíntese, estruturas químicas, caracterização, identificação e que não estavam na linha de tempo estabelecida pelo estudo, foram excluídos. As literaturas pagas e duplicadas foram excluídas da análise. Os autores utilizaram para avaliar a qualidade do material pesquisado, o escore PRISMA como fluxograma de organização e elemento de verificação. A análise dos artigos selecionados foi baseada no método de Bardin (2011), o qual é dividido em 3 etapas. As etapas ocorrem de forma sequencial, que se baseiam na, interpretação, sistematização e categorização dos artigos elegidos para o estudo.

3. Resultados e Discussão

A busca ativa de artigos nas bases de dados, resultou em total de 257 estudos, sendo 168 publicados na PubMed, 38 na Science Direct e 51 na Web of Science. Todos os artigos estavam publicados no idioma inglês. Inicialmente, foram excluídos do estudo, 32 artigos por duplicidade. Durante a análise dos 225 trabalhos restantes, 149 não se relacionavam com o objetivo da pesquisa e 39 se baseavam em artigos sem acesso ao texto na íntegra. Após sistematização dos artigos, foram elegíveis para a revisão literária 37 artigos, sendo que 51.35 % (n=19) foi encontrado na base de dados PubMed, 18.92 % (n=7) na Science Direct e 29,72 % (n=11) na Web of Science. Todos esses dados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3. Fluxograma das diferentes fases de seleção e elegibilidade dos artigos para revisão. Fonte: Page, McKenzie, Bossuyt, Boutron, Hoffmann e Mulrow (2021).



Fonte: Autores.(2021).

Em relação a abordagem de assuntos com temáticas específicas temos que: 22 (59.45 %) são publicações que se referem aos efeitos antiinflamatório, antioxidante e analgésico do BISA, 1 (2.70 %) publicação de revisão sobre as atividades farmacológicas supracitadas e 14 (37.83 %) investigam as ações antiflogísticas do sesquiterpeno sobre o tecido tegumentar.

Baseando na análise dos tipos de abordagens metodológicas encontradas nos trabalhos, foram produzidos em laboratório 33 artigos (89.18 %), sendo que desses, 7 (18.91 %) utilizaram estudos *in vivo* em voluntários humanos, 14 (37.83 %) utilizaram estudos *in vivo* em animais, 6 (16.21 %) foram realizados estudos com animais *in vivo*, 4 (10.81 %) utilizaram estudos em animais *in vitro* e *in vitro* concomitantemente, 2.70 % (n=1) se basearam em estudos *in vivo* e *in vitro* utilizando humanos e por fim, 1 (2.70 %) pesquisa utilizou animais e testes *in vivo*, *in vitro* e *in silico*. Foram realizados 8 estudos (21.62 %) em humanos, 25 (67.56 %) pesquisas em animais e os demais (10.82 %) são revisões de bibliografia.

Os autores do trabalho acharam, mais didático e funcional separar em quadros os dados coletados por propriedade farmacológica pesquisada, facilitando ao leitor a busca por temática específica. Além disso, os artigos estão elencados por

ordem cronológica, do período mais antigo ao mais recente. Todos os quadros foram produzidos com as informações que identificam os trabalhos elegíveis para a revisão, tais como: a citação dos autores, data de publicação, título do artigo, base de dados, metodologia, objetivo do estudo e suas respectivas conclusões.

No Quadro 1, são apresentados os estudos selecionados que investigaram a atividade farmacológica do BISA sobre o tecido tegumentar.

Quadro1. Referências bibliográficas sobre as ações biológicas do alfa-bisabolol sobre a pele.

Nº	Título/Ano/Autor	Base de dados	Metodologia	Objetivo de estudo	Conclusões
1	Bisabolol Russell e Jacob (2010).	Science Direct	Revisão bibliográfica. Pesquisa do potencial alergênico do BISA. Elenca os produtos cosméticos disponíveis no mercado com bisabolol.	Levantar relatos de casos de dermatites relacionadas ao uso de preparações cosméticas com BISA.	Alertar a comunidade médica da necessidade de orientação aos pacientes que utilizam bisabolol em formulações cosméticas. do potencial alergênico e da concentração recomendada de BISA na aplicação sobre a pele.
2	Whitening effect of a-bisabolol in Asian women subjects Lee, Jun, Jung, Ha e Park (2010).	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> . Um ensaio duplo-cego, controlado por veículo, randomizado em mulheres com hiperpigmentação.	Avaliar os efeitos clínicos de o uso de creme contendo 0,5 % de bisabolol em pele pigmentada por um período de 2 meses.	Após 8 semanas de tratamento com o creme contendo bisabolol, foi observado significativo efeito de clareamento na pele hiperpigmentada para a maioria das voluntárias que testou o creme.
3	Compositae-associated allergic contact dermatitis from bisabolol Jacob, Matiz e Herro (2011).	PubMed	Estudo retrospectivo, descritivo e analítico. Relação do uso de hidratante contendo bisabolol e surgimento de dermatite alérgica de contato (DAC).	Avaliar a DAC em crianças com doença alérgica (DA) recalcitrante e relato de história de intolerância ao hidratante Aquaphor Healing Ointment (AHO).	O bisabolol, um álcool sesquiterpênico, deve ser considerado uma causa potencial de DAC em crianças com DA e com histórico de intolerância a hidratantes.
4	Antioxidant activity of <i>Matricaria chamomilla</i> L. extract and clinical efficacy of cosmetic formulations containing this extract and its isolated compounds Nóbrega, Wagemakere e Maia Campos (2013).	PubMed	Estudo experimental <i>in vitro e in vivo</i> . Foi avaliado a atividade antioxidante, por ensaio de quimiofluorescência do extrato de camomila e apigenina, em diferentes concentrações. Após, foram feitas formulações de emulsões com BISA, camomila e apigenina. Os voluntários utilizaram as formulações em uma única aplicação e outro grupo por 4 semanas. As características da pele foram avaliadas.	Avaliar o potencial antioxidante do extrato de camomila, bem como a eficácia clínica na hidratação e das propriedades mecânicas da pele.	O extrato de camomila, foi eficaz na neutralização de radicais livres e na melhora das propriedades mecânica e hidratante da pele, portanto, apresenta potencial em formulações cosméticas com este propósito.
5	α -(-)-bisabolol Reduces Pro-inflammatory Cytokine Production and Ameliorates Skin Inflammation.	Web of Science	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> e <i>in silico</i> . O estudo <i>in vivo</i> utilizou camundongo com edema em orelha. Foram	Avaliar o seu perfil terapêutico contra a inflamação da pele por meio de ensaios <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e <i>in silico</i> .	Os autores sugerem que o α - (-) - bisabolol pode ser um candidato terapêutico útil para o tratamento da inflamação da pele.

	Maurya, Singh, Dubey, Srivastava, Luqman e Bawankule (2014).		analisados a atividade anti-inflamatória e a produção de citocinas pró-inflamatórias.		
6	Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity Jadoon, Karim, Bin Asad, Akram, Khan, Malik, Chen e Murtaza (2015).	Science Direct	Revisão bibliográfica. Revisão em base de dados de estudos <i>in vivo</i> com plantas.	Avaliar o efeito protetor antioxidante de fitoformulações na pele exposta a raios UVR e envelhecimento. Entre os compostos, estão os terpenos.	Os compostos estudados sugerem ter boa atividade protetora sobre os raios UVR e envelhecimento da pele.
7	Formulation Containing Ozonated Oil and α -Bisabolol in the Topical Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers Solovăstru, Stîncanu, De Ascentii, Capparé, Mattana, e Văță. (2015).	Science Direct	Pesquisa experimental. Estudo randomizado, com duração de 30 dias e avaliou a evolução de cicatrização de feridas crônicas com duas formulações.	Avaliar o efeito cicatrizante do BISA em feridas crônicas de origem venosa na perna.	A formulação de spray com bisabolol mostrou-se promissora como uma importante opção terapêutica no tratamento adjuvante das úlceras venosas.
8	Highly efficient and compatible shampoo for use after hair transplant. Schweiger, Schoelermann, Filbry Hamann, Moser e Rippke. (2015).	Science Direct	Pesquisa quase experimental. Voluntários utilizaram um shampoo contendo BISA, após transplante capilar. Foram avaliados por cirurgões plásticos e autoavaliação.	Analisar a área de transplante com o uso do shampoo de BISA. no que se refere às suas propriedades antiirritante e antiinflamatória, bem como a compatibilidade com a pele.	A formulação com BISA exerceu excelente resultado sobre a recuperação dos voluntários que realizaram o transplante capilar, sendo recomendado o uso pós-cirurgia.
9	A Multi-Target Approach toward the Development of Novel Candidates for Antidermatophytic Activity: Ultrastructural Evidence on α -Bisabolol-Treated <i>Microsporum gypseum</i> Romagnoli, Baldisserotto, Malisardi, Vicentini, Mares, Andreotti, Vertuani e Manfredini (2015).	PubMed	Estudo experimental <i>in vitro</i> . Análise <i>in vitro</i> da ação antifúngica de diferentes compostos e fungos.	Avaliar a inibição da germinação de esporos e alterações morfológicas de 9 compostos naturais em laboratório em culturas de fungos.	O α -bisabolol, possui significativa atividade antifúngica <i>in vitro</i> , contra dermatófitos. Esta propriedade sugere aplicabilidade, para o tratamento de dermatomicoses.
10	Research on the immunosuppressive activity of ingredients contained in sunscreens. Frikeche, Couteau, Roussakis e	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vitro</i> . Análise de citometria de fluxo da ação imunossupressora de filtros solares contendo alantóina,	Avaliar a ação da alantóina, bisabolol e enoxolol sobre as células da resposta imunossupressora: células dendríticas (DC), células T e das células que	Os resultados demonstram que as moléculas testadas têm efeitos inibitórios sobre as DCs, células T e células de queratinócitos. Cada ingrediente deve ser usado com cuidado em doses reduzidas ou mesmo

	Coiffard (2015).		enoxolol e bisabolol.	participam da proliferação celular.	removido de algumas preparações cosméticas, como protetores solares.
11	Preparation of Alpha-Bisabolol and Phenylethyl Resorcinol/Tio 2 Hybrid Composites for Potential Applications in Cosmetics. Leong, Jang, Hyun, Jung, Hong, Jeong e Oh (2016).	Web of Science	Pesquisa experimental <i>in vitro</i> . Desenvolvimento de uma microesfera de titânio acrescida de alfa-bisabolol e resorcinol. Análise da atividade antioxidante de ambas por meio de ensaio colorimétrico.	Produzir Híbridos bifuncionais contendo alfa-bisabolol resorcinol / TiO ₂ para aplicação na área cosmética, para tratamento anti-envelhecimento e de hiperpigmentação.	A estratégia pode ser eficaz para produzir filtros UV inorgânico e híbridos multifunções e vantagens que poderiam ter grande demanda nas aplicações cosméticas. O estudo comprova a atividade antioxidante do BISA.
12	A starch, glycyrrhetic, zinc oxide and bisabolol based cream in the treatment of chronic mild-to-moderate atopic dermatitis in children: a three-center, assessor blinded trial. Licari, Ruffinazzi, Filippo, Castagnoli, Marseglia, Agostinis, Puviani, Milani e Marsegli (2017).	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> . Estudo duplo cego, multicêntrico com crianças com diagnóstico de dermatite atópica (DA) leve a moderada. Foi analisado a evolução do quadro de eczema da DA, após o uso 2x ao dia de creme contendo bisabolol, por um período de 3 e 6 semanas.	Avaliar o potencial antieczematoso de preparações contendo bisabolol em crianças com diagnóstico de dermatite atópica leve e moderada.	Os autores apoiam a eficácia e a tolerabilidade do creme sem corticosteroide contendo amido, ácido glicirretínico e bisabolol no tratamento de dermatite atópica crônica leve a moderada em crianças.
13	Determination of the Influence of the Antiphlogistic Ingredients Panthenol and Bisabolol on the SPF Value <i>in vivo</i> . Werner, Herling, Garbe, Theek, Tronnier, Heinrich e Braun. (2017).	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> . Neste estudo foram utilizados voluntários sadios entre 18-70 ano e modelo de eritema provocado por irradiação UV. As formulações contendo BISA (0.1 - 0.2 %) e a eficácia antiflogística foi analisada.	Investigar a influência potencial dos ingredientes antiflogísticos panthenol e bisabolol em filtros solares no valor de FPS determinado <i>in vivo</i> .	Os ingredientes antiflogísticos panthenol e bisabolol incorporados na fórmula do protetor solar testada não interferem na vermelhidão do eritema e, portanto, não afetam o valor do FPS <i>in vivo</i> .
14	When Testosterone Needs to be Contrasted: A Preliminary Study of Scar Prevention in Transmen Top Surgery with an Innovative Galenic Preparation. Tanini, Calabrese, Fisher Maggi e Lo Russo (2020).	Science Direct	Estudo experimental <i>in vivo</i> . Um estudo prospectivo randomizado controlado, de pacientes transgênicos submetidas a mastectomia entre fevereiro de 2014 e junho de 2019. Foram tratadas por 12 meses com controle e com gel de silicone e alfa bisabolol.	Criar uma preparação galênica inovadora de ação cicatrizante com os compostos: alfa - bisabolol, espironolactona e silicone.	Conclui-se que a cicatriz tratada com a nova formulação Teve melhora na textura, pigmentação, flexibilidade e altura. Além disso, o produto é seguro e eficaz e pode ser uma nova alternativa promissora para gerenciamento de cicatriz após cirurgia transgênero.

Fonte: Autores (2021).

O incremento de pesquisa com o BISA, sobre suas propriedades no tecido tegumentar, datam de desde 2010. Lee et al (2010) faz uso do composto na forma de creme 0.5 %, por um período de 2 meses, em pele de mulheres com quadro de hiperpigmentação. Os resultados sugerem que o terpenóide reduz as discromias, e apresenta vantagens adicionais ao que se

refere a custos de produção. Os estudos de Nóbrega et al. (2013), realizados *in vitro* (ensaios de atividade antioxidante) e *in vivo*, utilizando em voluntários, emulsão contendo α - bisabolol, por um período de 4 semanas, corroboram com os anteriores. Os resultados do ensaio *in vivo*, reafirmam a boa eficiência do alfa-bisabolol em incrementar o processo fisiológico cicatricial, bem como, ressalta a capacidade do composto em melhorar a hidratação e características mecânicas da pele, quesitos importantes para a resolução de feridas cutâneas.

Em contrapartida, Jacob e Hsu (2010) e Jacob et al. (2011), alertam a comunidade científica do potencial alergênico e desencadeador de dermatite atópica do BISA, em adultos e crianças. Em ambos os trabalhos, os autores relatam casos de pacientes que utilizavam um hidratante formulado com bisabolol e apresentaram crises de dermatite atópica. Entre 7 pacientes com diagnóstico de DA, seis foram atendidos em ambulatório com histórico de intolerância ao hidratante. Entretanto, os autores sugerem que os quadros de intolerância podem estar relacionados com as características intrínsecas do paciente ao composto e a outros hidratantes, uma vez que desses seis, pelo menos quatro tinham histórico de quadro alérgico por hidratantes. Mencionam também, que a alta concentração de BISA na formulação (5 %), pode ser a causa do potencial alergênico e recomenda que, para o preparo de formulações tópicas com o BISA, sejam utilizadas concentrações de 0.1 a 0.5 %, no máximo (Jacob & Hsu, 2010). Desta forma, são necessárias maiores investigações a respeito da concentração mínima eficaz e toxicidade do BISA, para que possam garantir uma padronização da concentração do sesquiterpeno em formulações galênicas.

Tal afirmação torna-se pertinente, pois analisando o quadro 1, pode-se perceber que o maior número de trabalhos publicados acerca da ação do bioativo, sobre o sistema tegumentar, está concentrada no ano de 2015, perfazendo 41.66 % do total das publicações. Sendo que apenas 2 artigos, do total, têm datas mais recentes de publicações, 2017 (8.33 %) e 2020 (8.33 %). Ademais, há pouca produção de pesquisas que analisam os mecanismos envolvidos nas propriedades supracitadas.

Um estudo randomizado utilizando 29 pacientes acima de 18 anos e com diagnóstico de úlcera venosa crônica em membro inferior, foi capaz de demonstrar que, o uso diário de uma formulação combinada de óleo ozonizado e alfa-bisabolol, por 30 dias, reduziu progressiva e significativamente a área lesada, quando comparado com o tratamento padrão. As feridas foram avaliadas nos dias 7, 14 e 30 e o cálculo de área de superfície e velocidade de cicatrização diminuíram em 34 %, 59 % e 73 %, respectivamente. Sendo assim, a droga vegetal apresenta promissor valor terapêutico e pode ser utilizada como agente adjuvante em tratamento de feridas crônicas (Solovăstru et al., 2015). Adicionalmente, o uso de alfa-bisabolol em uma preparação em forma de shampoo, utilizada em pacientes pós transplante capilar, mostrou ser um ótimo adjuvante no pós-operatório, pois foi capaz de diminuir a inflamação e formação de crostas no local das incisões, resultando em um melhor desfecho clínico (Schweiger et al., 2015).

O uso de alfa-bisabolol para tratamento de hiperpigmentação cutânea, tem mostrado boa eficácia e vantagens adicionais aos recursos já empregados na clínica para a discromia. Os estudos mostram que além da boa eficácia em amenizar melasmas e efélides, há benefícios em relação ao custo e benefício de formulações dermatológicas com o BISA (Jadoon et al., 2015).

Segundo Frikeche et al. (2015) o uso de bisabolol em filtros solares não seria recomendado, uma vez que este provoca diminuição da capacidade proliferativa das células da pele, bem como é capaz de aumentar a liberação de TGF - β 1 pelos queratinócitos, resultando em um estado de imunossupressão no ambiente cutâneo. Os autores relatam que há prejuízo na maturação das DC e que a junção dos achados científicos, pode colaborar para o desenvolvimento de neoplasias da pele, nos indivíduos exposto aos raios UV e utilizarem esses filtros solares. Sendo assim, concluem que é necessário cautela no uso ou retirada dos produtos do comércio. Outras publicações relevantes sobre os efeitos do α -bisabolol no tecido cutâneo, foram feitas por Romagnoli et al. (2015) e Leong et al. (2016). Os artigos salientam as características dermatofítica e antioxidante do

composto estudado. Tais propriedades contribuem para seu uso em formulações que se destinam a tratar dermatomicoses, e em cosméticos antienvhecimento, por sua ótima capacidade antioxidante.

Para Licari et al. (2017) o emprego de um creme formulado com bisabolol, foi extremamente benéfico para a redução de lesões eczematosas em crianças com dermatite atópica crônica leve a moderada. Os autores da pesquisa aplicaram topicamente, por 6 semanas, uma formulação contendo bisabolol e outros aditivos, em 30 crianças diagnosticadas com DA leve a moderada, com idade média de 5 anos. Ao longo do tratamento, as lesões eczematosas foram avaliadas e observou-se que 87 % dos voluntários, apresentaram redução das lesões. Ademais, os pesquisadores enaltecem a eficácia e tolerabilidade da formulação tópica, uma vez que o creme pode substituir o uso de formulações com corticosteróides e assim, diminuir as complicações associadas ao seu uso. Por outro lado, Werner et al. (2017) revelam em seus estudos que o uso de preparações de BISA a 0.1 - 0.2 %, *in vivo* não alteram os sinais cardinais da inflamação e não interferem nos valores de FPS.

Outro estudo randomizado, conduzido entre setembro de 2018 a setembro de 2019, utilizando o alfa - bisabolol em uma formulação, foi desenvolvido para a análise da cicatrização de feridas pós-cirúrgicas. Foram selecionados 15 pacientes transgênicos que realizaram mastectomia total bilateral. O grupo tratado com um composto contendo espirolactona, alfa bisabolol e gel de silicone, por 12 meses, demonstrou eficácia estatística em longo prazo, tanto em relação a pigmentação, vascularização e flexibilidade do tecido cutâneo. O índice de satisfação também foi maior no grupo tratado (Tanini et al., 2020). No que diz respeito à avaliação do alfa-bisabolol nas enfermidades cutâneas de origem irritativa e alérgica, *in vivo*, há controvérsias. Durante o levantamento de dados e seleção dos artigos, os autores puderam observar um grande volume de publicações acerca das propriedades antinociceptiva e anti-inflamatória do alfa-bisabolol, as quais cresceram em ordem exponencial ao longo dos anos, com produções maiores nos anos de 2011 (n=3) e 2019 (n=3) e 2020 (n=3), contabilizando 21.43 % / ano. O total de estudos científicos encontrados com o tema específico foi de 14, dos 37 artigos selecionados para a revisão, correspondendo a 37,83 % das produções de pesquisa.

As publicações relacionadas ao uso de BISA, em estudos que investigam sua capacidade anti-inflamatória, anti-oxidativa e antinociceptiva, podem ser observadas no Quadro 2.

Quadro 2. Distribuição das referências sobre a atividade antiinflamatória e antinociceptiva do α -bisabolol incluídas na revisão.

Nº	Título/Ano/Autor	Base de dados	Metodologia	Objetivo de estudo	Conclusões
1	Gastroprotection of (-)- α -bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms. Rocha, Venâncio, Moura, Silva, Neto, Riosa, Sousa, Vasconcelos, Fonteles e Sousa (2010).	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> . O estudo promoveu a indução de lesões gástricas em animais e foi realizado tratamento prévio, via oral, com BISA (100 e 200 mg / Kg). Foram feitas dosagens de glutathione reduzida no estômago.	Avaliar a função gastroprotetora ação de (-) - α -bisabolol em modelos de úlcera induzida por etanol e indometacina em camundongos, e investigar os mecanismos farmacológicos envolvidos nesta ação.	O efeito gastroprotetor promovido por (-) - α -bisabolol pode estar associado a um aumento de biodisponibilidade de grupos sulfidrílica gástricos levando a uma redução da lesão por oxidação gástrica (atividade antioxidante).
2	(-) - α - Bisabolol-induced gastroprotection is associated with reduction in lipid peroxidation, superoxide dismutase activity and neutrophil migration. Rocha, Oliveira, Araújo, Rios, Carvalho, Vasconcelos, Macêdo, Soares, Sousa e Sousa (2011).	PubMed	Estudo experimental <i>in vivo e in vitro</i> . Investigar a possível ação antioxidante do BISA na redução do dano gástrico induzido pelo etanol. Realizou-se análise histopatológica e mensuração de compostos relacionados ao estresse oxidativo.	Avaliar a gastroproteção de (-) - α -bisabolol em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol.	Os achados mostram que (-) - α -bisabolol é capaz de diminuir o estresse oxidativo e o evento inflamatório associado às lesões induzidas pelo etanol.
3	Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of (-)- α -bisabolol in rodents Rocha, Rios, Carvalho, Cerqueira, Lopes Ade, Leal, Dias, de Sousa e de Sousa (2011).	Web of Science	Pesquisa experimental <i>in vivo e in vitro</i> , exploratória, da ação antiinflamatória e nociceptiva, utilizando modelos experimentais clássicos e administração prévia de alfa-bisabolol, via oral, nas doses de 100 e 200 mg / Kg no modelo de inflamação e 25 e 50 mg / Kg para o modelo de nocicepção.	Avaliar o potencial anti-inflamatório e anti-nociceptivo do alfa-bisabolol em modelos experimentais clássicos de inflamação e dor.	O composto foi capaz de reduzir a migração de leucócitos, edema e liberação de TNF- α , comprovando sua atividade periférica anti-inflamatória e anti-nociceptiva.
4	Inhibitory effects of (-) - α -bisabolol on LPS-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages, Kim, Jung, Kim, Park, Lee e Park. (2011).	Web of Science	Pesquisa experimental <i>in vitro</i> . No estudo foram analisados a liberação de óxido nítrico, prostaglandinas, NF- κ B, por Western Blotting, em células RAW264.7 e ensaio de atividade do gene da luciferase.	Investigar os efeitos antiinflamatórios do (-) - α -bisabolol e seus mecanismos de ação.	Resultados indicam que (-) - α -bisabolol exerce efeitos anti-inflamatórios por regulação negativa da expressão dos genes iNOS e COX-2 através da inibição de NF- κ B e Sinalização AP-1 (ERK e p38).
5	(-) - α -Bisabolol attenuates visceral nociception and inflammation in mice Leite, Leite, Sampaio, Araruna, De Menezes, Irwin, Da Costa e Campos. (2011).	Web of Science	Estudo experimental <i>in vivo</i> . O efeito antiinflamatório foi avaliado em modelos agudos de dermatite em orelha de camundongo e	Examinar os efeitos antiinflamatório e antinociceptivo do sesquiterpeno (-) - α -bisabolol (BISA).	BISA mostrou uma antinocicepção significativa não relacionada com a dose. Coletivamente, os resultados sugerem

			modelo de nocicepção visceral. Os animais foram pré-tratados por via oral com BISA, e as respostas comportamentais foram analisadas.		que o BISA pode ser um agente antiinflamatório tópico e antinociceptivo visceral.
6	Attenuation of visceral nociception by α -bisabolol in mice: investigation of mechanisms. Leite, Fernandes, de Menezes, Costa e Campos. (2012).	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> . No presente trabalho foi utilizado modelos de lesão gástrica para avaliação do comportamento nociceptivo, após a administração oral de BISA (50, 100 e 200 mg / Kg).	Examinar o efeito de BISA em modelos de camundongo de nocicepção visceral	O BISA apresenta ação antinociceptiva, porém os mecanismos de ação ainda são desconhecidos
7	Evidence for the involvement of TNF- α and IL-1 β in the antinociceptive and anti-inflammatory activity of <i>Stachys lavandulifolia</i> Vahl. (Lamiaceae) essential oil and (-) - α -bisabolol, its main compound, in mice. Barreto, Quintans, Amarante, Nascimento, Amarante, Barreto, Pereira, Duarte, Coutinho, Menezes, Zengin, Aktumsek e Quintans. (2016).	Web of Science	Estudo experimental <i>in vivo</i> . O perfil antiinflamatório de EOSI ou BISA (50 mg / kg) foi avaliado pela resposta inflamatória induzida por carragenina (2 % em 0,2 mL) em ratos (modelo de pleurisia).	Estudar os efeitos antinociceptivos e antiinflamatórios do óleo essencial de <i>S. lavandulifolia</i> (EOSI) e (-) - α -bisabolol (BIS), no comportamento nociceptivo orofacial induzido por algogênio em camundongos, e avaliar o possível envolvimento de citocinas pró-inflamatórias nesses perfis.	Os resultados corroboram que o uso de <i>S. lavandulifolia</i> na medicina tradicional como um analgésico e antiinflamatório, que parece estar relacionado ao (-) - α -Bisabolol, o principal composto de EOSI.
8	Nephroprotective effects of (-) - α -bisabolol against ischemic-reperfusion acute kidney injury. Sampaio, Menezes, Costa e Menezes. (2016).	Science Direct	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> . Os animais foram submetidos à nefrectomia direita, seguida de isquemia com pinçamento da artéria renal em rim esquerdo por 60 min. e 48 h de reperfusão. Após foram tratados por via oral com Bis (100 mg / kg) ou veículo por 24 horas após a reperfusão e foi feita a avaliação do consumo de água, diurese, osmolalidade urinária, marcadores bioquímicos clássicos e KIM-1 urinário (molécula de lesão renal- 1).	Avaliar a atividade nefroprotetora do (-) - α -bisabolol em modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de isquemia/ reperfusão (I/R) renal.	O (-) - α -Bisabolol tem efeito nefroprotetor na I / R renal, com ação antioxidante. Além disso, esse resultado parece estar associado a um efeito protetor direto sobre o epitélio tubular.
9	(-) - α -Bisabolol reduces orofacial nociceptive behavior in rodents Melo, Duailibe, Pessoa, da Costa, Vieira-Neto, de Vasconcellos e Campos (2016).	Web of Science	Estudo experimental <i>in vivo</i> . A dor orofacial foi induzida por Injeção de formalina a 1,5 % no lábio superior dos camundongos (20 μ L) ou na articulação	Avaliar o efeito antinociceptivo da administração oral e tópica de (-) - α -bisabolol (BISA) em modelos de roedores de formalina ou Dor orofacial induzida por	BISA teve um efeito antinociceptivo significativo na dor orofacial. O efeito pode ser em parte devido ao antagonismo do TRPA1. O fato de que o

			temporomandibular (ATM) de ratos (50 µL). Administração prévia tópica (loção) e por via oral (xarope) de BISA foram realizadas antes da estimulação de dor. A avaliação comportamental de dor foi analisada.	cinamaldeído e explorar os mecanismos inibitórios envolvidos.	efeito do BISA permaneceu após a incorporação em formulações orais e tópicas sugere que o composto pode ser um adjuvante útil no tratamento da dor orofacial
10	Cardioprotective effect of (-)- α -Bisabolol in animal model of myocardial infarction Ojha, Azimullah, Tae e Meeran (2017).	Web of Science	Pesquisa experimental in vivo. O estudo induziu infarto do miocárdio, em ratos, através da duas injeções subcutâneas de isoproterenol em intervalo de 24h. BISA (20 mg / Kg) foi administrado por via oral durante 15 dias. Os níveis de agentes antioxidantes, lesões do tecido, níveis pressóricos e citocinas pró-inflamatórias foram analisados.	Investigar a atividade cardioprotetora do Bisabolol em um modelo animal.	Os resultados indicam que o Bisabolol disponível na dieta pode ser útil para prevenir o início e a progressão da lesão miocárdica.
11	α -bisabolol-loaded lipid-core nanocapsules reduce lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in mice D'Almeida, Pacheco de Oliveira, de Souza, de Sá Coutinho, Ciambarella, Gomes, Terroso, Guterres, Pohlmann, Silva, Martins e Bernardi (2017).	PubMed	Pesquisa experimental, <i>in vivo</i> . Qualitativa. Administração, via oral, de nanopartícula acrescida de alfa-bisabolol em modelo animal aflição respiratória aguda induzida por inalação de lipopolissacarídeo.	Desenvolver um sistema de entrega de drogas usando nanocápsulas de núcleo lipídico (LNCs) para melhorar os efeitos antiinflamatórios de α -bis administrado por via oral.	Os resultados mostram claramente que usando LNCs, α -bis foi capaz de diminuir a inflamação induzida por LPS.
12	Antinociceptive effect of (-)- α -bisabolol in nanocapsules Teixeira, Vieira-Neto, da Costa, Silva e Campos. (2017).	PubMed	Pesquisa experimental em camundongos utilizando modelo de nocicepção corneana e administração prévia de nanopartícula acrescida de 200 mg / mL de alfa-bisabolol.	Desenvolver e avaliar o efeito antinociceptivo de um sistema de liberação de fármacos contendo (-) - α -bisabolol (BISA).	Os resultados mostraram que animais pré-tratados com BISA-NC tiveram redução significativa no número de comportamento nociceptivo.
13	Corneal antinociceptive effect of (-)- α -bisabolol. Teixeira, Costa e Campos (2017).	PubMed	Pesquisa experimental in vivo. A nocicepção aguda da córnea foi induzida com administração local de solução salina hipertônica em camundongos 60 min após o tratamento tópico com soluções ou pomada contendo BISA (50 - 200 mg / mL). O comportamento nociceptivo por 30 segundos foi avaliado.	Avaliar a eficácia antinociceptiva corneana do BISA e analisar o melhor agente solubilizante.	O BISA possui atividade antinociceptiva da córnea.

14	Pharmacological interaction of α -bisabolol and diclofenac on nociception, inflammation, and gastric integrity in rats Ortiz, Cariño-Cortés, Ponce-Monter, Castañeda-Hernández e Chávez-Piña. (2018).	PubMed	Estudo experimental <i>in vivo</i> . A pesquisa teve a duração de 7-9 semanas. Foram reproduzidos modelos experimentais de inflamação (edema de pata) e dor (formalina, dano gástrico). Utilizou-se previamente aos experimentos por via oral, doses isoladas e combinadas de BISA e diclofenaco.	Explorar os efeitos da interação entre α -bisabolol e diclofenaco na inflamação da pata de rato por injeção de carragenina, na nocicepção induzida por formalina e na integridade gástrica de ratos.	Os autores concluíram que as interações entre diclofenaco e α -bisabolol são sinérgicas. Dados sugerem que as combinações de diclofenaco - α -bisabolol podem ser uma alternativa terapêutica segura para o manejo clínico da inflamação e / ou dor inflamatória.
15	Anti-inflammatory and uterorelaxant effect of α -bisabolol on the pregnant human uterus Muñoz-Pérez, Ortiz, Ponce-Monter, Monter-Pérez e Barragán-Ramírez (2018).	Web of Science	Pesquisa experimental <i>in vitro</i> . Quantitativa. Dosagens de citocinas pró-inflamatórias, TNF α , IL-1 β e IL-10 em homogenato de miométrio humano. Dosagem de AMPc por ELISA.	Avaliar a <i>in vitro</i> efeito antiinflamatório e útero-relaxante do α -bisabolol no miométrio de gestantes humanas.	O α -bisabolol mostrou ser um agente adjuvante potencialmente seguro e eficaz nos casos de parto prematuro, uma área do tratamento farmacológico que requer melhora urgente.
16	(-)- α -bisabolol prevents neuronal damage and memory deficits through reduction of proinflammatory markers induced by permanent focal cerebral ischemia in mice. Fernandes, do Carmo, Fonteles, Neves, Silva, Pereira, Ferreira, Lima, Neves e Andrade. (2018).	Web of Science	Estudo experimental <i>in vivo</i> . Os animais foram tratados com (-) - α -bisabolol (50, 100 e 200 mg / kg / dia, por via oral) ou veículo (3 % entre 80) um dia antes e 1h após a oclusão da artéria cerebral. O tratamento continuou uma vez por dia durante cinco dias.	Investigar os efeitos neuroprotetores do (-) - α -bisabolol em camundongos submetidos à oclusão permanente da artéria cerebral média.	Os dados mostraram que o (-) - α -bisabolol apresenta ação neuroprotetora provavelmente devido à sua atividade antiinflamatória, embora outros mecanismos não possam ser descartados.
17	Anti-hyperalgesic effect of (-) - α -bisabolol and (-) - α -bisabolol / β -Cyclodextrin complex in a chronic inflammatory pain model is associated with reduced reactive gliosis and cytokine modulation Fontinele, Heimfarth, Pereira, Rezende, Lima, Barbosa Gomes de Carvalho, Pires, Guimarães, Carvalho, Barreto, Campos, Antonioli, Araújo, Quintans-Júnior e Quintans (2019).	Science Direct	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> . Indução de dor crônica em camundongos por administração de adjuvante (FCA) ou lesão parcial do nervo isquiático. Animais foram tratados v.o. com BISA isolado ou em associação com β -ciclodextrina.	Avaliar o efeito antinociceptivo e antiinflamatório do (-) - α -bisabolol (BIS) isolado e complexado com (β CD) em modelos pré-clínicos de dor crônica.	O BIS e o BIS- β CD têm um efeito anti-hiperalgésico em um modelo de dor inflamatória crônica, bem como em um modelo de dor neuropática. Assim, concluímos que o BIS é uma molécula promissora para o tratamento da dor crônica.
18	(-) - α -Bisabolol reduces nociception and central trigeminal sensitization in acute orofacial neuropathic pain induced by infraorbital nerve injury. Melo, Panchalingam, Cherkas, Campos, Avivi-Arber e Sessle. (2019).	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vivo</i> . Foi realizada transecção do nervo infraorbital ou operação simulada em ratos machos adultos. A administração de BISA foi realizado por via IV no 7º dia do pós-operatório e foram feitas as mensurações da	Examinar se o (-) - α -bisabolol (BISA), pode atenuar o comportamento nociceptivo e a sensibilização central em um modelo de roedor de dor neuropática do trigêmeo.	Os achados demonstraram que o BISA pode atenuar o comportamento nociceptivo e a sensibilização central em um modelo experimental de dor neuropática trigeminal aguda.

			sensibilidade mecânica facial.		
19	Clinical efficacy of new α -bisabolol mouthwashes in postoperative complications of maxillofacial surgeries: a randomized, controlled, triple-blind clinical trial. Amora-Silva, Ribeiro, Mendes, Viera-Neto, Abdon, Costa e Campos (2019).	Web of Science	Ensaio clínico randomizado, controlado e triplo-cego realizado com 30 pacientes, submetidos à cirurgia oral e maxilofacial. Foram desenvolvidos três tipos de enxaguatórios bucais, baseados em clorexidina 0,12 %, BISA 0,5 % e clorexidina 0,12 % + BISA 0,5 %. Foram avaliadas a dor, a cicatrização e as infecções no pré e pós-operatório.	Avaliar a eficácia dos enxaguatórios bucais à base de α -bisabolol (BISA) na higiene bucal de pacientes submetidos à cirurgia oral e maxilofacial.	Os resultados indicam que os enxaguatórios bucais à base de BISA apresentam eficácia clínica, na melhora da higiene oral e cicatrização de feridas, bem como na redução da dor pós-operatória.
20	α -Bisabolol, a Dietary Bioactive Phytochemical Attenuates Dopaminergic Neurodegeneration through Modulation of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Apoptosis in Rotenone-Induced Rat Model of Parkinson's disease. Javed, Meeran, Azimullah, Bader Eddin, Dwivedi, Jha e Ojha. (2019).	PubMed	Estudo experimental <i>in vivo e in vitro</i> . O estudo promoveu indução de neurodegeneração por rotenona (ROT). Os animais foram tratados por 4 semanas com dose diária de BISA (50 mg / Kg), via intraperitoneal. A análise dos mediadores antioxidantes e antiinflamatórios, foram realizadas.	Investigar os efeitos neuroprotetores do BISA.	Os resultados do estudo são sugestivos para os efeitos neuroprotetores do BISA por meio de propriedades antioxidante, antiinflamatória e antiapoptóticas em modelo de Doença de Parkinson induzido por ROT.
21	Pharmacological properties of α - Bisabolol Sesquiterpen: a brief review Souza, Gomes, Cruz, Santos e Oliveira Filho (2019).	PubMed	Revisão de literatura. Pesquisa sobre o potencial farmacológico do alfa-bisabolol.	Realizar uma revisão de literatura sobre as propriedades farmacológicas do α - bisabolol e sua aplicação como alternativa para o tratamento das mais diversas patologias que podem acometer o ser humano.	Há poucas pesquisas sobre as ações do BISA, principalmente <i>in vivo</i> , de seu potencial farmacológico. Sendo assim, são necessárias mais pesquisas a respeito de seus efeitos.
22	α - Bisabolol suppresses the inflammatory response and ECM catabolism in advanced glycation end products-treated chondrocytes and attenuates murine osteoarthritis. Xu, Sheng, Dou, Chen, Zhou e Lin, Yang (2020).	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vitro</i> . Foram isolados condrócitos humanos com modelo de osteoartrite (OA), tratados com BISA.	Avaliar o efeito antiinflamatório e condroprotetor do BISA na progressão da osteoartrite e explorar seu mecanismo subjacente.	O tratamento com BISA foi capaz de suprimir a inflamação na OA e pode ser utilizado como terapia auxiliar no tratamento da OA.
23	Effect of (-) - α -Bisabolol on the Inflammatory Response in Systemic Infection Experimental Model in C57BL/6 Mice. Cavalcante, Silva-Filho, Wiirzler, Cardia, Uchida, Silva-Comar, Bersani-Amado	PubMed	Pesquisa experimental <i>in vivo e in vitro</i> . Foram feitos ensaios para avaliar a viabilidade celular e atividade fagocítica de neutrófilos <i>in vitro</i> . Foi induzido sepse	Avaliar o efeito do BISA na resposta inflamatória e na taxa de sobrevivência em um modelo de infecção sistêmica, e na atividade	Os resultados sugerem que o BISA apresenta atividade na quimiotaxia leucocitária e na produção de NO, além de mostrar

e Cuman (2020).		por ligadura e punção cecal nos animais tratados e avaliaram o número diferencial e total de leucócitos, produção de óxido nítrico, mieloperoxidase e índice de sobrevivência.	fagocítica dos neutrófilos <i>in vitro</i> .	que promove aumento na taxa de sobrevivência dos animais submetidos ao modelo CLP.
-----------------	--	--	--	--

Fonte: Autores (2021).

Durante a produção da revisão integrativa, podemos perceber que o maior número de publicações sobre o BISA, se relaciona com sua potencial atividade sobre os mecanismos envolvidos no processo inflamatório, totalizando 22 produções (59.45 %) das 37 selecionadas. Tais resultados podem ser encontrados no Quadro 2, onde estão apresentados o nome dos autores, ano de publicação, título do estudo, a metodologia empregada, os objetivos da pesquisa e a conclusão dos trabalhos. Dos 21 artigos selecionados, 5 deles foram publicados no período de 2017 (23,80 %), sendo esse o ano com o maior número de pesquisas, que investigam as ações do BISA sobre as fases da inflamação. Os períodos de 2011, 2017 e 2019 se caracterizaram como os anos de 2º lugar em publicações (n=4), perfazendo 11,11 % do acervo dos artigos sobre as ações antinociceptiva e antiinflamatória do terpenóide. Os anos de 2016, 2018 e 2020, seguiram com 5,55 % (n=2), 8.338 % (n=3) e 5.55 % (n=2) em número de investigações sobre o alfa-bisabolol e sua atividade antiflogística, perfazendo 19.44 % dos artigos (n=7), nos respectivos períodos. É interessante observar que dos 10 trabalhos publicados nesses anos, 8 deles (80 %) utilizaram, como metodologia, a pesquisa experimental *in vivo*, empregando roedores. Entre os protocolos experimentais que avaliaram a capacidade antinociceptiva, antiinflamatória e antioxidante, os autores usaram como desafio a pleurisia (n=1), as lesões por reperusão (n=2), o edema de pata e dor orofacial (n=1), septicemia (n=1) além de modelos que reproduzem situações clínicas de dor crônica (n=1) e dor neuropática (n=2). O artigo publicado por Carvalho et al. (2018), mostra que a dor crônica no Brasil, já constitui um problema de saúde pública, e afeta dois terços da população. Os autores referem que essa condição, é de alta prevalência e severidade em nosso país. Desta forma, tais estudos tornam-se imperativos e devem ser estimulados. Outra observação pertinente das publicações, está no fato dos modelos empregados, também analisarem a atividade antioxidante do BISA, uma vez que já está bem estabelecida a íntima relação entre os produtos do estresse oxidativo e a ativação de vias pró-inflamatórias nos diversos tecidos (McGarry et al., 2018).

O interesse em investigar a bioatividade do BISA sobre condições clínicas, que promovem inflamação e produção de radicais livres, foi explorada por Rocha et al. (2010), entre outros. Os autores utilizaram um modelo animal que reproduz quadro de úlcera gástrica, por mecanismos distintos. Um dos modelos (indometacina), reproduz a condição de ulceração por inibição da produção de prostaglandina (PGE2) de ação gastroprotetora, e o outro por ação direta do etanol (radicais livres) sobre a mucosa gástrica. Ambos apresentam mecanismos lesivos bem esclarecidos e se relacionam com o aumento da permeabilidade celular e inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), e com o aumento de ânions superóxido, radicais hidroxila e peroxidação lipídica, induzido pelo estresse oxidativo (Glavin & Szabo, 1992; Repetto & Llsuy, 2002; Wallace, 2008). O uso preventivo, por via oral, de doses de 100 e 200 mg / Kg de BISA, foi capaz de proteger a mucosa gástrica dos animais em ambas as simulações supracitadas. Durante os experimentos, os autores desafiaram os animais tratados com o bioativo, através da administração intraperitoneal de agentes ulcerativos (L-NAME 10 mg / Kg; glibenclamida 10 mg / Kg e indometacina 10 mg / Kg). Entretanto, o desafio com os compostos não foi capaz de reverter a gastroproteção proporcionada pelo BISA. Nesse estudo, também foram analisadas as dosagens de glutathiona reduzida (GSH), do conteúdo gástrico dos animais. Todos os animais com lesão gástrica sem tratamento, mostraram níveis reduzidos de grupos sulfidril, gerando assim um ambiente propício para a produção de radicais livres. Em contrapartida, os animais tratados com o α - bisabolol tiveram os

níveis de grupos sulfidril aumentados, sugerindo assim que, o aumento da biodisponibilidade desses compostos possa estar envolvido com o mecanismo de gastroproteção, observado nos animais em uso de BISA.

No que se diz respeito à avaliação do BISA sobre a inibição da inflamação, Kim et al. (2011) desenvolveram ensaios *in vitro* com células RAW264.7, e observaram que o terpenóide inibiu a produção de óxido nítrico e PGE₂, por consequência da redução da expressão dos genes iNOS e COX-2. As vias promotoras de sinalização pró-inflamatória, envolvidas nesse mecanismo são a ERK e p38, as quais foram bloqueadas pelo BISA. Há evidências indicando que o α - bisabolol pode diminuir a produção de eicosanóides pró-inflamatórios, a quimiotaxia e a permeabilidade vascular (Leite et al., 2011).

Sobre a potencial ação antinociceptiva do α - bisabolol, foram elegidos para essa revisão, 9 artigos no total (14.06 %). Todos os pesquisadores utilizaram modelos clássicos de indução de dor nociceptiva (periférica) ou neuropática pela administração de substâncias algogênicas, como por exemplo, carragenina (CAR), dextrana (DXT), óleo de cróton (OC), óleo de mostarda, formalina, entre outros.

Foram publicados no ano de 2011, 2 artigos (Rocha et al., 2011; Leite et al., 2011) sobre o provável efeito antinociceptivo do BISA, em modelos experimentais de dor periférica. Nos estudos de Rocha et al. (2011) a administração por gavagem nas doses de 100 e 200 mg / Kg, em animais com edema de pata induzido por carragenina e dextrana, foi capaz de reduzir o inchaço de forma significativa, quando comparados ao grupo controle. Adicionalmente, os autores observaram que o composto estudado, também reduziu o edema de pata em modelos induzidos por 5-HT. Porém, não foi capaz de reproduzir o mesmo efeito sobre edema de pata provocado por histamina. Já nos modelos de nocicepção visceral, induzida por ácido acético e dor periférica induzida por administração intraplantar de formalina, nas doses de 25 e 50 mg / Kg, o α -bisabolol promoveu ação antinociceptiva. Entretanto, esse estudo sugere que o bioativo não tem ação sobre dores aliciadas por mecanismos térmicos (placa quente), mas diminui a hipernocicepção provocada por mecanismos mecânicos (carragenina). Reunindo todos os dados, os autores sugerem que as ações antinociceptivas do BISA não se relacionam com vias neuronais de dor, mas sim com interferência nas respostas inflamatórias locais, uma vez que diminuem a migração de leucócitos, a degranulação de neutrófilos e a produção de TNF- α na periferia.

Adicionalmente, Rocha et al. (2011), utilizando modelo de lesão gástrica, por estresse oxidativo (etanol), analisou a atividade de enzimas envolvidas nos mecanismos de proteção e produção de radicais livres (mieloperoxidase, superóxido dismutase e catalase), bem como, os produtos formadores e finais do estresse oxidativo, tais como: a peroxidação de lipídeos de membrana e a produção de nitritos. Os resultados do estudo evidenciaram que, o (-) α - bisabolol foi capaz de aumentar a atividade da superóxido dismutase, diminuir a peroxidação lipídica, reduzir a atividade da catalase e mitigar o influxo de células inflamatórias na mucosa gástrica. Desta forma, as lesões nos animais tratados foram mínimas, pela diminuição do estresse oxidativo e processo inflamatório.

Tais publicações foram o “ponta pé” para outras avaliações sobre o tema. Leite et al. (2012), reproduziram protocolos de dor visceral e dermatite em camundongos. Em ambas avaliações, as dosagens utilizadas de BISA foram de 50, 100 e 200 mg / Kg por via oral em modelo de pleurisia ou injeção intracolônica em camundongos, induzidas por mecanismos agentes algogênicos distintos. Os resultados mostraram a efetividade do BISA como agente antinociceptivo visceral e tal efeito não é de forma dose-dependente, além disso foi eficaz em inibir a dermatite induzida por todos os agentes nocivos empregados no estudo, incluindo a capsaicina (agonista do TRPV1). Os dados foram baseados na coleta de informações sobre o comportamento nociceptivo dos animais pré-tratados com o bioativo. Ademais, Leite et al. (2012), referem que foram realizados estudos sobre o envolvimento dos receptores nitrérgicos, noradrenérgicos, K_{ATP}, 5-HT₃ e TRPV₁ no efeito do BISA sobre a sensação dolorosa. Sendo assim, os animais foram tratados com L-NAME (10 mg / kg, ip), ioimbina (2 mg / kg, ip), glibenclamida (5 mg / kg, ip), ondansetron (10 mg / kg, ip) ou vermelho de rutênio (3 mg / kg, sc), 30 minutos antes da administração de BISA (50 mg / kg). Os resultados revelaram que tais agentes não foram capazes de reverter o efeito

antinociceptivo da droga natural, porém os testes foram inconclusivos e há necessidade de maiores investigações para elucidação dos reais mecanismos inibitórios do BISA na dor.

Entre os anos de 2011 a 2016, há um hiato nas publicações sobre as ações antiflogísticas do BISA. Os autores Barreto et al. (2016) e Melo et al. (2016) retomam as pesquisas sobre os mecanismos da antinociceção e anti-inflamatória do terpenóide, reproduzindo modelos experimentais em camundongos. Os dois autores objetivaram avaliar a ação do α -bisabolol sobre o comportamento nociceptivo, de dor orofacial induzida por algogênicos. Entretanto, foram utilizadas diferentes doses de BISA. Barreto et al (2016) utilizou o pó nas concentrações de 25 e 50 mg / Kg e promoveu a indução de dor, por administração de formalina 20 μ L (2 %), capsaicina (20 μ l, 2,5 μ g) e glutamato (20 μ l, 25 Mm) no lábio superior direito dos animais. Os resultados mostraram que o tratamento prévio com BISA foi eficaz em todos os testes de dor, inclusive no teste de formalina, na fase neurogênico (primeira fase) e na fase inflamatória (segunda fase). Melo et al. (2016) utilizaram o pó de BISA nas doses de 100, 200 e 400 mg / Kg, e produziram uma loção e xarope do terpenóide nas concentrações de 50, 100 e 200 mg / Kg. A dor orofacial foi impelida por administração de formalina e cinamaldeído no lábio superior ou articulação temporomandibular. A conclusão dos autores foi de que o BISA pode ser um útil adjuvante no tratamento de dor orofacial, pois o efeito pode estar associado ao antagonismo dos receptores TRPV1, devido à alta afinidade de ligação do composto por tais receptores, observada durante o estudo de docking molecular utilizando HC-030031 (antagonista do receptor de TRPV1).

Ainda em 2016, Barreto et al. (2016) apontaram em seus estudos, que o uso de BISA em modelo animal de pleurisia, foi capaz de promover uma marcante redução dos níveis de TNF- α e de IL-1 β , evidenciando sua significativa atividade antiinflamatória.

O modelo experimental de lesão renal aguda (I/R), provocada por nefrectomia seguida de clampagem da artéria renal, gera isquemia local, e a reperfusão, após 60 minutos, é capaz de promover estresse oxidativo importante. Tal protocolo vem sendo utilizado para estudar os mecanismos envolvidos na ação antioxidante de várias drogas vegetais (Torres-González et al., 2018; Hussien et al., 2020).

O tratamento via oral, em ratos, com 100 mg / Kg de BISA por 24 horas, após a indução de I/R, protegeu o tecido renal dos danos causados pela ação de radicais livres. Parâmetros como diurese, ingestão hídrica, osmolaridade urinária, níveis de creatinina, ureia, ácido úrico, depuração da creatinina, proteinúria, níveis de KIM-1 e mucroalbuminúria estavam significativamente melhores, quando comparados ao controle. Os dados foram de encontro com a avaliação histológica do tecido renal, onde pode-se observar melhora marcante sobre a congestão vascular e depósitos proteicos intratubulares. Ademais, os autores relatam menores níveis de TBARS (ácido tiobarbitúrico) e GSH nos tecidos dos animais tratados (Sampaio et al., 2016).

Posteriormente, Ojha et al. (2017) e Javed et al. (2019), contribuíram com esses achados, pois os pesquisadores objetivaram seus estudos para a elucidação dos prováveis mecanismos, envolvidos na ação antioxidante do bioativo.

Nos estudos de Ojha et al. (2017), essas afirmações acerca da capacidade do BISA, em inibir a ação de radicais livres foi confirmada. O tratamento por 15 dias com (-) - α - bisabolol (20 mg / Kg), em modelo animal de infarto do miocárdio, reproduziu os mesmos resultados. Os animais tratados tiveram aumento da atividade das enzimas antioxidantes, assim como houve restauração da atividade de enzimas do miocárdio e inibição da peroxidação lipídica. O desfecho das análises, revelaram menor processo inflamatório por redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando em mionecrose, edema e infiltração neutrofilica diminuída.

O estudo dirigido por Teixeira et al. (2017) se embasou na busca de nanossistemas que melhoram a biodisponibilidade e estabilidade de óleos essenciais e por consequência, otimizam a ação farmacológica do mesmo. Logo, o objetivo da pesquisa foi avaliar a eficácia da ação antinociceptiva de nanopartículas adicionadas de BISA em modelo de dor por ativação de receptores TRPV1, uma vez que o mesmo grupo de pesquisadores propôs que a bioatividade de inibição da dor pelo

sesquiterpeno, se dá por antagonismo desses receptores. O modelo de dor corneana foi o elegível, pois há densa inervação nesse tecido e grande população de receptores TRPV1. Além disso, estudos mostram que a indução nociceptiva na córnea, ativa transitoriamente os neurônios WDR (nociceptivos) no subnúcleo caudal do trigêmeo (Carstens, Kuenzler & Handwerker, 1998), sendo então útil em estudos sobre dor orofacial. Os achados do estudo colaboram com a tese de que a provável ação do BISA, nesse tipo de modelo, se dá pelo bloqueio dos receptores supracitados e também, pelo bloqueio irreversível dos canais de sódio voltagem - dependentes (Alves et al., 2010).

Nos anos subsequentes, Ortiz et al. (2018) e Fontinele et al. (2018), promoveram estudos que corroboram com os resultados anteriores.

A diminuição dos níveis de TNF- α e de IL-1 β , em experimentos de atividade antiinflamatória do BISA, foram reforçadas por um estudo que utilizou um modelo *in vitro*, de amostras de miométrio humano de grávidas (Munõz- Pérez et al., 2018). Em outro estudo realizado por Fontinele et al. (2018), utilizando modelo de dor por inflamação crônica, através da ativação da resposta adaptativa do sistema imune ou lesão parcial do nervo isquiático, o tratamento prévio com 50 mg/Kg de BISA ou BISA *plus* β -ciclodextrina, contribui com a afirmação dos demais, em relação à inibição da produção de TNF- α e acrescentam ao efeito, a capacidade do bioativo em estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10), modular a liberação de citocinas e inibir a expressão de Iba-1 glial, marcador de injúria neuronal.

Em uma avaliação comparativa da ação analgésica, inflamatória e dano gástrico da combinação ou uso isolado de α -bisabolol e diclofenaco, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), revelou que as ações antiflogísticas do AINE e do BISA são sinérgicas, porém a administração sistêmica de BISA isolado, promoveu inibição da dor e da inflamação, sem produção de dano gástrico. O uso da combinação BISA/diclofenaco, diminuiu o efeito de dano no tecido gástrico. Sendo assim, tal associação pode contribuir para o tratamento de dores crônicas com menores efeitos colaterais (Ortiz et al., 2018).

Javed et al. (2019) estudaram o efeito da administração intraperitoneal de 50 mg / kg de BISA, por 4 semanas, em modelo experimental de Doença de Parkinson (DP) induzida por rotenona (ROT), em ratos. A administração de ROT perturba o equilíbrio antioxidante - oxidante no sistema nervoso central (SNC), que contribui para a instalação de neuroinflamação e neurodegeneração dopaminérgica, observados no início da DP. A patogenicidade da ROT no SNC se caracteriza por estresse oxidativo, inflamação e apoptose. O uso de BISA preveniu significativamente, a perda de neurônios dopaminérgicos e fibras na substância negra e estriado. Os autores relacionam o efeito protetor, a capacidade do bioativo em inibir o estresse oxidativo, induzido pela ROT, pela capacidade de restaurar o MC-I mitocondrial, bem como por melhorar a atividade das enzimas superóxido dismutase e catalase (enzimas antioxidantes). Adicionalmente, atenuou a ativação de células da glia, inibiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e mediadores inflamatórios (iNOS e COX-2) no estriado. As análises de neurônios dopaminérgicos, evidenciaram menor número de células em apoptose nos animais tratados, através da regulação positiva de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2) e negativas de proteínas pró-apoptóticas (Bax, caspases 3 e 9 clivadas).

Fernandes et al. (2019) realizaram uma pesquisa sobre o efeito do α -bisabolol no modelo de isquemia cerebral focal em camundongos, embora haja escassez de estudos sobre esse tema. Os autores obtiveram resultados significativos com a administração oral de BISA (50, 100 e 200 mg / Kg) por 5 dias, após a oclusão permanente da artéria cerebral média. Os autores sugerem que as doses de 100 e 200 mg / Kg de BISA foram capazes de reduzir substancialmente a área de infarto e os déficits neurológicos causados pelo modelo experimental. Acrescenta que a maior dosagem (200 mg / Kg), melhorou a viabilidade celular e reduziu a astrogliose e também a degeneração neuronal da região afetada. Os testes de atividade motora, memória e cognição foram melhorados no grupo tratado, em comparação ao grupo controle. As análises *in vitro* do córtex temporal e estriado, evidenciaram aumento da atividade da MPO, iNOS e da imunorreatividade no TNF- α nessas áreas. Sendo assim, concluiu-se que o BISA apresenta atividade neuroprotetora e pode ser uma alternativa terapêutica no tratamento de doenças neurodegenerativas e no acidente vascular encefálico.

Um ensaio clínico randomizado, controlado e triplo-cego foi desenvolvido por Amora-Silva et al. (2019), o qual analisou a eficácia de uma preparação galênica contendo BISA 0.5 % (enxaguatório bucal), sobre os efeitos pós-operatórios de 30 pacientes, submetidos à cirurgia orofacial e maxilofacial. O uso do produto 2 vezes ao dia, por 15 dias, mostrou eficácia comparativa ao enxaguatório padrão (clorexidina 0,12 %), recomendado nessas situações. Os autores referem que a associação de clorexidina e BISA resultaram em melhora aparente, mas não estatística, da manifestação da dor pós-operatória, cicatrização de feridas e melhora de higiene bucal, nesse grupo em particular. Desta forma, pode servir como um substituto da clorexidina 0.12 % em cirurgias bucomaxilofaciais.

Os achados de Cavalcante et al. (2020) colaboram com os resultados dos autores anteriores, uma vez que o estudo mostra que o composto foi capaz de diminuir a quimiotaxia de polimorfonucleares em modelo animal de peritonite. Tal efeito é dose dependente (50 e 100 mg / Kg). A pesquisa do efeito do BISA sobre a produção de NO, mostrou que a dose de 200 mg / Kg, foi capaz de aumentar os níveis de nitrito no exsudato peritoneal. As doses de 50 e 100 mg / Kg de BISA, influenciaram a atividade da MPO, sendo observado um aumento de 35 e 50 %, respectivamente, de sua função nos animais tratados.

Dando seguimento aos estudos em condições de inflamação e dor crônica, Xu et al. (2020) desenvolveram um modelo de osteoartrite (OA) para testar a capacidade antiinflamatória e condroprotetora do BISA. A pesquisa se torna interessante, pois os autores além de avaliar a capacidade antiinflamatória do BISA sobre a sinalização de citocinas, também desafia o composto frente a situações de lesão tecidual inerentes ao envelhecimento, pela deposição de AGEs (produtos finais de glicação avançada). O estudo foi conduzido em duas fases, *in vitro*, pela análise de condrócitos humanos pré tratados com BISA (2,5, 5, 10 μ M) por 24 h e sendo expostos à AGEs. A outra fase, *in vivo*, foi realizada através de modelo experimental cirúrgico de osteoartrite (lesão de menisco medial) e tratamento prévio com 30 mg / Kg de BISA em camundongos. Os achados da primeira fase (*in vitro*) mostraram que o pré-tratamento com BISA foi capaz de suprimir a reação inflamatória induzida por AGE, e em adição inibiram a degeneração da matriz extracelular (ECM) por mecanismos que sugerem o bloqueio da sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B), p38 e c-Jun N-terminal quinase (JNK). Já os resultados da segunda fase (*in vivo*) evidenciaram que a administração de BISA melhorou as alterações radiológicas e histopatológicas induzidas por lesão do menisco medial, em relação ao grupo controle, e resultou em melhores pontuações ultrassonográficas de OA de joelho (pontuação OARSI).

Analisando os artigos, pode-se inferir que a ação analgésica do BISA é primordialmente em nível periférico e está diretamente ligada a propriedades anti-inflamatórias (Rocha et al., 2011; Kim et al., 2011; Leite et al., 2011; Barreto et al., 2016, Werner et al., 2017; Ortiz et al., 2018; Muñoz-Pérez et al., 2018; Fernandes et al., 2018; Xu et al., 2020).

4. Conclusão

O consumo de *camomila* (*Matricaria chamomilla*) em nosso país é de grande aceitação por suas características organolépticas e bioativas. Há inclusive, a inserção da espécie vegetal em preparações fitoterápicas indicadas pelo SUS e faz parte, na 16ª citação, da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), a qual faz parte da Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas (Brasil, 2016). Sendo assim, as pesquisas com a droga vegetal têm sido incentivadas pelo governo de nosso país. É sabido que o uso de óleos essenciais de plantas com potencial farmacológico, são mais indicados para a pesquisa, por serem mais puros, e por isso de melhor elucidação dos mecanismos que envolvem sua ação farmacológica. Reunindo essas informações, o BISA tornou-se assunto de grande interesse científico por apresentar várias vantagens em seu estudo e por sua comprovada atividade contra diversas enfermidades, tais como efeito calmante, antialérgico, antibactericida, anti-inflamatório, antineoplásico, antioxidante, hepatoprotetor, analgésico, entre outros. Portanto, o estudo da eficácia do uso terapêutico de BISA como droga natural alternativa ou adjuvante em situações clínicas inflamatórias (agudas ou crônicas) e álgicas, que imponham tratamentos farmacológicos prolongados e que tragam efeitos adversos importantes e prejudiquem a qualidade de vida do usuário e sua

aderência ao tratamento, são imperativos. Logo, essa revisão de literatura teve o intuito de auxiliar na compilação de dados referentes ao uso do óleo essencial da camomila, α - bisabolol, em diversas situações que requeriam suas propriedades anti-inflamatórias, marcadas por seus sinais cardinais (dor, edema, rubor e calor) e metabólicos (estresse oxidativo). Em quase sua totalidade, os artigos selecionados mostram a eficácia do composto isolado ou em associações, nas condições de inflamação, dor e edema. Porém, fica evidente que são necessários maiores esclarecimentos sobre os mecanismos de ação, e há pouca investigação de qualidade sobre suas ações no tecido tegumentar. Ademais, falta escopo para estabelecimento da dosagem mínima efetiva nos estudos *in vivo* e *in vitro*. Podemos também observar, que há discrepância de resultados sobre o efeito dose-dependente, o que gera dúvidas sobre as preparações e seu impacto no caso de uso contínuo e por longo prazo. Para finalizar, os autores concluem que há uma promissora utilização terapêutica do BISA em quadros de inflamação, e que mais estudos devem ser empregados para preencher as lacunas identificadas nessa revisão.

Agradecimentos

Agradecemos à Universidade Cesumar, em especial ao Departamento de Medicina, pelo incentivo e total apoio a esta pesquisa. Agradeço também aos integrantes do Programa de Ciências Farmacêuticas e do Laboratório de Inflamação.

Referências

- Abdulkhaleq, L. A., Assi M. A., Abdullah R., Zamri-Saad M., Taufiq-Yap Y. H., & Hezme, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*, 11(5):627-635. <https://doi.org/10.14202>
- Alves, A. M. H., Gonçalves, J. C., Cruz, J. S. R., & Araújo, D. A. M. (2010). Avaliação do sesquiterpeno (-) alfa-bisabolol como um novo bloqueador nervoso periférico. *Neuroscience. Letters*. 472(1), 11-15.
- Amora-Silva, B. F., Ribeiro, S. C., Vieira, C. L. F., Mendes, R., Vieira-Neto, A. E., Abdon, A. P. V., Costa, F.N., & Camposet. A. R. (2019). Clinical efficacy of new α -bisabolol mouthwashes in postoperative complications of maxillofacial surgeries: a randomized, controlled, triple-blind clinical trial. *Clinical Oral Investigation*, 23, 577–584. <http://doi.org/10.1007/s00784-018-2464-4>
- Araújo, M. C., dos Santos, H. R., de Sousa, F. A. G., Feitosa, J. V., & Martins, C. J. G. (2015). Content, Yield and quality of essential oil *Vanillosmopsis arborea* (Gardner) Baker (candeieiro) and its allelopathy. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 20(1), 131-141.
- Bardin, L. (2011). *Análise de conteúdo*. Editora 70, 288.
- Barreto, R. S. S., Quintans, J. S. S., Amarante, R. K. L., Nascimento, T. S., Amarante, R. S., Barreto, A. S., Pereira, E. W. M., Duarte, M. C., Coutinho, H. D. M., Menezes, I. R. A., Zengin, G., Aktumsek, A., & Quintans-Júnior, L. J. (2016). Evidence for the involvement of TNF- α and IL-1 β in the antinociceptive and anti-inflammatory activity of *Stachys lavandulifolia* Vahl. (Lamiaceae) essential oil and (-)- α -bisabolol, its main compound, in mice. *Journal Ethnopharmacology*, 15(191), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.022>
- Bergman, M. E., Davis, B., & Phillips, M. A. (2019). Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. *Molecules*, 24(21), 3961. <https://doi.org/10.3390/molecules24213961>.
- Biniecka, M., Kennedy, A., Fearon, U., Ng, C. T., Veale, D. J., & O'Sullivan, J. N. (2010). Oxidative damage in synovial tissue is associated with in vivo hypoxic status in the arthritic joint. *Annals Rheumatic Diseases*, 69,1172–1178. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.111211>
- Brasil (2016). Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf
- Cambui, Y. R. S., & Natali, M. R. M. (2015). Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. *Revista Da Faculdade De Ciências Médicas De Sorocaba*, 17(3), 116–119.
- Carstens, E., Kuenzler, N., & Handwerker, H. O. (1998). Ativação de neurônios no subnúcleo caudal do trigêmeo de rato por diferentes produtos químicos irritantes aplicados à mucosa oral ou ocular. *Journal Neurophysiology*, 80(2), 465-492.
- Carvalho, R. C., Maglioni, C. B., Machado, G. B., de Araújo, J. E., da Silva, J. R. T. & da Silva, M. L. (2018). Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil: a national internet-based survey study Prevalência e características da dor crônica no Brasil: um estudo nacional baseado em questionário pela internet. *BrJP*, 1(4), 331-338. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180063>
- Cavalcante, H. A. O., Silva-Filho, S. E., Wiirzler, L. A. M., Cardia, G. F. E., Uchida, N. S., Silva-Comar, F.M. S., Bersani-Amado, C.A., & Cuman, R. K. N. (2020). Effect of (-)- α -Bisabolol on the Inflammatory Response in Systemic Infection Experimental Model in C57BL/6 Mice. *Inflammation*, 43(1), 193-203. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01109-8>
- Costa, E. F. S., & Dias, G. A. C. (2013). The pathogenesis of asthma. *Revista HUPE*, 12(2), 31-40.

- D'Almeida, A., Pacheco de Oliveira, M. T., de Souza, É. T., de Sá Coutinho, D., Ciambarella, B. T., Gomes, C. R., Terroso, T., Guterres, S. S. Pohlmann, A.R., Silva, P.M., Martins, M. A., & Bernardi, A. (2017). α -bisabolol-loaded lipid-core nanocapsules reduce lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in mice. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 4479-4491. <https://doi.org/10.2147/IJN.S130798>.
- Del Ré, P. V., & Jorge, N. (2012). Spices as natural antioxidants: their application in food and implication for health. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 14(2), 389-399. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000200021>
- Felipe, L. O., & Bicas, J. L. (2017). Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. *Química nova escola*, 39(2), 120-130.
- Fernandes, M. Y. D., Carmo, M. R. S. D., Fonteles, A. A., Neves, J. C. S., Silva, A. T. A. D., Pereira, J. F., Ferreira, E. O., Lima, N. M. R., Neves, K. R., & Andrade, G. M. (2019). (-)- α -bisabolol prevents neuronal damage and memory deficits through reduction of proinflammatory markers induced by permanent focal cerebral ischemia in mice. *European Journal of Pharmacology*, 842, 270-280. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.036>
- Figueiredo, C. R. L. V. (2019). The unusual paradox of cancer-associated inflammation: an update. *Journal Brazilian Patology Medicine Laboratory*. 2019; 55(3), 321-332. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190029>
- Fontinele, L. L., Heimfarth, L., Pereira, E. W. M., Rezende, M. M., Lima, N. T., Carvalho, Y. M. B. G., Pires, E. A. M., Guimarães, A. G., Carvalho, M. T. B., Barreto, R. S. S., Campos, A. R., Antonioli, A. R., Araújo A. A. S., Quintans-Júnior, L. J., & Quintans J. S. S. (2019). Anti-hyperalgesic effect of (-)- α -bisabolol and (-)- α -bisabolol/ β -Cyclodextrin complex in a chronic inflammatory pain model is associated with reduced reactive gliosis and cytokine modulation. *Neurochemistry International*, 2019, 131, 104530. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104530>
- Frikeche, J., Couteau, C., Roussakis, C., & Coiffard, L. J. (2015). Research on the immunosuppressive activity of ingredients contained in sunscreens. *Arch Dermatology Research*, 307(3), 211-8. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1528-9>
- Fu, J., Li, F. H., Li, C. K., Li, B. M., Chen, R. Y., & Kang, J. (2019). Reviews on natural monocyclic sesquiterpenoids and their bioactivities. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 44(17), 3672-3683. <http://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20190415.201>
- Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of Inflammation. *Methods in Molecular Biology*, 1803, 57-79.
- Glavin, G.B., & Szabo, S. (1992). Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *The FASB Journal*, 6, 825-831. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5.
- Hu, S., Ma, Y. L., Guo, J. M., Wen, Q., Yan, G., Yang, S., Fu, Y. H., & Liu, Y. P. (2020). Bisabolane sesquiterpenes from *Clausena sanki* with their potential anti-inflammatory activities. *Natural Product Research*, 34(24), 3499-3505. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1582042>
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>
- Hussien, Y. A., Abdalkadim, H., Mahbuba, W., Hadi, N. R., Jamil, D. A., & Al-Aubaidy, H. A. (2020). The Nephroprotective Effect of Lycopene on Renal Ischemic Reperfusion Injury: A Mouse Model. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(4), 474-481. <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00848-7>
- Jacob, S.E., Matiz, C., & Herro, E. M. (2011). Compositae-associated allergic contact dermatitis from bisabolol. *Dermatitis*, 22(2), 102-105.
- Javed, H., Meeran, M. F. N., Azimullah, S., Bader Eddin, L., Dwivedi, V. D., Jha, N. K., & Ojha, S. (2020). α -Bisabolol, a Dietary Bioactive Phytochemical Attenuates Dopaminergic Neurodegeneration through Modulation of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Apoptosis in Rotenone-Induced Rat Model of Parkinson's disease. *Biomolecules*, 10(10), 1421. <https://doi.org/10.3390/biom10101421>
- Jadoon, S., Karim, S., Bin Asad, M. H., Akram, M. R., Khan, A. K., Malik, A., Chen, C., & Murtaza, G. (2015). Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 709628. <https://doi.org/10.1155/2015/709628>
- Kamatou, G. P., Makunga, N. P., Ramogola, W. P., & Viljoen, A. M. (2008). South African Salvia species: a review of biological activities and phytochemistry. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(3), 664-672. <https://doi.org/10.3390/biom10101421>
- Kim, S., Jung, E., Kim, J. H., Park, Y. H., Lee, J., & Park, D. (2011). Inhibitory effects of (-)- α -bisabolol on LPS-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages. *Food Chemistry Toxicology*, 49(10), 2580-2585. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.076>
- Kirsch-Volders, M., Bolognesi, C., Ceppi, M., Bruzzone, M., & Fenech, M. (2020). Micronuclei, inflammation and auto-immune disease. *Mutation Research Reviews Mutation Research*, 786, 108335. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108335>
- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. (2016). Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. Elsevier.
- Lampropoulou, V., Sergushichev, A., Bambouskova, M., Nair, S., Vincent, E. E., Loginicheva, E., Cervantes-Barragan, L., Ma, X., Huang, S. C., Griss, T., Weinheimer, C. J., Khader, S., Randolph, G. J., Pearce, E. J., Jones, R. G., Diwan, A., Diamond, M. S., & Artyomov, M. N. (2016). Itaconate Links Inhibition of Succinate Dehydrogenase with Macrophage Metabolic Remodeling and Regulation of Inflammation. *Cell Metabolism*, 12:24(1), 158-166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.004>
- Lee, J., Jun, H., Jung, E., Ha, J., & Park, D. (2010). Whitening effect of alpha-bisabolol in Asian women subjects. *International Journal Cosmetic Science*, 32(4), 299-303. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00560.x>
- Leite, G. O., Ecker, A., Seeger, R. L., Krum, B. N., Lugokenski, T. H., Fachineto, R., Sudati, J. H., Barbosa, N. V., & Wagner, C. (2018). Protective effect of (-)- α -bisabolol on rotenone-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(4), 359-365. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0207>
- Leite, G. O., Leite, L. H., Sampaio, R. S., Araruna, M. K., de Menezes, I. R., da Costa, J. G., & Campos A. R. (2011). (-)- α -Bisabolol attenuates visceral nociception and inflammation in mice. *Fitoterapia*, 82 (2), 208-211. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.09.012>

- Leite, G. O., Fernandes, C. N., de Menezes, I. A., da Costa, J. G. M., & Camposet. A. R. (2012). Attenuation of visceral nociception by α -bisabolol in mice: investigation of mechanisms. *Organic and Medical Chemistry Letters*, 2, 18. <https://doi.org/10.1186%2F2191-2858-2-18>
- Leong, H. J., Jang, I., Hyun, K. S., Jung, S. K., Hong, G. H., Jeong, H. A., & Oh, S. G. (2016). Preparation of alpha-bisabolol and phenylethyl resorcinol/TiO₂ hybrid composites for potential applications in cosmetics. *International Journal Cosmetic Sci.ence*, 38(5),524-34. <https://doi.org/10.1111/ics.12339>
- Licari, A., Ruffinazzi, G., DE Filippo, M., Castagnoli, R., Marseglia, A., Agostinis, F., Puviani, M., Milani, M., & Marseglia, G.L. (2017). A starch, glycyrrhetic, zinc oxide and bisabolol based cream in the treatment of chronic mild-to-moderate atopic dermatitis in children: a three-center, assessor blinded trial. *Minerva Pediatrics*, 69(6), 470-475. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.17.05015-0>
- Lorena, O. F., & Bicas, J. L. (2017). Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. *Química.Nova na Escola*, 39 (2), 120-130. <http://doi.org/10.21577/0104-8899.20160068>.
- Luqman, S., & Srivastava, S. (2012). Protective effect of (-) α -bisabolol on markers of oxidative stress in erythrocytes subjected to oxidative insult. *Natural Precedings*. <https://doi.org/10.1038/npre.2012.6903.1>
- Marco, C A., Santos, H. R, Feitosa, A. G. S., Feitosa, J. A., & Costa, J. G. M. (2015). Teor, rendimento e qualidade do óleo essencial de Vanillosmopsis arborea (Gardner) Baker (candeieiro) e sua ação alelopática. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 20(1), 131-141.
- Maurya, A K., Singh, M., Dubey, V., Srivastava, S. Luqman, S., & Bawankule, D. U. (2014). α -(-)-bisabolol reduces pro-inflammatory cytokine production and ameliorates skin inflammation. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 15(2):173-181. <https://doi.org/10.2174 / 1389201015666140528152946>
- McGarry, T., Biniiecka, M., Veale, D., & Fearon, U. (2018). Hypoxia, Oxidative Stress and Inflammation, *Free Radical Biology and Medicine*, 125, 15-24. <https://doi.org/10.1016 / j. freeradbiomed.2018.03.042>
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*, 140(6), 771-776. <https://doi.org/10.1016 / j. cell.2010.03.006>.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454, 428-435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Melo, LT., Panchalingam, V., Cherkas, P., Campos, A. R., Avivi-Arber, L., & Sessle, B. J. (2019). (-)- α -Bisabolol reduces nociception and trigeminal central sensitisation in acute orofacial neuropathic pain induced by infraorbital nerve injury. *Life Sciences*, 227, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.032>
- Miraj, S., & Alesaeidi, S. (2016). A systematic review study of therapeutic effects of Matricaria recuita chamomile (chamomile). *Electron Physician*, 8(9), 3024-3031. <https://doi.org/ 10.19082 / 3024>
- Muñoz-Pérez, V. M., Ortiz, M. I., Ponce-Monter, H. A., Monter-Pérez, V., & Barragán-Ramírez, G. (2018). Anti-inflammatory and utero-relaxant effect of α -bisabolol on the pregnant human uterus. *Korean Journal Physiology Pharmacology*, 22(4), 391-398. <https://doi.org/10.4196 / kjpp.2018.22.4.391>
- Nóbrega, A.T., Wagemaker, T. A. L., & Maia Campos, P. M. B. G. (2013). Antioxidant activity of Matricaria chamomilla L. extract and clinical efficacy of cosmetic formulations containing this extract and its isolated compounds. *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, (10) 2, 249-261. <https://doi.org/10.19277 / BBR.10.2.69>
- Ojha, S., Azimullah, S., Al Tace, H., & Meeran, M. F. N. (2017). Cardioprotective effect of (-)- α -Bisabolol in animal model of myocardial infarction. *Planta Medica International Open*, 4(s01), S1- S202. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608133>
- Ortiz, M. I., Cariño-Cortés, R., Ponce-Monter, H. A., Castañeda-Hernández, G., & Chávez-Piña, A. E. (2018). Pharmacological interaction of α -bisabolol and diclofenac on nociception, inflammation, and gastric integrity in rats. *Drug Development Research*, 79(1), 29-37. <https://doi.org/10.1002 / ddr.21418>
- Pacífico, D. M., Araújo, T. S. L., Sousa, N. A., Costa,Souza, L. K. M., Pereira Júnior, J. L., & Medeiros, J. V. R. (2018). Scientific and technological forecasting of matricaria recuita l. (chamomile). *Revista Gestão, Inovação e Tecnologias*, 8(2), 4339-4356. <https://doi.org/10.7198/geintec.v8i2.773>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T.C, & Mulrow, C. D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372(71).
- Moura Rocha, N. F., Venâncio, E. T., Moura, B. A., Gomes Silva, M. I., Aquino Neto, M. R., Vasconcelos Rios, E. R., de Sousa, D. P., Mendes Vasconcelos, S. M., de França Fonteles, M. M., & de Sousa, F. C. (2010). Gastroprotection of (-)-alpha-bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 24(1),63-71. <https:// doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009. 00726.x>
- Repetto, M. G., & Llesuy, S. F. (2002). Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. *Braslian Journal of Medical and Biological Research*, 35,523-534.
- Rocha, N. F. M., Oliveira, G. V., Araújo, F. Y. R., Rios, E. R. V., Carvalho, A. M. R., Vasconcelos, L. F., Macêdo, D. S., Soares, P. M. G., De Sousa, D. P., & de Sousa, F. C. F. (2011). (-)- α -Bisabolol-induced gastroprotection is associated with reduction in lipid peroxidation, superoxide dismutase activity and neutrophil migration, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(4), 455-461. <https://.doi.org/10.3390%2Fantibiotics9010028>
- Rocha, N. F.; Rios, E. R.; Carvalho, A. M.; Cerqueira, G. S.; Lopes Ade, A.; Leal, L. K.; Dias, M. L.; de Sousa, D. P., & de Sousa, F. C. (2011). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of (-)- α -bisabolol in rodents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology*, 384(6), 525-533. <https://doi.org/10.1007 / s00210-011-0679-x>
- Romagnoli C., Baldisserotto, A., Malisardi, G., Vicentini, C. B., Mares, D., Andreotti, E., Vertuani, S., & Manfredini, S. (2015). A Multi-Target Approach toward the Development of Novel Candidates for Antidermatophytic Activity: Ultrastructural Evidence on α -Bisabolol-Treated Microsporum gypseum. *Molecules*, 20(7):11765-, 76. <https:// doi.gov/10.3390/molecules200711765>
- Russell, K. & Jacob, S. E. (2010). Bisabolol. *Dermatitis*, 21(1), 57-58.

- Sampaio, T. L., Menezes, R. R., da Costa, M. F., Meneses, G. C., Arrieta, M. C., Chaves Filho, A. J., de Moraes, G. B., Libório, A. B., Alves, R. S., Evangelista, J. S., & Martins, A. M. (2016). Nephroprotective effects of (-)- α -bisabolol against ischemic-reperfusion acute kidney injury. *Phytomedicine*, 23(14), 1843-1852. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.11.008>
- Schweiger, D., Schoelermann, A. M., Filbry, A., Hamann, T., Moser, C., & Rippe, F. (2015). Highly efficient and compatible shampoo for use after hair transplant. *Clinical Cosmetic Investigational Dermatology*, 8, 355-60. <https://doi.org/10.2147/CCID.S86015>
- Sharifi-Rad, J., Sureda, A., Tenore, G., Daglia, M., Sharifi-Rad, M., Valussi, M., Tundis, R., Sharifi-Rad, M., Loizzo, M., & Ademiluyi, A. (2017). Biological Activities of Essential Oils: From Plant Chemoecology to Traditional Healing Systems. *Molecules*, 22 (1), 70. <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules22010070>
- Sharifi-Rad, M., Nazaruk, J., Polito, L., Morais-Braga, M. F. B., Rocha, J. E., Coutinho, H. D. M., Salehi, B., Tabanelli, G., Montanari, C., Del Mar Contreras, M., Yousaf, Z.; Setzer, W. N., Verma, D. R., Martorell, M., Sureda, A., & Sharifi-Rad, J. (2018). Matricaria genus as a source of antimicrobial agents: From farm to pharmacy and food applications. *Microbiological Research*, 215, 76-88. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.06.010>
- Silva, E. D. F., & Dias, G. A. C. (2013). Patogenia da asma. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 12(2), 31-40. <https://doi.org/10.12957/rhupe.2013.8485>
- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. Inflammation and cancer. *Annals of African Medicine*, 18(3), 121-126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
- Solovăstru, L. G., Stîncanu, A., De Ascentii, A., Capparé, G., Mattana, P. & Văță, D. (2015). Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α -bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*, 28(9), 406-409. <https://doi.org/10.1097 / 01.ASW.0000470155.29821.ed>
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Tanini, S., Calabrese, S., Fisher, A. D., Maggi, M., & Lo Russo, G. (2020). When Testosterone Needs to be Contrasted: A Preliminary Study of Scar Prevention in Transmen Top Surgery with an Innovative Galenic Preparation. *Aesthetic Plastic Surgery*, 44(3), 1006-1013. <https://doi.org/10.1007 / s00266-020-01678-2>
- Teixeira, G. F. D., Vieira-Neto, A. E., a Costa, F. N., Silva, A. R. A., & Campos, A. R. (2017). Antinociceptive effect of (-)- α -bisabolol in nanocapsules. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 91, 946-950. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.024>
- Teixeira, G. F., Costa, F. N., & Campos, A. R. (2017). Corneal antinociceptive effect of (-)- α -bisabolol. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1089-1092. <https://doi.org/10.1080 / 13880209.2017.1285944>
- Tholl, D. (2015). Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. *Advances in Biochemical Engineering/ Biotechnology*, 48, 63-106. https://doi.org/10.1007 / 10_2014_295
- Torres-González, L., Cienfuegos-Pecina, E., Perales-Quintana, M. M., Alarcon-Galvan, G., Muñoz-Espinosa, L. E., Pérez-Rodríguez, E., & Cordero-Pérez, P. (2018). Nephroprotective Effect of *Sonchus oleraceus* Extract against Kidney Injury Induced by Ischemia-Reperfusion in Wistar Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 9572803. <https://doi.org/10.1155 / 2018/9572803>
- Wallace, J. L. (2008). Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiological Reviews*, 88, 1547-1565.
- Werner, M., Herling, M.; Garbe, B., Theek, C., Tronnier, H., Heinrich, U., & Braun, N. (2017). Determination of the Influence of the Antiphlogistic Ingredients Panthenol and Bisabolol on the SPF Value in vivo. *Skin Pharmacology and Physiology*, 30(6), 284-291. <https://doi.org/10.1159/000480301>
- Xiao, M., Zhong, H., Xia, L., Tao, Y., & Yin, H. (2017). Pathophysiology of mitochondrial lipid oxidation: Role of 4-hydroxynonenal (4-HNE) and other bioactive lipids in mitochondria. *Free Radical. Biology & Medicine*, 111, 316-327. <https://doi.org/10.1016 / j.freeradbiomed.2017.04.363>
- Xu, C., Sheng, S., Dou, H., Chen, J., Zhou, K., Lin, Y., & Yang, H. (2020). α -Bisabolol suppresses the inflammatory response and ECM catabolism in advanced glycation end products-treated chondrocytes and attenuates murine osteoarthritis. *International Immunopharmacology*, 84, 106530. <https://doi.org/10.1016 / j.intimp.2020.106530>