

Avanços e novas descobertas sobre o uso de erva cidreira (*Lippia alba*) para inovação terapêutica na última década (2010-2020)**Advances and new discoveries on the use of ervacidreira (*Lippia alba*) for therapeutic innovation in the last decade (2010-2020)**

DOI:10.34117/bjdv6n11-278

Recebimento dos originais:08/10/2020

Aceitação para publicação:13/11/2020

Dayane Karolayne Silva de Lima

Graduanda

Instituição de atuação atual: Unifavip/Wyden

Endereço :Rua Estudante Marcelo jose do Carmo, numero,21, 55400-000, Catende

E-mail. dayane.karolayne10@hotmail.com

Severina Rodrigues de Oliveira Lins

Dr.

Instituição de atuação atual: Unifavip/Wyden

Endereço :Av. Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis, Caruaru - PE, 55024-740

E-mail. linsnina@hotmail.com

RESUMO

A *Lippia alba*, conhecida como erva cidreira, é uma planta utilizada pela população brasileira para o tratamento de inúmeras doenças, como gripe, enxaqueca, hipertensão e problemas relacionados ao sistema reprodutor feminino. Diante do seu potencial terapêutico descrito pela medicina tradicional, muitos estudos foram realizados na última década, a fim de investigar melhor suas atividades biológicas e seus metabólitos secundários. Assim, a *Lippia alba* demonstrou ação antimicrobiana, antioxidante, analgésica, anti-inflamatória, antineoplásica, antígeno tóxica, antiparasitária e neuroativo. Todos os resultados expostos nesta revisão corroboram para que esta espécie seja considerada uma planta passível de utilização como base para fitoterápicos que possam ser utilizados pelo SUS.

Palavras-chave: *Lippia alba*, atividades biológicas, fitoterapia, compostos bioativos.**ABSTRACT**

Lippia alba, known as lemon balm, is a plant used by the Brazilian population to treat several diseases, such as flu, migraine, hypertension and problems related to the female reproductive system. In view of its therapeutic potential described by traditional medicine, many studies have been carried out in the last decade in order to investigate its biological activities and secondary metabolites. Thus, *Lippia alba* demonstrated antimicrobial, antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, antineoplastic, antigenotoxic, antiparasitic and neuroactive action. All the results exposed in this review corroborate for this species to be considered a useful plant as a base for herbal medicines that can be used by the Health Unic System (SUS).

Keywords: *Lippia alba*, biological activities, phytotherapy, bioactive compounds.

1 INTRODUÇÃO

A espécie *Lippia alba* (LA), conhecida por erva cidreira, alecrim do campo, falsa melissa e cidró, é um arbusto perene com muitas ramificações e folhas pequenas que pode alcançar 2 metros de altura (BIASI; COSTA, 2010; PARRA-GARCES et al., 2010). Os constituintes químicos da *Lippia alba* são variados, como flavonóides, taninos, saponinas, monoterpênicos citral, cânfora, dentre outros. Estes componentes químicos lhe conferem vários atributos medicinais, além de ter aplicações na indústria agroquímica, tendo em vista a sua atuação como inseticida e repelente (DA SILVA et al., 2017; CAMÊLO et al., 2011). Na medicina popular, o conhecimento sobre o modo de utilização e a indicação terapêutica das plantas para fins curativos é transmitido entre as populações e permanece até os dias atuais, sendo uma alternativa para além dos fármacos sintéticos (ŠANTIĆ et al., 2017).

Segundo Camêlo (2011), *Lippia alba* é normalmente utilizada em forma de banhos, extratos alcoólicos, chás, maceradas e compressas. Fortemente empregada no nordeste do Brasil, nos estados de Pernambuco, Ceará, Paraíba, Bahia e Rio Grande do Norte, essa espécie é indicada para o tratamento de diversos quadros clínicos, tais como distúrbios gastrointestinais (gases, má digestão, falta de apetite e diarreia), transtornos do sistema nervoso (ansiolítico e anticonvulsivante), hipertensão, enxaqueca, gripe e problemas relacionados ao sistema reprodutor feminino (cólicas menstruais, complicações do pré e pós-parto, menstruação atrasada e menopausa) (CAMÊLO et al., 2011; MOSCA; LOIOLA, 2009; PINTO; AMOROZO; FURLAN, 2006; RIBEIRO et al., 2014; RODRIGUES; ANDRADE, 2014; SANTOS et al., 2012;).

Diante da importância das plantas medicinais, a ciência vem investigando várias espécies a fim de confirmar suas respectivas atividades biológicas e desenvolver novos medicamentos fitoterápicos. Tendo em vista a ampla utilização de plantas medicinais pela população brasileira, o Ministério da Saúde elaborou uma Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesses do Sistema Único de Saúde (RENISUS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009), que nos últimos dez anos vem orientando as pesquisas e estudos para a comprovação de atividades biológicas das 71 espécies que a compõem. A constatação das propriedades terapêuticas pode gerar uma série de fitoterápicos eventualmente disponíveis no SUS de forma segura e eficaz. A relação foi construída através de um levantamento feito em diversos municípios que fazem uso destas plantas e derivados, sendo a *Lippia alba* pertencente a esta lista (SINGH et al., 2018).

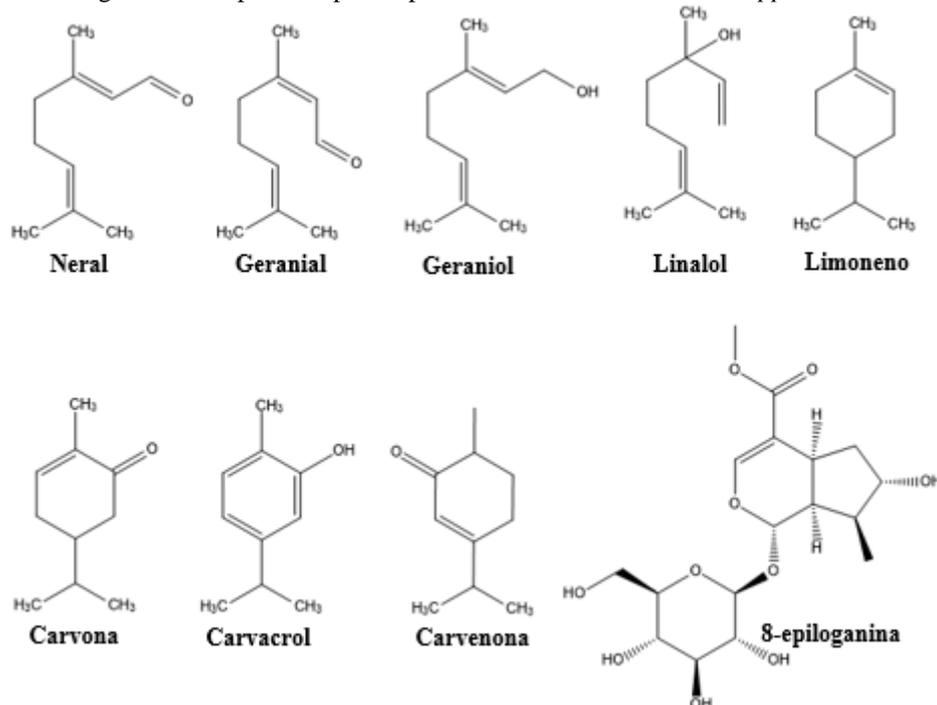
Baseado nisso, a *Lippia alba* se mostra como um importante agente para a manutenção da saúde através dos conhecimentos populares e estímulo a políticas públicas voltadas para pesquisas que confirmem suas atividades biológicas. Diante dos grandes avanços científicos da última década, esta revisão narrativa traz um levantamento dos principais estudos realizados no período de 2010-2020, com discussão dos resultados sobre o potencial terapêutico da erva-cidreira com o intuito de auxiliar no futuro desenvolvimento de novos fitoterápicos passíveis de disponibilização pelo SUS.

2 DISTRIBUIÇÃO E CARACTERÍSTICAS FITOQUÍMICAS DA *LIPPIA ALBA*

A família de plantas Verbenaceae possui cerca de 98 gêneros com um total de 2.614 espécies distribuídas por todo o globo. 47 desses gêneros são encontrados em território brasileiro compostos por 407 espécies. Um dos gêneros, o *Lippia*, apresenta espécies de ervas, arbustos e árvores de pequeno porte que são vistas na África, América Central, América do Norte e do Sul e na Austrália. Estima-se que o Brasil hospede 75% das espécies desse gênero, sendo o cerrado e a caatinga os biomas que mais abrigam estas plantas, incluindo as endêmicas. Além da importância médica, as espécies pertencentes à família Verbenaceae e ao gênero *Lippia* são empregadas para fins alimentícios, ornamentais e madeireiros, além de serem utilizadas no preparo de bebidas e como tempero, sendo assim de grande valor para a população (SOARES e TAVARES-DIAS, 2013; SANTOS et al., 2015; OMBITO et al., 2014).

Um das espécies pertencente a este gênero é a *Lippia alba*, que é popularmente conhecida por erva-cidreira-do-campo, falsa-melissa, cidró, erva-cidreira e alecrim-do-mato. Há uma grande variação de nome popular dependendo da região do Brasil. Trata-se de arbusto rizomatoso e aromático, com ramos delgados e flexíveis que podem ser eretos ou arqueados. Suas folhas são opostas ou alternadas, rugosas, cuneadas em pecíolo curto. As flores são violáceas com face amarela e branca, possuindo quatro pétalas unidas de uma forma tubular. No entanto, vale destacar que LA é sujeita a variações morfológicas e anatômicas. A erva-cidreira tem importância na medicina tradicional, tendo múltiplas indicações como antidepressiva, analgésica, antiespasmódico, mal-estar estomacal, anti-infeccioso (ALVES, 2014).

Todas estas aplicações medicinais são devido aos seus metabólitos secundários, possuindo grande variabilidade fitoquímica. Diante disso, a literatura destaca a produção de óleo essencial de LA e a sua classificação em quimiotipos, variando de acordo com o metabólito mais abundante. Segundo Tavares e colaboradores (2005), existem três quimiotipos no Brasil: Citral (I), Carvona (II) e linalol (III). Contudo, estudo realizado por Jannuzzi e colaboradores (2010), com 16 genótipos diferentes da LA, constatou a presença de cinco quimiotipos: Carvona, Citral, Limoneno, Linalol e Mirceno. Assim, a classificação em quimiotipos ainda é motivo de debate. Podemos citar como principais constituintes dos óleos os monoterpenos neral e geranial, limoneno, carvona, cânfora, 1,8-cineol, tangetenona, γ -terpineno e estragol. Também já é de conhecimento científico que esta espécie possui compostos químicos não voláteis como flavonóides, biflavonóides, taninos, iridóides, glicosídeos de feniletanóide, triterpeno e saponinas (DA SILVA et al., 2017). Durante esta revisão alguns compostos se destacaram em diversos trabalhos, como o limoneno, linalol, citrais (neral e geranial), geraniol carvona, 8-epiloganina, carvenona, carvacrol e α -terpineol, suas estruturas químicas podem ser conferidas na Figura 1.

Figura 1 Principais compostos presentes no óleo essencial da *Lippia alba*.

3 ATIVIDADES BIOLÓGICA

3.1 ANTIBACTERIANA

O desenvolvimento de antibacterianos e antifúngicos mais eficazes e de espectro mais amplo é um dos principais desafios da medicina contemporânea. A resistência microbiana aos medicamentos disponíveis no mercado tem gerado grande preocupação nas últimas décadas devido a frequência cada vez maior de pacientes infectados por cepas resistentes, o que dificulta o tratamento e recuperação desses pacientes (Richter e Hergenrother, 2019). O uso da LA nas suas mais diversas formas, como extratos, chás e óleos essenciais, para o tratamento de infecções bacterianas e fúngicas não é uma novidade para a medicina popular, mas nos últimos dez anos muitos foram os avanços relativos ao seu possível espectro terapêutico e aplicabilidade, podendo ser útil desde o tratamento de cárie resistente (*Streptococcus mutans*) até o tratamento de infecções gastrointestinais e conservação de alimentos (MACHADO et al, 2014; RIVERA et al, 2016; SOUZA et al, 2017).

Uma das principais características do óleo essencial de LA é a capacidade de inibição da comunicação intercelular das bactérias, chamada de quórum. Esse mecanismo de comunicação celular se baseia no acúmulo de moléculas sinalizadoras produzidas pelo próprio microrganismo, chamadas de autoindutoras, as quais estimulam plasmídeos sensores a expressar genes de alta virulência quando atingem determinada concentração no meio (COLORADO et al, 2012; VERBEL et al, 2014).

De acordo com Colorado e colaboradores (2012), o mecanismo de ação associado aos componentes do óleo essencial pode estar relacionado a interação com os plasmídeos sensores, sendo esta atividade dependente da concentração de metabólitos específicos. A análise dos isolados do óleo essencial da LA mostrou que os citrais, como neral e geranial, interferem na via do plasmídeo sensor

de cadeia longa pKR-C12, presente na *Pseudomonas putida*, enquanto que a carvona e o limoneno são mais eficientes na inibição do sensor de cadeia curta pJBA132, presente na *E. coli* (COLORADO et al, 2012). Esse mecanismo foi posteriormente confirmado por Verbel e colaboradores (2014), que avaliaram a produção de pigmento violeta pela *Chromobacterium violaceum* (ATCC 31532) após ser estimulada pelo autoindutor C6-HSL na presença do óleo essencial. Dessa forma, observou-se uma forte diminuição da produção do pigmento, indicando atividade antiquorum dose-dependente, com destaque para o óleo rico em citrais, que exibiu concentração inibitória (IC₅₀) de 0,62µg/ml, enquanto o óleo rico em carvona e limoneno apresentou IC₅₀ de 2,24µg/ml (VERBEL et al, 2014).

Sua atuação frente a outros agentes patogênicos com grande tendência a resistência também vem sendo avaliada. Estudo realizado em 2017 detectou a presença de vinte cepas de *Salmonella enterica* com diferentes características de resistência medicamentosa. O óleo essencial de LA contendo altas concentrações de limoneno (17,5%) e carvona (61,7%), testado nessas cepas exibiu MIC entre 5-10µg/mL, sendo considerado eficaz até mesmo na cepa resistente a cloranfenicol, tetraciclina, estreptomicina, gentamicina, ciprofloxacina, norfloxacina e ácido nalidíxico (MAJOLO et al, 2017). Batista e colaboradores (2018), por sua vez, avaliaram o efeito do óleo essencial rico em mircena (12,56%), neral (25,90%) e geranial (34,16%) em cepas de *Salmonella typhi* (ATCC 10749) e *Shigella dysenteriae* (ATCC 11313) demonstrando que mesmo com MIC quatro vezes maior que o exibido pelo ciprofloxacino (controle positivo), ele ainda possui boa atividade bactericida, diminuindo a formação de biofilme em 61,2% e 38,9% para as respectivas espécies. Além disso, promoveu efeito sinérgico quando associado a antibióticos como ciprofloxacina, cefepima e ceftriaxona (BATISTA et al, 2018).

Sinergia similar já havia sido relatada por Veras e colaboradores em 2011, quando avaliou a ação dos compostos voláteis do óleo essencial rico em citrais na modulação da atividade da eritromicina em três cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 12692, ATCC 25923 e ATCC 6538) por meio de contato gasoso (VERAS et al, 2011). Comparado ao controle positivo (eritromicina), os compostos voláteis promoveram aumento de 221,4% no tamanho do halo de inibição em todas as cepas quando utilizada solução de 50% de óleo essencial. A cepa ATCC 12692, demonstrou melhor resultado, exibindo aumento de 221,4% e 116% na presença das soluções de 12% e 6% do óleo, respectivamente. Outro estudo, realizado em 2020 pelo mesmo grupo de pesquisa, aplicou metodologia similar para avaliar o efeito sinérgico do óleo junto a amigoglicosídeos, chegando a exibir aumento de 275% no tamanho do halo na cepa ATCC 25923 na presença de gentamicina e solução de 12% do óleo essencial (VERAS et al, 2020).

A atuação separada dos óleos essenciais de LA ricos em citrais ou carvona, bem como desses compostos isolados, foram avaliados em cepas de *S. aureus* (ATCC6538), demonstrando mais uma vez o maior potencial antibacteriano dos citrais (MIC = 0,5mg/ml) frente a carvona (MIC = 2mg/mL),

levantando a hipótese de que o óleo essencial rico em carvona (MIC = 1,0) possui maior atividade que o composto isolado devido a presença de citrais em sua composição. Ainda assim, vale ressaltar que o potencial terapêutico dos óleos e componentes isolados variam de acordo com a espécie do patógeno avaliado e não pode ainda ser considerado uma regra geral (PORFÍRIO et al, 2017).

Um exemplo disso é o efeito do óleo essencial de LA rico em linalol em espécies de dermatófitos. O linalol, apesar de ser um monoterpene como os citrais, ele apresenta uma hidroxila em sua cadeia, agregando boa ação fungicida no caso da espécie *Trichophyton rubrum* (MIC = 38µg/ml), e fungistático, no caso da *Microsporum gypseum* (MIC = 312µg/ml) e *Epidermophyton floccosum* (MIC = 156µg/ml), podendo auxiliar no combate a infecção devido a inibição de queratinases e peptidases liberadas pelos dermatófitos, consideradas fatores de virulência (COSTA et al, 2014). O óleo essencial rico em linalol da LA também já teve seu potencial antifúngico avaliado contra outras oito espécies patogênicas e fitopatogênicas, evidenciando não apenas seu potencial terapêutico, mas também sua possível aplicação agrícola como forma de combate a pragas em lavouras (ARRUDA et al, 2019).

Diante da importância que infusões e extratos da LA têm para a medicina tradicional, estas também vêm sendo estudadas. Infusões feitas com amostras de LA adquiridas em forma de sachês de chá comerciais demonstraram bom resultado quando testadas em cepas de *S. aureus*, exibindo potência três vezes maior que a clorexidina (SOUZA et al, 2014). Por sua vez, o extrato etanólico, oriundo da planta seca ou fresca, teve suas frações de solventes orgânicos (etanol, hexano, diclorometano, acetato de etila e hidroetanol) avaliadas em meio a uma vasta gama de espécies bacterianas, dentre as quais a fração de hexano da planta fresca exibiu MIC de 250µg/ml em cepa de *Enterococcus faecalis*, quatro vezes menor que a solução de penicilina/estreptomicina (1000µg/ml), enquanto que o extrato da planta seca não promoveu qualquer atividade (OLIVEIRA et al, 2018).

Diante disso, fica evidente o grande potencial antimicrobiano dos derivados da LA. A descoberta da atuação dos componentes do seu óleo essencial na via de sinalização do quórum, inibição de queratinases e peptidases e sinergismo com antibióticos podem ser considerados os principais passos no desenvolvimento de novos fitoterápicos. Mas apesar dos avanços, muito ainda precisa ser estudado a respeito do seu mecanismo de ação e farmacocinética dos seus compostos para o desenvolvimento seguro de um novo antimicrobiano.

3.2 ANTIOXIDANTE

O estresse oxidativo e a formação de radicais livres está associado a uma vasta gama de vias de sinalização, sendo intrínseco ao funcionamento fisiológico. Contudo, a exacerbação desse fenômeno pode levar a inúmeros prejuízos, como lesão da membrana celular, oxidação lipídica e danos ao DNA, desempenhando papéis importantes no desenvolvimento e progressão de doenças

inflamatórias, hipertensão, diabetes *mellitus*, câncer e doenças neurodegenerativas (TAN et al, 2018). Assim, a busca por agentes antioxidantes tem sido cada vez mais valorizada, uma vez que estes podem ser utilizados na prevenção e mitigação de inúmeras patologias.

Tendo em vista que a atividade antioxidante da LA é uma das mais conhecidas e exploradas, seus derivados vêm sendo avaliados quanto a seus possíveis mecanismos de ação e aplicações. O estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2017), por exemplo, descrito anteriormente, também avaliou a atividade das diversas frações dos extratos da LA, que diferente da atividade antimicrobiana, exibiu a fração acetato de etila como aquela com maior potencial antioxidante no caso das plantas frescas, com sequestro de pelo menos 72% do DPPH na menor concentração (1µg/ml), mais que o controle positivo hidroxitolueno butilado (BHT) (18,5% à 1µg/ml), chegando a 99,43% à 500µg/ml devido à alta concentração de flavonóides. As plantas secas, contudo, não demonstraram atividade significativa (PORT'S et al, 2013; OLIVEIRA et al, 2018).

Diante do caráter generalista da metodologia de redução do DPPH, os derivados da LA foram avaliados quanto a características e mecanismos de ação mais específicos. Estudo realizado com óleo essencial de LA rico em linalool e 1,8-cineol (eucaliptol) exibiu forte atividade antioxidante através de vários mecanismos, dentre eles: ação quelante de íons ferro (IC₅₀: 8,1µl/ml), que por consequência impede a formação de radicais hidroxil (\bullet OH); ação redutora de ferricianeto de potássio (IC₅₀: 10,5µl/ml), indicando possível ação preventiva à oxidação envolvida na degeneração de células neuronais; e inibição da formação dos radicais superóxido (IC₅₀: 12,46µl/ml) e óxido nítrico (IC₅₀: 14,01µl/ml), envolvidos em diversas vias de produção de novos radicais livres. Todos os resultados apresentados foram considerados promissores, uma vez que exibiram baixo IC₅₀ e mostrou a versatilidade do óleo essencial da LA, que pode atuar através de diversos mecanismos de ação (JOSHI et al, 2018).

Toda via, estudos recentes avaliaram a capacidade do óleo essencial rico em limoneno e carvona em neutralizar os radicais catiônicos ABST⁺, exibindo redução de apenas 18,2% desse radical na dose mais alta (500µg/ml) (COLORADO et al, 2020). Segundo o ensaio comparativo com o antioxidante Trolox, nem o óleo essencial (TAA = 2,3 mmol Trolox/kg óleo), nem seus principais compostos isolados, como carvona (TEAC = 0,037mmol Trolox/mmol composto) e limoneno (TEAC = 0,037mmol Trolox/mmol composto), apresentaram resultados animadores quando comparado com ácido ascórbico (TEAC = 1,2 mmol Trolox/mmol composto; TAA = 6294 mmol Trolox/kg óleo). Além disso, a redução do ABST⁺ promovido pelo óleo essencial da LA ocorre de forma lenta devido à baixa quantidade de compostos fenólicos em sua composição (REYES- SOLANO et al, 2017; HAY et al, 2018).

Ainda assim, os derivados da LA permanecem como fortes candidatos a antioxidantes, promovendo a neutralização de radicais peroxil, bem como a diminuição da síntese de superóxido

devido a inibição da enzima xantina oxidase (TREVISAN et al, 2016). O pequeno efeito neutralizador do radical $ABST^+$ em razão da baixa concentração de compostos fenólicos, como descrito, pode ser justificado pela variação de condições de plantio, sazonalidade e, especialmente, de métodos de extração aplicados, uma vez que Trevisan e colaboradores (2016) identificaram uma grande quantidade de compostos fenólicos e flavonoides em extratos etanólicos de folhas (TREVISAN et al, 2016; REYES- SOLANO et al, 2017; HAY et al, 2018).

O efeito neuroprotetor, considerado uma das principais aplicações dos antioxidantes, também já foi demonstrado pelo extrato etanólico das folhas da LA. Segundo Chies e colaboradores (2013), ele promoveu ação neuro e hepatoprotetora, evitando dano tecidual por estresse oxidativo, bem como a hiperatividade das enzimas superóxido desmutase e catalase, responsáveis pela degradação do radical superóxido e peróxido de hidrogênio, respectivamente (CHIES et al, 2013). Além disso, estudo realizado por Moraes e colaboradores (2013) não só reforçaram a eficiente ação antioxidante do extrato etanólico da LA independente da concentração de compostos fenólicos, como indicou uma possível atividade inibidora da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica e principal alvo dos medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer. Essa teoria reforçada por Munõz-Acevedo e colaboradores (2019) quando avaliou a ação do óleo essencial das folhas frescas na acetilcolinesterase, demonstrando $IC_{50} = 28\mu\text{g/ml}$. Com isso, os derivados da LA, se consolidam como potenciais agentes antioxidantes, com destaque para o extrato etanólico e os compostos flavonoides e monoterpênicos presentes nos óleos essenciais, principais responsáveis por sua ação antioxidante.

3.3 NEUROATIVA E ANTI-INFLAMATÓRIA

A forte presença de terpenóides nos óleos essenciais das espécies de plantas pertencentes ao gênero *Lippia* faz delas excelentes candidatas a agentes neuroativos, uma vez que a baixa polaridade desse grupo de compostos os permite ultrapassar a membrana hematoencefálica (BHE) facilmente, promovendo efeitos como analgésico e ansiolítico. No caso da LA, esses efeitos se dão pela ação dos compostos citrais e carvona, ambos com longo histórico de atividade analgésica por ação agonista de receptores $GABA_A$ e modulação de canais de sódio dependentes de voltagem (Nav), respectivamente. Como parte da sinalização da dor, a inibição do processo inflamatório por derivados da LA também vem sendo estudado ao longo dos anos, mas poucos foram os avanços nessa área na última década (SIQUEIRA-LIMA et al, 2019).

Haldar e colaboradores (2012), ao trabalhar com extratos orgânicos e inorgânicos das folhas da LA, demonstrou que a fração aquosa (FA) do extrato apresentou a melhor atividade anti-inflamatória e antinociceptiva. Segundo o teste de edema de pata, embora a FA, ao fim de 180min, tenha atingido uma redução do edema de apenas 13,83% comparado a 32,83% do ibuprofeno (controle

positivo), ele promoveu efeito mais rápido que o controle positivo, exibindo redução de 6,19% *versus* 0,75% após 30min, respectivamente. A ação antinociceptiva também deu destaque à FA, que promoveu latência estatisticamente constante (3,03-3,69 seg), mas significativa em comparação com controle negativo, quando avaliada 30, 60, 120, 180 e 240min após a administração oral da FA por meio do método de imersão de calda. Segundo os autores, tais atividades foram possíveis devido à alta concentração de flavonoides no extrato, conhecidos pela diminuição da síntese de prostaglandinas (HALDAR et al, 2012; SIQUEIRA-LIMA et al, 2019).

Ainda assim, os terpenóides continuam ocupando lugar de destaque nessas atividades, especialmente no que diz respeito a atividade analgésica. Estudo eletrofisiológico realizado com o nervo ciático de ratos Wistar, mostrou que o óleo essencial de LA rico em citrais se mostrou altamente eficiente em diminuir a frequência de propagação de potenciais de ação, sendo necessário apenas 30µg/ml para que promovesse efeitos significativos (concentração *threshold*). Os citrais isolados, por sua vez, se mostraram ainda mais potentes, exibindo concentração *threshold* de apenas 10µg/ml, o que fez os autores concluírem que o efeito promovido pelo óleo essencial foi devido a presença de 75% de citrais em sua composição (SOUSA et al, 2015).

Aziz e colaboradores (2019), analisaram novos extratos orgânicos da LA, destacando a ação antinociceptiva significativa da fração diclorometano nos testes *in vivo* de contorção induzida por ácido acético (inibição de 50,09%) e placa quente (latência de 13,48 seg) quando comparada com o controle, indicando efeito analgésico local e central. Entretanto, baseado em estudo de Docking Molecular, os autores consideram que dentre os compostos presentes nos extratos, aquele com maior potencial inibidor da enzima Ciclooxygenase 2 (COX-2), importante enzima da via do ácido araquidônico, foi a 8-epiloganina ($\Delta G = -8,17$), com energia livre mais próxima do colecoxibe ($\Delta G = -11,11$) e não o neral ($\Delta G = -4,27$) ou geranial ($\Delta G = -4,64$). Tal achado não tira o caráter analgésico dos citrais, mas indica possível ação anti-inflamatória da 8-epiloganina.

Um estudo inovador foi feito por Arias e colaboradores em 2013. Eles propuseram uma rota semissintética para obtenção de derivados epóxido-citrais, obtidos após isolamento dos citrais oriundos da LA e outras espécies seguido de uma reação de epoxidação com dimetildioxirano (DMDO). Tais derivados demonstraram potente ação anti-inflamatória com inibição moderada da síntese de óxido nítrico e prostaglandinas, além de forte inibição da expressão da COX-2 e da citocina TNF- α (ARIAS et al, 2013). Tais resultados podem representar um novo arcabouço para o planejamento de novos anti-inflamatórios e/ou analgésicos, integrando núcleo epóxido a cadeias similares a dos terpenos.

Muitos foram os trabalhos realizados com terpenóides isolados na modulação das vias inflamatórias e nociceptivas como citrais, α -terpineol, linalol e carvacrol (GUIMARÃES et al, 2012; OLIVEIRA et al, 2012; LIMA et al, 2013; NASCIMENTO et al 2014), mas diante da não associação

dessas moléculas com a LA pelos respectivos estudos, estes não foram mencionado no presente trabalho por fugir do escopo do mesmo. Entretanto, vale ressaltar o grande progresso feito pelos derivados da LA no que diz respeito às aplicações e mecanismos de ação associadas as atividades citadas. Além destas, outras atividades relacionadas foram relatadas e dão destaque a carvona da LA. O trabalho realizado por Hatano e colaboradores (2012) mostrou esse isolado como um bom agente ansiolítico em ratos, enquanto Conde e colaboradores (2011) mostraram o sucesso do tratamento de enxaqueca em humanos, com relatos de dores de intensidade cada vez menores ao longo das semanas diante da administração oral do óleo essencial rico em carvenona e geranial.

3.4 ANTINEOPLÁSICA E GENOPROTETORA

O Câncer consiste em um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento celular desordenado e que pode atingir os mais diversos tecidos e órgãos com diferentes graus de agressividade. No Brasil, os tipos de câncer com maior incidência são os de mama e de próstata. Somente eles foram responsáveis por 263.226 mortes de brasileiros no período de 2010-2018. Os principais fatores envolvidos na sua patogênese são danos ao DNA das células e/ou mutações genéticas. A busca por novos tratamentos ainda é pauta de pesquisas no mundo, uma vez que eles são acompanhados por muitos efeitos adversos. A quimioterapia, por exemplo, pode levar a perda de cabelo, anemia, aumento na frequência de sangramentos e infecções, problemas intestinais, estomacais e infertilidade. Além disso, mesmo com a vasta gama de quimioterápicos disponíveis, a sua taxa de mortalidade se mantém alta, sendo imprescindível a busca por novos agentes mais eficientes (INCA, 2020; CORRÊA e ALVES, 2018).

Quatro espécies diferentes do gênero *Lippia* tiveram seus óleos essenciais extraídos e avaliados quanto ao seu efeito antiproliferativo *in vitro* em células tumorais de carcinoma de cólon (CT26.WT) de camundongo, determinado pela distribuição da fase do ciclo celular e expressão de microRNAs (miRNAs). Assim, a LA mostrou potente efeito antiproliferativo para CT26.WT, sendo capaz de induzir parada do ciclo celular na fase G2/M. A 50 e 100µg/mL foi visto que a LA levou a um aumento significativo da fase G2/M após 12 e 24h. Enquanto que a concentração de 10µg/mL, mostra um arraste celular para a fase G0/G1. Os autores acreditam que a presença do geranial seja o principal fator para esta atividade. Os miRNAs são reguladores mestres dos genes do ciclo celular em diferentes tipos de câncer. Os resultados dos estudos mostram que 27,36% dos miRNAs estavam desregulados, deste modo, os autores acreditam que o mecanismo de ação, para os efeitos encontrados na indução da parada do ciclo celular, envolve a expressão diferencial de miRNAs oncogênicos chave (GOMIDE et al., 2016).

Em 2016, Santos e companheiros, avaliaram a atividade citotóxica do óleo essencial em linhagens celulares de melanoma de murino (B16F10), adenocarcinoma de mama humano (MCF-7),

carcinoma de pulmão humano (A549), células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC) e sublinhagem melanótica (B16F10Nex2). Deste modo, contra as células de MCF-7 e HUVEC, o óleo essencial de LA teve IC₅₀ maior que 100µg/mL. Já sobre as células de B16F10Nex2 e A549 foram encontrados IC₅₀ de 45,8 µg/mL e 63,9 µg/mL, respectivamente. Em um comparativo com os controles positivos, o óleo essencial apresentou valores de IC₅₀ mais baixos, uma vez que a cisplatina exibiu IC₅₀ de 52,8µg/mL (B16F10Nex2), enquanto o paclitaxel exibiu IC₅₀ de 84,3µg/mL (A549). Além disso, segundo os autores, o óleo essencial foi atóxico e não tumorigênico em HUVEC, diferente do controle positivo cisplatina, que apresentou IC₅₀ de 42,6µg/mL. Tais resultados indicam a LA como uma boa fonte de compostos com grande potencial antineoplásico (SANTOS et al., 2016).

Os óleos essenciais da LA cultivadas em diferentes condições, utilizando diferentes partes da planta, bem como tempos diferentes de extração, foi investigado quanto sua atividade antiproliferativa *in vitro* sobre células humanas de leucemia mielóide crônica (K562). Entre os resultados foi observado que todos os óleos essenciais obtidos do quimiotipo citral tiveram um efeito antiproliferativo de forma significativa e dose-dependente com média de 76% de inibição. A melhor atividade foi para os óleos A5 e A8, que induziram a morte celular em 77% na concentração de 45µg/mL, exibindo IC₅₀ de 17,5µg/mL (IS >8,5) e 13µg/mL (IS= 8,6), respectivamente. Já os óleos essenciais do quimiotipo carvona não apresentaram atividade citotóxica significativa, com média de 2,15%. Segundo os autores, o desempenho superior dos óleos essenciais do quimiotipo citral pode ser atribuído a altas concentrações relativas dos compostos neral e geranial. Os autores também destacaram que nenhum dos óleos essenciais mostram efeito citotóxico significativo em células Vero (GARCÍA et al., 2017).

Outro estudo avaliou a citotoxicidade de quatro quimiotipos (carvona, piperitona, tagetenona e citral) do óleo essencial de LA em linhagens celulares de carcinoma de fígado humano (HepG2), A549 e células Vero. Os autores também investigaram os possíveis mecanismos envolvidos nessa atividade. O óleo essencial do quimiotipo tagetenona foi o mais eficiente na redução da viabilidade das células tumorais HepG2 e A549, com IC₅₀ de 33.6µg/mL e 30.4µg/mL, respectivamente. Todos os óleos exibiram IC₅₀ maiores para células Vero que para células tumorais, mas os autores destacam que o óleo do quimiotipo tagetenona apresentou alta seletividade para ambas as linhagens tumorais. Através dos resultados foi possível concluir que o óleo essencial promoveu arraste do ciclo celular para as fases G1/S e G2 nas linhagens HepG2 e A549, respectivamente, além de induzir morte por apoptose em ambas (MONTERO-VILLEGAS et al., 2018).

Em 2019, foram estudados os efeitos citotóxicos do óleo essencial da LA *in vitro* em eritrócitos e linfócitos humanos e linhagem celular de carcinoma de colo (HEp2). Foram encontrados em abundância os compostos limoneno, germacreno D e óxido de cis-piperitona. Embora não tenha superado o controle positivo, os principais resultados para o óleo essencial de LA foram atividade

hemolítica moderada ($HC_{50} = 580\mu\text{g/mL}$), citotoxicidade significativa em linfócitos ($LC_{50} = 127\mu\text{g/mL}$) e alta citotoxicidade em HEP2 ($LC_{50} = 38\mu\text{g/mL}$; $IC_{50} = 28\mu\text{g/mL}$). Apesar disso, o óleo se mostrou altamente seletivo para a linhagem tumoral HEP2, ação três vezes mais potente que em linfócitos, o que, segundo os autores, indica promissora ação antineoplásica (MUÑOZ-ACEVEDO et al., 2019).

Alguns estudos também investigaram o efeito genoprotetor de LA. Como dito anteriormente, umas das principais causas do surgimento de um câncer são as mutações genéticas ou os danos ao DNA, sendo assim, muito se tem pesquisado por plantas ou compostos químicos que tenham atividade antígeno-tóxica. No começo da década, 2011, os óleos essenciais de dois espécimes de LA tiveram sua atividade antígeno-tóxica específica avaliada contra o composto mutagênico e clastogênico Bleomicina. Os principais constituintes encontrados (cital, carvona e limoneno) também tiveram suas propriedades antígeno-tóxicas avaliadas. Os óleos essenciais diminuíram de forma significativa a genotoxicidade induzida por Bleomicina. A inibição completa ocorreu com os quimiotipos citral e carvona/limoneno em doses superiores a $56,2\text{mg/mL}$. Os três compostos testados isoladamente, carvona, citral e limoneno, também demonstraram capacidade considerável de inibição da genotoxicidade (GI) nas concentrações de 798mM (GI = 50%), 182mM (GI = 96%) e 97mM (GI = 38%), respectivamente. Embora o limoneno tenha apresentado a concentração mais baixa, o citral foi considerado o composto de maior potencial pois exibiu a maior GI na presença da Bleomicina (LÓPEZ, STASHENKO e FUENTES, 2011).

Um segundo estudo voltado para a capacidade antígeno-tóxica de LA foi publicado em 2017. Desta vez, foi investigado o potencial de inibição de genotoxicidade causado por raios ultravioleta (UV). Deste modo, a LA demonstrou ser uma fonte promissora de compostos genoprotetores úteis como suplemento de filtro solar para fotoproteção e prevenção do câncer de pele. Segundo os autores, o óleo essencial inibiu a genotoxicidade induzida por UV no SOS Chromotest e esse efeito está diretamente relacionado aos seus principais constituintes, como carvacrol, citral, *p*-cimeno, geraniol e timol. Por fim, os resultados encontrados na última década dão cada vês mais robustez a atividade anticâncer da LA, ampliando seu possível espectro terapêutico através de diferentes linhagens tumorais, bem como o conhecimento a respeito do mecanismo de ação, especialmente do seu óleo essencial e compostos isolados (RRUIZ et al, 2017).

3.5 ANTIPARASITÁRIA

As doenças parasitárias são transmitidas dos animais para as pessoas por meio da ingestão de alimentos ou água contaminados, bem como através de alguns vetores, como os mosquitos, responsáveis por transmitir, por exemplo, o *Trypanosoma cruzi* e *leishmania sp*, agentes etiológicos da Doença de Chagas e leishmaniose. Além destas, parasitoses como malária, doença do sono africano

e diversas infecções intestinais exibem alta prevalência no mundo, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais com baixo índice de desenvolvimento humano (IDH). A principal problemática dos medicamentos antiparasitários é a resistência dos parasitas a estes medicamentos. Assim, é vista a necessidade de novas alternativas terapêuticas, em especial para as doenças parasitárias negligenciadas que tem disponibilidade limitada de medicamentos eficazes e não dispõe de vacinas (NAWAZ et al., 2020). Nos últimos anos, a LP teve seus efeitos antiparasitários investigados.

Diferentes espécies pertencentes ao gênero *Lippia* tiveram seus óleos essenciais extraídos por hidro-destilação e seus efeitos foram investigados contra formas livres e intracelulares de dois parasitas, *Leishmania chagasi* e *T. cruzi*. Os resultados mostraram que a LA teve o óleo essencial mais ativo contra epimastigotas e amastigotas intracelulares de *T. cruzi*, com IC₅₀ de 5,5µg/mL e 12,2µg/mL, respectivamente. Embora não tenha sido a espécie mais ativa contra promastigotas de *L. chagasi*, a LA exibiu IC₅₀ baixo, com valor de 18,9µg/mL. Os óleos essenciais com maior atividade antiprotozoária de LA eram constituídos principalmente por geranial, neral, geraniol, trans-β-cariofileno e 6-metil-5-hepten-2-ona, sendo parcialmente tóxicos em células de mamíferos. Seus constituintes também foram testados isoladamente, sendo os mais ativos o timol, geranial, carvacrol e S-carvona (ESCOBAR et al., 2010)

Em outra pesquisa, o óleo essencial também foi testado em formas epimastigotas da cepa Y do *T. cruzi*. Deste modo, as maiores inibições de crescimento de LA foram de 100% e 92% nas concentrações de 800µg/mL e 400µg/mL, respectivamente. Os resultados se mostraram dose-dependente, sendo 45% à 200µg/mL, 26% à 100 µg/mL e 4% à 10µg/mL (GUARDO et al., 2017). Ainda sobre o *T. cruzi*, em 2018, os óleos essenciais dos quimiotipos citral e carvona de LA e seus principais terpenos, foram investigados quanto sua possível atividade antitripanossoma em células epimastigotas (Epi), tripomastigotas (Tryp), amastigotas (Amas) e células Vero. O melhor desempenho tripanocida foi notado para o óleo essencial do quimiotipo Citral, onde foram observados valores baixos de IC₅₀ (15,5µg/mL para Epi e Tryp; 5,1µg/mL para Amas). Porém, em células hospedeiras (Vero), os óleos essenciais do quimiotipo Carvona exibiram citotoxicidade mais baixa (CC₅₀ média de 200µg/mL) do que os óleos de Citral (CC₅₀ média de 87µg/mL)(MORENO et al., 2018).

Entre os terpenos estudados, D(+) limoneno exibiu o melhor IC₅₀ nas formas Tryp (IC₅₀ = 9µg/mL; SI = 32,8) e Amas (IC₅₀ 29µg/mL; SI = 10,3) e, com exceção da carvona, todos os terpenos induziram a morte celular de forma significativa nas formas extracelulares do parasita a 50 µg/mL (Epi: CDP = 66 ± 1,9%; Tryp: CDP = 90 ± 1,2% , p <0,05)(MORENO et al., 2018). A atividade tripanocida foi investigada também contra *Trypanosoma evansi*, tanto *in vitro* quanto *in vivo* em camundongos. A LA no teste *in vitro* demonstrou ter atividade proporcional a concentração utilizada.

Segundo os autores, após 1h, na maior concentração (2%), não havia mais tripomastigostas vivos. Já na menor concentração (0.5%), esse resultado só foi encontrado após 6h. Os resultados *in vivo* não demonstraram efeito curativo eficaz (BALDISSERA et al., 2017). Deste modo, é possível concluir que a LA é capaz de agir como agente tripanocida, no entanto, são necessários mais estudos para avaliar a melhor via de administração dos seus derivados e aprofundar o conhecimento referente a ação anti-*T. cruzi*, além de iniciar novos testes com outros parasitas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos foram os avanços referentes ao potencial terapêutico da *L. alba* e seus possíveis mecanismos de ação e aplicações. Mas ainda que os resultados sejam animadores, especialmente no que se refere a sua ação antimicrobiana, é de grande importância entender melhor qual a seletividade destes compostos para direcioná-los melhor no processo de desenvolvimento de novos insumos para o tratamento seguro e eficaz das patologias citadas.

REFERÊNCIAS

ALVES, C.Q. et al. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. **Química Nova**. v. 33, p. 2202-2210, 2010.

ALVES, R. D. et al. **Lippia Alba Mill, investigação etnobotânica e caracterização da composição química do seu óleo essencial por cromatografia**. 2014. 102 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2014.

ARIAS, J.C.S. et al. Anti-inflammatory effects of the main constituents and epoxides derived from the essential oils obtained from *Tagetes lucida*, *Cymbopogon citratus*, *Lippia alba* and *Eucalyptus citriodora*. **Journal of Essential Oil Research**. v. 25, p. 186-193, 2013.

ARRUDA, R.C.O. et al. Essential oil composition, antifungal activity and leaf anatomy of *Lippia alba* (Verbenaceae) from Brazilian Chaco. **Journal of Medicinal Plants Research**. v. 13, p. 79-88, 2019.
AZIZ, A. et al. In vivo and in silico evaluation of analgesic activity of *Lippia alba*. **Clinical Phytoscience**. v. 5, 1-9, 2019.

BALDISSERA, M. D. et al. Trypanocidal action of *Lippia alba* and *Lippia origanoides* essential oils against *Trypanosoma evansi* in vitro and in vivo used mice as experimental model. **Journal of Parasitic Diseases**. v. 41, p. 345-351, 2017.

BATISTA, A. et al. Modulatory Effect of *Lippia alba* Essential Oil on the Activity of Clinically Used Antimicrobial Agents on *Salmonella typhi* and *Shigella dysenteriae* Biofilm. **Scientia Pharmaceutica**. v. 86, p. 1-12, 2018.

BIASI, L. A.; Costa, G. Propagação vegetativa de *Lippia alba*. **Ciência rural**, v. 33, p. 455-459, 2003.
CAMÊLO, L.C.A. et al. Caracterização morfológica e agrônômica de acessos de erva-cidreira-brasileira [*Lippia alba* (Mill.) NE Br.]. **Scientia Plena**. v. 7, 2011.

CHIES, C.E. et al. Antioxidant Effect of *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown. **Antioxidants**. v. 2, p. 194-205, 2013.

COLORADO, B.J. et al. Anti-quorum sensing activity of essential oils from Colombian plants. **Natural Product Research**. v. 26, p. 1075-1086, 2012.

COLORADO, B.E.J.; STASHENKO, E.E.; WINTERHALTER, P. Fractionation of four Colombian essential oils by countercurrent chromatography and evaluation of their antioxidant activity. **Journal of Essential Oil Research**. v. 32, p. 12-22, 2020.

CONDE, R. et al. Chemical composition and therapeutic effects of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown leaves hydro-alcoholic extract in patients with migraine. **Phytomedicine**. v. 18, p. 1197-1201, 2011.
CORRÊA, F.E.; ALVES, M.K. Quimioterapia: Efeitos Colaterais e Influência no Estado Nutricional de Pacientes Oncológicos. **Uniciências**. v. 22, p. 100-105, 2018.

COSTA, D.C.M. et al. Inhibitory effect of linalool-rich essential oil from *Lippia alba* on the peptidase and keratinase activities of dermatophytes. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**. v. 29, p. 12-17, 2014.

DA SILVA, A.C.C. et al. HS-SPME as an efficient tool for discriminating chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. **Química Nova**. v. 40, p. 42-46, 2017.

ESCOBAR, P. et al. Chemical composition and antiprotozoal activities of Colombian *Lippia spp* essential oils and their major components. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** v. 105, p. 184-190, 2010.

GARCÍA, L.T. et al. Differential anti-proliferative effect on K562 leukemia cells of *Lippia alba* (Verbenaceae) essential oils produced under diverse growing, collection and extraction conditions. **Industrial Crops and Products.** v. 96, p. 140-148, 2017.

GOMIDE, M. et al. Identification of dysregulated microRNA expression and their potential role in the antiproliferative effect of the essential oils from four different *Lippia species* against the CT26. WT colon tumor cell line. **Revista Brasileira de Farmacognosia.** v. 26, p. 627-633, 2016.

GUARDO, N. I. et al. Trypanocidal effects of essential oils from selected medicinal plants. Synergy among the main components. **Natural product communications.** v. 12, 2017.

GUIMARÃES, A.G. et al. Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.** v. 385, p. 253-263, 2012.

HALDAR, S. et al. In vivo anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of *Lippia alba*. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease.** p. 667-670, 2012.

HATANO, V.Y. et al. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *Lippia alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.** v. 45, p. 238-243, 2012.

HAY, Y.O. et al. Evaluation of combinations of essential oils and essential oils with hydrosols on antimicrobial and antioxidant activities. **Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research.** v. 6, p. 216-230, 2018.

INCA. Instituto Nacional Do Câncer. O que é Câncer? Como surge o câncer? Números do câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 11/10/2020.

JANNUZZI, H. et al. Avaliação agrônômica e identificação de quimiotipos de erva cidreira no Distrito Federal. **Horticultura Brasileira.** v.28, p.412-417, 2010.

JOSHI, A. et al. Chemical Analysis and Antioxidant Activity of Essential Oils of Two Morphotypes of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson (Verbenaceae). **Journal of Essential Oil Bearing Plants.** v. 21, p. 687-700, 2018.

Lima, M.S. et al. Anti-inflammatory effects of carvacrol: Evidence for a key role of interleukin-10. **European Journal of Pharmacology.** v. 699, p. 112-117, 2013.

LÓPEZ, M.A.; STASHENKO, E.E.; FUENTES, J.L. Chemical composition and antigenotoxic properties of *Lippia alba* essential oils. **Genetics and molecular biology.** v. 34, p. 479-488, 2011.

MACHADO, T.F. et al. The antimicrobial efficacy of *Lippia alba* essential oil and its interaction with food ingredients. **Brazilian Journal of Microbiology.** v. 45, p. 699-705, 2014.

MAJOLO, C. et al. Antibacterial Activity of *Lippia alba* (Mill) NEBr, *Mentha x piperita* L. and *Ocimum gratissimum* L. Essential Oils Against Multiresistant *Salmonella enterica* Serovars. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.** v. 9, p.187-195, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), 2009. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf. Acesso em: 10/04/2020.

MONTERO-VILLEGAS, S. et al. Cytotoxic effects of essential oils from four *Lippia alba* chemotypes in human liver and lung cancer cell lines. **Journal of Essential Oil Research**. v. 30, p. 167-181, 2018.

MORAIS, S.M. et al. Correlação entre as atividades antiradical, antiacetilcolinesterase e teor de fenóis totais de extratos de plantas medicinais de farmácias vivas. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. v. 15, p. 575-582, 2013.

MORENO, E.M. et al. Induction of programmed cell death in *Trypanosoma cruzi* by *Lippia alba* essential oils and their major and synergistic terpenes (citral, limonene and caryophyllene oxide). **BMC complementary and alternative medicine**. v. 18, p. 225, 2018.

MOSCA, V.P.; LOIOLA, M.I.B. Uso popular de plantas medicinais no Rio Grande do Norte, nordeste do Brasil. *Revista Caatinga*, v. 22, p. 225-234, 2009.

MUÑOZ-ACEVEDO, A. et al. New chemovariety of *Lippia alba* from Colombia: compositional analysis of the volatile secondary metabolites and some in vitro biological activities of the essential oil from plant leaves. *Natural Product Communications*. p. 1-7, 2019.

NASCIMENTO, S.S. et al. Linalool and linalool complexed in β -cyclodextrin produce anti-hyperalgesic activity and increase Fos protein expression in animal model for fibromyalgia. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**. v. 387, p. 935-942, 2014.

NAWAZ, M. et al. Modifications of histones in parasites as drug targets. **Veterinary Parasitology**. v. 278, p. 109029, 2020.

OLIVEIRA, G.T. et al. Phytochemical characterisation and bioprospection for antibacterial and antioxidante activities of *Lippia alba* Brown ex Britton & Wilson (Verbenaceae). **Natural Product Research**. v. 32, p. 723-731, 2018.

OLIVEIRA, M.G.B. et al; α -Terpineol Reduces Mechanical Hypernociception and Inflammatory Response. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**. v. 111, p. 120-125, 2011.

OMBITO, J.O. et al. A review on the chemistry of some species of genus *Lippia* (Verbenaceae family). **Journal of Scientific and Innovative Research**. v. 3, p. 460-466, 2014.

PARRA-GARCÉS, M.I. et al. Morfología, anatomía, ontogenia y composición química de metabolitos secundarios en inflorescencias de *Lippia alba* (Verbenaceae). **Revista de Biología Tropical**. v. 58, p. 1533-1548, 2010.

PINTO, E.P.P.; AMOROZO, M.C.M.; FURLAN, A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica-Itacaré, BA, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**. v. 20, p. 751-762, 2006.

PORFÍRIO, E.M. et al. In Vitro Antibacterial and Antibiofilm Activity of *Lippia alba* Essential Oil, Citral, and Carvone against *Staphylococcus aureus*. **Hindawi**. p. 1-8, 2017.

PORT'S, P.S. et al. The phenolic compounds and the antioxidant potential of infusion of herbs from the Brazilian Amazonian region. **Food Research International**. v. 53, p. 875-881, 2013.

REYES-SOLANO, L. et al. Chemical composition and antioxidant activity of *Lippia alba* essential oil obtained by supercritical CO₂ and hydrodistillation. v. 16, p. 962-970, 2017.

RIBEIRO, D.A. et al. Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. v. 16, p. 912-930, 2014.

RICHTER, M.F.; HERGENROTHER, P.J. The challenge of converting Gram-positive-only compounds into broad-spectrum antibiotics. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1435, p. 18-38, 2019.

RIVERA, A.T. et al. Effect of *Lippia alba* and *Cymbopogon citratus* essential oils on biofilms of *Streptococcus mutans* and cytotoxicity in CHO cells. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 194, p. 749-754, 2016.

RODRIGUES, A.P.; ANDRADE, L.H.C. Levantamento etnobotânico das plantas medicinais utilizadas pela comunidade de Inhamã, Pernambuco, Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. v. 16, p. 721-730, 2014.

RUIZ, N.Q. et al. Antigenotoxic Effect Against Ultraviolet Radiation-induced DNA Damage of the Essential Oils from *Lippia* Species. **Photochemistry and Photobiology**. v. 93, p. 1063–1072, 2017.

ŠANTIĆ, Z. et al. The historical use of medicinal plants in traditional and scientific medicine. **Psychiatria Danubina**. v. 29, p. S787-S792, 2017.

SANTOS, A.C.B. et al. Uso popular de espécies medicinais da família Verbenaceae no Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. v. 17, p. 980-991, 2015.

SANTOS, N.O. et al. Cytotoxic and antimicrobial constituents from the essential oil of *Lippia alba* (Verbenaceae). **Medicines**. v. 3, p. 22, 2016.

SANTOS, S.L.D.X. et al. Plantas utilizadas como medicinais em uma comunidade rural do semi-árido da Paraíba, Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 93, p. 68-79, 2012.

SANTOS, N.O. et al. Cytotoxic and Antimicrobial Constituents from the Essential Oil of *Lippia alba* (Verbenaceae). **Medicines**. v. 3, p. 1-9, 2016.

SINGH, S. et al. Medicinal plant: an emergence of natural medicine for human being. *Intl J Engg. Sci Adv Research*, v. 4, p. 28-34, 2018.

SIQUEIRA-LIMA, P.S. et al. Central nervous system and analgesic profiles of *Lippia* genus. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 29, p. 125–135, 2019.

SOARES, B.V.; TAVARES-DIAS, M. Espécies de *Lippia* (Verbenaceae), seu potencial bioativo e importância na medicina veterinária e aquicultura. **Embrapa Amapá-Artigo em periódico indexado (ALICE)**, 2013.

SOUSA, D.G. et al. Essential oil of *Lippia alba* and its main constituent citral block the excitability of rat sciatic nerves. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 48, p. 697-702, 2015.

SOUZA, R.C. et al. Antimicrobial and synergistic activity of essential oils of *Aloysia triphylla* and *Lippia alba* against *Aeromonas spp.* **Microbial Pathogenesis**. v. 113, p. 29-33, 2017.

VERAS, H.N.H. et al. *Lippia alba* (Mill.) N.E. Essential Oil Interfere with Aminoglycosides Effect Against *Staphylococcus aureus*. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**. v. 14, p. 574-581, 2011.

TAN, B.L. et al. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age –related diseases. **Frontiers in Pharmacology**. v. 9, p. 1-28, 2018.

TAVARES, E. S. et al. Análise do óleo essencial de folhas de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (Verbenaceae) cultivados em condições semelhantes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 15, p. 1-5, 2005.

TREVISAN, M.T.S. et al. Composition of Essential Oils and Ethanol Extracts of the Leaves of *Lippia Species*: Identification, Quantitation and Antioxidant Capacity. **Records of Natural Products**. v. 10, p. 485-496, 2016.

VERAS, H.N.H. et al. Enhancement of the antibiotic activity of erythromycin by volatile compounds of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown against *Staphylococcus aureus*. **Pharmacognosy Magazine**. v. 7, p. 334-337, 2020.

VERBEL, J.O. et al. Composition, anti-quorum sensing and antimicrobial activity of essential oils from *Lippia alba*. **Brazilian Journal of Microbiology**. v. 45, p. 759-767, 2014.