

Composición química y efecto del aceite esencial de las hojas de *Lippia alba* (Verbenaceae) en los niveles de estrés académico de estudiantes universitarios

Chemical composition and effect of the essential oil from the leaves of *Lippia alba* (Verbenaceae) on the academic stress levels of university students



Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la composición química del aceite esencial de las hojas de *Lippia alba* (Asteraceae) y evaluar su efecto sobre los niveles de estrés académico de estudiantes universitarios. Las hojas fueron colectadas del Jardín Botánico Rosa Elena de los Ríos Martínez y fueron sometidas a hidrodestilación para la extracción del aceite esencial, y la composición química fue realizada por cromatografía de gases con detector de llama ionizante (GC-FID) y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). Para determinar el efecto del aceite esencial en los niveles de estrés académico, se llevó a cabo un estudio experimental con mediciones pretest y posttest, en una muestra de 38 participantes, divididos en un grupo control y un grupo experimental. El análisis químico mostró que el componente mayoritario del aceite esencial fue carvona (54,1%). Los niveles de estrés académico fueron evaluados mediante el inventario de estrés académico (IEA). Los niveles de estrés mostraron una reducción en la fase posttest del grupo experimental, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). La puntuación D de Cohen fue 0,92 y el porcentaje de cambio mostró una reducción de estrés académico de 12,96%.

Palabras clave: aceite esencial, *Lippia alba*, estrés académico.

Abstract

The aim of this investigation was to determine the chemical composition of the essential oil of the leaves of *Lippia alba* (Asteraceae) and to evaluate its effect on the academic stress levels of university students. The leaves were collected from the Rosa Elena de los Ríos Martínez Botanical Garden and were subjected to hydrodistillation for the extraction of the essential oil, and the chemical composition was carried out by gas chromatography with flame ionization detector (GC-FID) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). To determine the effect of the essential oil on the levels of academic stress, an experimental study was carried out with pretest and posttest measurements, in a sample of 38 participants, divided into a control group and an experimental group. The levels of academic stress were evaluated through the academic stress inventory (IEA). The chemical analysis showed that carvone was the main component (54.1 %). Stress levels showed a reduction in the posttest phase of the experimental group, with statistically significant differences ($p < 0.05$). Cohen's D score was 0.92 and the percentage of change showed a 12.96 % reduction in academic stress.

Keywords: essential oil, *Lippia alba*, academic stress.

Citación: Soto, M.; P. Alvarado; L. Rosales; R. Rengifo & W. Sagástegui. 2019. Composición química y efecto del aceite esencial de las hojas de *Lippia alba* (Verbenaceae) en los niveles de estrés académico de estudiantes universitarios. *Arnaldoa* 26 (1): 381 - 390. <http://doi.org/10.22497/arnaldoa.261.26119>

Introducción

Las plantas medicinales constituyen uno de los recursos naturales más valiosos para el bienestar humano (Blanco, 2014), de estas provienen alrededor de 50% de los medicamentos (Newman & Cragg, 2012), debido a que estas sintetizan unos compuestos denominados metabolitos secundarios, los cuales son poseedores de una amplia gama de actividades

terapéuticas que pueden ser aprovechadas en beneficio de la población (Guzmán *et al.*, 2004).

Dentro de los metabolitos secundarios que las plantas ostentan, se encuentran los aceites esenciales, que son compuestos volátiles, mezcla de hidrocarburos saturados y no saturados, alcoholes, aldehídos, ésteres, éteres, cetonas, fenoles y terpenos (Ali *et al.*, 2015); producidos

en mayor parte, por especies vegetales de las familias Apiaceae, Lauraceae, Myristicaceae, Lamiaceae, Asteraceae, Myrtaceae, Rosaceae, Piperaceae, Verbenaceae y Rutaceae (Simões *et al.*, 2003).

La familia Verbenaceae está conformada por alrededor de 100 géneros y 3000 especies, distribuidas en regiones tropicales, subtropicales, y templadas de América, África y Asia; y dentro de esta, se encuentra el género *Lippia* que comprende cerca de 200 especies (Linde *et al.*, 2016), donde se encuentra la especie *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. ex Britton & P. Wilson, la cual es un subarbusto perenne que puede alcanzar hasta dos metros de alto, de tallos leñosos y ramas largas arqueadas, hojas opuestas finamente dentadas con peciolo delgado, con flores hermafroditas, zigomorfas, con corola tubular de color rosado-violáceo, dispuestas en cabezuelas axilares, de color lila pálido, blanco con púrpura o rosado violáceo (Villamil, 2010).

Esta especie es usada tradicionalmente como antiespasmódico, sedante, hipoglucemiante, analgésico, hipotensor; así como para el tratamiento de dolores de cabeza, resfríos, además de enfermedades renales, estomacales, y hepáticas (Blanco, 2014). Se ha comprobado su actividad antiulcerosa (Pascual, 2001), antibacteriana (Veras *et al.*, 2011), contra la migraña (Conde *et al.*, 2011), actividad antiviral contra virus herpes simple tipo 1, anti protozoaria contra *Plasmodium falciparum*; además, extracto etanólico posee propiedades antiinflamatorias, y el aceite esencial de esta especie, posee propiedades analgésica y neurosedativas similares a diazepam (Hennebelle *et al.*, 2008), comprobándose su efecto ansiolítico tanto en animales de experimentación (Hatano *et al.*, 2012), como en estudios preliminares en seres

humanos (Soto & Alvarado, 2018a).

Bajo lo anteriormente expuesto el objetivo del presente trabajo de investigación fue evaluar el efecto del aceite esencial de *Lippia alba* (Asteraceae) en los niveles de estrés académico de estudiantes universitarios.

Materiales y métodos

Material vegetal

Las hojas de la especie *Lippia alba*, fueron recolectadas de la localidad del Jardín Botánico “Rosa Elena de los Ríos Martínez” de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, provincia de Trujillo, región La Libertad, Perú. La identificación de la especie fue realizada por el biólogo Eric Rodríguez Rodríguez, a quien le expresamos nuestro agradecimiento, y un ejemplar de la planta fue depositada en el *Herbarium Truxillense* (HUT), de la Universidad Nacional de Trujillo con número de depósito 59148.

Extracción del aceite esencial

2 Kg de hojas fueron secadas a estufa por convección de aire, a 40 °C por 24 horas. Una vez secadas, fueron colocadas en un aparato destilador de aceites esenciales, y sometidas a hidrodestilación por 3 horas. El destilado se separó tomando en cuenta sus propiedades de inmiscibilidad y diferencia de densidades entre el agua y el aceite esencial utilizando una pera de separación de vidrio. Se deshidrató las impurezas de agua del aceite esencial usando Na₂SO₄ anhidro. Luego, se filtró y se almacenó el aceite esencial en frascos de vidrio de color ámbar, y se refrigeraron a una temperatura de 4°C hasta su posterior uso.

Caracterización química del aceite esencial

Se realizó mediante la combinación

de los análisis de cromatografía de gases con detector de llama ionizante (GC-FID) y cromatografía gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). 1 μ l de aceite esencial fue sometido a análisis de GC-FID, utilizando un equipo de cromatografía Hewlett Packard 6890, donde se usó como gas de arrastre fue utilizado H₂ con una presión de 34 KPa, la temperatura del inyector fue de 250°C, y la del detector fue 250°C. Mientras que GC-MS, fue realizada con un equipo Hewlett-Packard 6890 acoplado a un detector selectivo de masa Hewlett Packard MSD 5972, donde 1 μ l de aceite esencial se sometió al análisis en una columna capilar de sílice fundida HP-Innowax (30 m x 0,25 mm (d.i), 0,25 μ m), como gas de arrastre fue utilizado Helio con una presión de 56 KPa, siendo la temperatura del inyector 250 °C y la programación empleada fue la siguiente: 40 °C (5 min), aumentando 5 °C por minuto hasta 90 °C y luego aumentando hasta 210 °C (5 min) con una tasa de 2 °C por minuto. Finalmente, la identidad de los componentes fue asignada por comparación de sus índices de retención y espectros de masas obtenido experimentalmente para cada componente con los reportados en las bases de datos de NIST2011 y la biblioteca Wiley (Tomazoni *et al.*, 2016).

Diseño

Se realizó un estudio experimental con mediciones pre test y post test, en una muestra de 38 estudiantes universitarios de una carrera de salud, con una edad promedio de 22,1 años (d.t=3,4). Estos fueron divididos aleatoriamente en dos grupos con 19 integrantes cada uno, uno denominado grupo control (GC), al cual se mantuvo en espera sin aplicación de tratamiento, y un grupo experimental (GE) a cuyos integrantes se le administro

aromaterapia a base del aceite esencial de *Lippia alba*.

Instrumentos de evaluación

El instrumento utilizado para la medición de los niveles de estrés académico fue el Inventario de Estrés Académico (IEA) modificado, el cual incluye once situaciones potencialmente generadoras de estrés en los estudiantes dentro del ámbito académico (realización de exámenes, exposición en clase, intervenciones en aula, ir al despacho del profesor, sobrecarga académica, masificación de las aulas, falta de tiempo, competitividad, realización de trabajos, tareas de estudio, trabajar en grupo) (Celis *et al.*, 2001). IEA fue validado para la población local, obteniéndose coeficientes de validación para cada ítem entre 0,22 y 0,68; así como un coeficiente de Spearman Brown de 0.81 para la confiabilidad (Soto & Alvarado, 2018b).

Procedimiento

Se realizó un curso gratuito de afrontamiento de estrés académico para universitarios. Participaron 38 estudiantes voluntarios, quienes no tuvieron experiencias previas con técnicas de relajación, yoga u otro tipo de terapia alternativa. Todos firmaron un consentimiento informado donde se especificaba los objetivos y alcances de la investigación, manteniendo y garantizando la confidencialidad y el anonimato absoluto; realizándose esta investigación bajo las normas y criterios expresados en la Declaración de Helsinki. Posteriormente, se formaron el grupo control (GC) y el grupo experimental (GE), escogiendo a los participantes de manera aleatoria mediante un sorteo. Luego se realizó el pre test con el instrumento de evaluación. Al grupo control GC, se le administró placebo con un perfume artificial, utilizando la

misma estrategia que en GE. A GE se le administró, el aceite esencial de *Lippia alba* vía inhalatoria por dispersión del aceite en la atmósfera durante 30 minutos, a través de 5 difusores ambientales colocados, 4 en cada esquina de una sala de sesiones psicoterapéutica y uno en medio del círculo de trabajo. GE recibió el estímulo experimental en 18 sesiones, durante un período de 6 semanas, con 3 sesiones por semana. Al final de este tiempo se aplicó el post test.

Análisis estadístico

Se hallaron las medias y desviaciones estándar de las variables de estudio de todos los grupos. Debido a que los datos no se ajustaron a la distribución normal, se eligieron estadísticos no paramétricos como U de Man Whitney para muestras independientes con el propósito de determinar las diferencias significativas entre las puntuaciones medias del grupo control y grupo experimental. Para comprobar la existencia de diferencias

significativas entre las fases de estudio se empleó la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. Además, se evaluó, la magnitud de cambio producido en cada grupo después de la intervención mediante la prueba de D de Cohen y se hallaron los porcentajes de cambio respectivos. Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el paquete estadístico IBM SPSS versión 24.0.

Resultados

En la tabla 1 se observa la composición química del aceite esencial de las hojas de *L. alba*, donde fueron identificados 34 compuestos, 1 compuesto no fue determinado, representando el 97,2% del total del contenido del aceite esencial, teniendo como compuestos mayoritarios a carvona (54,1%), germacreno D (7,4%), limoneno (7,2%), α -muuroleno(4,1%), longipinocarvona(3,8%), piperitenona (2,5%), (E)-Nerolidol (2,4%), sabineno (1,9%) y linalol (1,7%).

Tabla 1. Composición química del aceite esencial de las hojas de *Lippia alba*.

Compuesto	IR	%
α -Pino	926	0.2
Sabineno	955	1.9
1-octen-3-ol	968	0.7
Mirceno	974	0.3
Limoneno	1022	7.2
Gamma-terpineno	1046	1.2
Linalol	1086	1.7
Citronelal	1153	1.4
Cis-dihidrocarvona	1166	0.4
Trans-dihidrocarvona	1180	0.5
Carvona	1218	54.1
Piperitona	1240	1.0

Acetato de bornilo	1271	0.1
Timol	1282	0.1
Piperitenona	1320	2.5
Eugenol	1356	t
α -copaeno	1375	0.2
β -bourboneno	1388	0.6
β -cubebeno	1392	0.4
β -elemeno	1399	0.4
β -cariofileno	1428	0.3
Aromadendreno	1440	0.5
α -humuleno	1465	0.1
Germacreno D	1478	7.4
α -muuroleno	1490	4.1
Germacreno A	1512	1.3
δ -cadineno	1520	0.2
Germacreno B	1559	t
Bulnesol	1570	1.4
(E)-Nerolidol	1584	2.4
α -muurolol	1627	0.2
longipinocarvona	1635	3.8
α -cadinol	1654	0.1
14-Hidroxi-b-cariofileno	1660	0.2
Nd	1720	0.4
<hr/>		
Total identificados (%)		97.3
<hr/>		

IR: Índice de retención; t = trazas (<0.1%); Nd: No determinado

En la Tabla 2 se pueden observar las puntuaciones medias de estrés académico, las cuales, en relación a GC mostraron un ligero aumento en el posttest; mientras que en GE se observa que los niveles de estrés académico disminuyeron después del tratamiento con el aceite esencial, observándose diferencias estadísticamente significativas solo en las puntuaciones medias de la fase posttest ($p^a < 0.05$); mientras que también se presentan diferencias estadísticamente significativas

entre las fases de estudio para el grupo experimental ($p^b < 0.05$).

Así mismo, en la Tabla 3 se puede observar la puntuación D de GE, la cual es 0.92, determinándose que puntuaciones D superiores a 0.50 e inferiores a 1, indican una magnitud de cambio media o moderada. Así mismo, el porcentaje de cambio determinado evidencia una reducción de 12,96 % de los niveles de estrés académico.

Tabla 2. Diferencias pretest y posttest entre el grupo control y grupo experimental.

Grupos	Pretest		Posttest		p ^b
	M	DT	M	DT	
GC (Placebo)					
Estrés académico	42.14	±4.98	42.26	±5.22	0.827
p ^a					
GE (Aceite esencial)					
Estrés académico	42.76	±5.29	37.22	±5.67	0.026*
p ^a	0.642		0.000*		

a Valor de p calculado mediante la prueba de U de Man Whitney para muestras independientes.

b Valor de p calculado mediante la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas.

*p<0,05

Tabla 3. D de Cohen y porcentaje de cambio Posttest en el grupo experimental.

GE	D Post test	% Post test
Estrés académico	0.92	-12.96%

Discusión

Por largo tiempo se pensaba que la población estudiantil era la que menos sufría el impacto del estrés; sin embargo, a medida que los diferentes cambios globales relacionados a la competitividad han afectado el mundo, es más frecuente escuchar los diferentes problemas causados por esta variable dentro del ámbito académico, desde las dificultades para el aprendizaje, abandono de la carrera, problemas emocionales y de salud, y hasta el suicidio (Reddy *et al.*, 2018).

Ante este panorama, surge encontrar respuestas en fuentes de origen natural, las cuales pueden actuar solas o como complemento de estrategias de afrontamiento contra el estrés académico; una de estas alternativas, es el uso de aceites esenciales o aromaterapia, cuyo cuerpo de evidencias sobre variables como la ansiedad y el estrés, sigue

creciendo y en estudio (Redstone, 2015). Así también lo demuestran, los resultados de la presente investigación, donde la aromaterapia a base de *Lippia alba* mostró una disminución de los niveles de estrés académico después de la intervención, con resultados estadísticamente significativos (p<0.05). Estos hallazgos coinciden con los realizados por Seo (2009), quien también encontró una reducción de los niveles de estrés en estudiantes después de su intervención con aromaterapia. Del mismo modo Shing-Hong *et al.* (2013), hallaron que el aceite esencial de bergamota usado en su grupo experimental disminuyó los niveles de estrés académico de profesores; no obstante, el aroma artificial, usado en su grupo control, no obtuvo ningún efecto sobre los niveles de estrés; lo mismo ocurrió en la presente investigación donde el grupo control no manifestó ningún efecto después de la intervención. También se ha podido comprobar que

el aceite esencial de lavanda disminuye los niveles tanto de cortisol, como de cromogranina A, marcadores salivares, cuyos valores aumentan en situaciones de estrés (Toda & Morimoto, 2008). Ya, en un ámbito hospitalario, se encontró que los aceites esenciales de lavanda y bergamota disminuyen los niveles de estrés preoperatorio (Bikamoradi *et al.*, 2015); mientras que en otros estudios los niveles de estrés no se vieron disminuidos (Davis *et al.*, 2005). Estas contradicciones pueden deberse a la composición química de los aceites esenciales, ya que se ha demostrado que existen algunos compuestos como el linalol poseen propiedades ansiolíticas, sedantes y pueden aliviar el estrés, dependiendo de su quiralidad (Höfer *et al.*, 2006); mientras que otros compuestos no poseen estas propiedades, o la cantidad en la que están presentes en el aceite esencial es mínima como para producir el efecto. En el caso del aceite esencial de *Lippia alba*, este posee diversos quimiotipos, y según los hallazgos manifestados en el presente trabajo el aceite esencial posee quimiotipo carvona, lo que coincide con reportes previos realizados en el Perú (Leclercq *et al.*, 1999); aunque en el presente hallazgo el contenido de carvona haya sido menor que en otro trabajo realizado por el mismo equipo de investigación, esto puede deberse a la diferente época de colecta, y a las condiciones climatológica especiales que pudieron haberse dado en el trabajo previo, ya que en aquel, la muestra fue recolectada meses después del fenómeno del niño costero (Soto & Alvarado, 2018a), a diferencia que en el presente trabajo la muestra se recolectó al año siguiente en condiciones normales. El contenido de carvona también pudo haber influenciado en los resultados; ya que este compuesto se caracteriza por presentar

efectos ansiolítico sedantes; y posee un efecto agonista del ácido γ -aminobutírico GABA_A, muy parecido al de las benzodiazepinas (Hatano *et al.*, 2012), a esto se agrega que la carvona atenúa las neuronas en los sistemas límbico y septohipocampal, modulando las emociones relacionadas a los episodios de ansiedad y estrés (De Souza, 2007). Además, los efectos farmacológicos de los aceites esenciales pueden tener mayor rapidez, debido a que como son administrados vía inhalación y absorbidos mediante el sistema olfativo, evitan la interferencia de la barrera hematoencefálica (Lv *et al.*, 2013).

Conclusión

El componente mayoritario de las hojas de aceite esencial de *Lippia alba* es carvona (54,1%). Además, la aromaterapia en base al aceite esencial de *Lippia alba* presenta una disminución del 12,96% de los niveles de estrés académico en estudiantes universitarios, con una magnitud de cambio moderada.

Contribución de los autores

M. S.: Redacción del texto, colecciones botánicas, diseños experimentales, extracción del aceite esencial. P. A.: Redacción del texto, diseño y ejecución del experimento de aromaterapia. L. R.: Diseño y supervisión del experimento de aromaterapia. R. R. & W. S.: Redacción del texto, y apoyo en la caracterización química del aceite esencial. Todos los autores revisaron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Literatura citada

- Ali, B.; N. A. Al-Wabel; S. Shams; A. Ahmad; S. A. Khan & F. Anwar.** 2015. Essential oils used in aromatherapy: a systemic review. *Asian. Pac. J. Trop. Biomed.* 5:601–11.
- Bikamoradi, A.; Z. Seifi; J. Poorlorajal; M. Aragchian; R. Safiaryan & K. Oshvandi.** 2015. Effect of inhalation aromatherapy with lavender essential oil on stress and vital signs in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A singleblinded randomized clinical trial. *Complement Ther Med.* 23 (3):331-338.
- Blanco, M.** 2014. Rendimiento de biomasa y aceite esencial de quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown en respuesta a las prácticas agronómicas, y sus propiedades farmacológicas, ver: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/43581/Documento_completo.pdf?sequence=1 (visitado: enero 2019).
- Conde, R.; V. S. C. Corrêa; F. Carmona; S. H. T. Contini & A. M. S. Pereira.** 2011. Chemical composition and therapeutic effects of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown leaves hydro-alcoholic extract in patients with migraine. *Phytomedicine* 18(14): 1197– 1201.
- Davis, C.; M. Cooke; K. Holzhauser; M. Jones & J. Finucane.** 2005. The effect of aromatherapy massage with music on the stress and anxiety levels of emergency nurses. *Australas. Emerg. Nurs. J.* 8(1-2): 43-50.
- De Sousa, D. P.; F. Ferreira; F. Nóbrega & R. Nóbrega.** 2007. Influence of the chirality of (R)-(-)- and (S)-(+)-carvone in the central nervous system: a comparative study. *Chirality*.19(4): 264–268.
- Guzmán, S.P.; Z. R. Cardozo & N. V. García.** 2004. Desarrollo agrotecnológico de *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown ex Britton & Wilson. *Rev. Guillermo de Ockham* 7 (1): 201-215.
- Hatano, V. Y.; A. S. Torricelli; A. C. C. Giassi; L. A. Coslope & M. B. Viana.** 2012. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *Lippia alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 45:238–243.
- Hennebelle, T.; S. Sahpaz; H. Joseph & F. Bailleul.** 2008. Ethnopharmacology of *Lippia alba*. *J. Ethnopharmacol.* 116 (2): 211-22.
- Höfer, M.; S. Krist & G. Buchbauer.** 2006. Chirality Influences the Effects of Linalool on Physiological Parameters of Stress. *Planta Med.* 72 (13): 1188-1192.
- Leclercq, P. A.; H. Silva; J. García; J. E. Hidalgo; T. Cerruti; M. Mestanza; F. Ríos; E. Nina; L. Lonato & R. Alvarado.** 1999. Aromatic plant oils of the Peruvian Amazon. Part 1. *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. and *Cornutia odorata* (Poeppig) Poeppig ex Schauer, Verbenaceae. *J. Essent. Oil. Res.* 11 (6): 753–756.
- Linde, G. A.; N. B. Colauto; E. Albertó & Z. C. Gazim.** 2016. Quimiotipos, Extracción, Composición y Aplicaciones del Aceite Esencial de *Lippia alba*. *Rev. Bras. Pl. Med.* 18 (1): 191-200.
- Lv, X. N.; Z. J. Liu; H. J. Zhang & C. M. Tzeng.** 2013. Aromatherapy On Central Nerve System (CNS): Therapeutic Mechanism And Its Associated Genes. *Curr Drug Targets.* 14 (8): 872-879.
- Newman, D. J. & G. M. Cragg.** 2012. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1980 to 2010. *J Nat Prod.* 75 (3): 311–335.
- Pascal, M.; K. Slowing; M. E. Carretero & A. Villar.** 2001. Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). *Farmacol.* 56 (5-7): 501-504.
- Reddy, K.J.; K. R. Menon & A. Thattil.** 2018. Academic Stress and its Sources Among University Students. *Biomed. Pharmacol. J.* 11 (1): 531-537.
- Redstone, L.** 2015. Mindfulness Meditation and Aromatherapy to Reduce Stress and Anxiety. *Arch. Psychiatr. Nurs.* 29 (3): 192-193.
- Seo, J. Y.** 2009. The Effects of Aromatherapy on Stress and Stress Responses in Adolescents. *J. Korean. Acad. Nurs.* 39 (3): 357-365.
- Shing-Hong, L.; L. Tzu-Hsin & C. Kang-Ming.** 2013. The Physical Effects of Aromatherapy in Alleviating Work-Related Stress on Elementary School Teachers in Taiwan. *J. Evid. Based. Complementary. Altern. Med.* 2013:853809.
- Simões, C. M. O.; E. P. Schenkel; G. Gosmann; J. C. P. Mello; L. A. Mentz & P. R. Petrovick.** 2003. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 5.ed. UFRGS, Porto Alegre, Brasil.
- Soto, M. R. & P. A. A. Alvarado.** 2018a. Anxiolytic-like effect of *Lippia alba* essential oil: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Complement. Med. Res.* 7(2): 101-107.
- Soto, M. R. & P. A. A. Alvarado.** 2018b. Efecto del aceite esencial de *Peperomia dolabriformis* y meditación mindfulness en niveles de ansiedad y estrés académico de estudiantes universitarios. *Med. Nat.* 12 (1): 9-14.

- Toda, M. & K. Morimoto.** 2008. Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. *Arch Oral Biol.* 53(10): 964-968.
- Tomazoni, E. Z.; M. R. Pansera; G. F. Pauletti; S. Moura; R. T. S. Ribeiro & J. Shwambach.** 2016. In vitro antifungal activity of four chemotypes of *Lippia alba* (Verbenaceae) essential oils against *Alternaria solani* (Pleosporaceae) isolates. *An Acad Bras Ciênc.* 88: 999–1010.
- Veras, H. N. H; A. R. Campos; F. F. G. Rodríguez; M. A. Botelho; H. D. M. Coutinho; I. R. A. Menezes & J. G. M. Da Costa.** 2011. Enhancement of the antibiotic activity of erythromycin by volatile compounds of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown against *Staphylococcus aureus*. *Pharmacogn. Mag.* 7 (28): 334–337.
- Villamil, J.** 2010. El modelo *Lippia alba*. En: Dellacassa, E. (Ed). Normalización de productos Naturales Obtenidos de Especies de la Flora Aromática Latinoamericana. Ed Universitária PUCRS, Porto Alegre, Brasil.