



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ANANINDEUA
FACULDADE DE QUÍMICA
NÚCLEO UNIVERSITÁRIO DE CURUÇÁ

RAFAELA SAYURI DE LIMA OHASHI

**ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS QUIMIOTIPOS *Lippia alba*
(MILL) N.E. Brown: UMA REVISÃO**

Curuçá, PA

2023

RAFAELA SAYURI DE LIMA OHASHI

**ATIVIDADE FARMACOLOGICA DOS QUIMIOTIPOS *Lippia alba*
(MILL) N.E. Brown: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Química do *Campus* Universitário de Ananindeua, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção da Licenciatura em Química.

Orientador: Prof. Dr. Christian Neri Lameira
Coorientador: Prof. Dr. Alcy Favacho
Ribeiro

Curuçá, PA
2023

RAFAELA SAYURI DE LIMA OHASHI

**ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS QUIMIOTIPOS *Lippia alba*
(MILL) N.E. Brown: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade de Química do *Campus* Universitário de Ananindeua, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção da Licenciatura em Química.

Data da aprovação: 13/02/2023.

Conceito: Excelente

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Christian Neri Lameira
Orientador - FIBRA

Prof. Dr. Alcy Favacho Ribeiro
Coorientador FAQUIM - UFPA

Profa. Dra. Lorena Gomes Corumbá
Examinador FAQUIM - UFPA

Profa. Dr. Fábio Cardoso Borges
Examinador FAQUIM - UFPA

Curuçá, PA

2023

RESUMO

A erva cidreira (*Lippia alba*) é uma espécie amplamente utilizada pela medicina popular como calmante, analgésica e espasmolítica. A literatura relata pelo menos três quimiotipos da espécie: citral-mirceno, citral-limoneno e carvona-limoneno. Ressalta-se que sua identificação é importante para o uso farmacológico correto; O presente estudo teve por objetivo revisar as contribuições da literatura sobre as propriedades farmacológicas do óleo essencial de *Lippia alba*. trata de um estudo descritivo de revisão integrativa da literatura, orientada pela pergunta norteadora: “Quais as principais atividades farmacológicas dos quimiotipos da *Lippia alba*?”. Para tanto, foram pesquisadas publicações científicas indexadas nas seguintes bases de dados online: 1- Biblioteca Virtual em Saúde – BVS (MEDLINE e LILACS), 2- *Scientific Electronic Library Online* – SciELO e 3- *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PMC); Como filtro, utilizou-se o espaço temporal compreendido de 2013 a 2023, no intuito de fornecer um rol de informações técnico-científicas atualizadas em relação ao tema central da revisão integrativa; De acordo com os resultados obtidos, conclui-se que o quimiotipo da espécie mais utilizado para a determinação farmacológica foi o citral; O estudo mais utilizado e os maiores números de ensaios utilizados nas análises experimentais foi o *in vitro*; Apesar dos artigos terem mostrados vários outros quimiotipos, porém, o mais frequente no estudo se deu pelo citral; Devido grande utilização como erva medicinal, há uma grande necessidade de mais estudos referente a *lippia alba* e seus quimiotipos, principalmente na Amazônia brasileira.

Palavras chave: *Lippia alba*, Óleos essenciais, Verbenaceae, Citral.

ABSTRACT

Lemongrass (*Lippia alba*) is widely used by popular medicine as a soothing, analgesic and spasmotic solution. Literature indicates at least three chemotypes of the species: citral-myrcene, citral-limonene and carvone-limonene. Its identification is important for the right pharmacological use. This study aimed to review the literature contributions on the pharmacological properties of *Lippia alba* essential oil. This is a descriptive study of an integrative literature review, guided by the guiding question: “What are the main pharmacological activities of *Lippia alba* chemotypes?”. For this purpose, scientific publications indexed in the following online databases were searched: 1- Virtual Health Library – VHL (MEDLINE and LILACS), 2- Scientific Electronic Library Online – SciELO and 3- US National Library of Medicine National Institutes of Health (PMC); As a filter, the time span from 2013 to 2023 was used, in order to provide a list of updated technical-scientific information in relation to the central theme of the integrative review; According to the results obtained, it is concluded that the chemotype of the species most used for pharmacological determination was citral; The most used study and the largest number of tests used in the experimental analyzes was *in vitro*; Although the articles have shown several other chemotypes, however, the most frequent in the study was citral; Due to its wide use as a medicinal herb, there is a great need for more studies regarding *lippia alba* and its chemotypes, mainly in the Brazilian Amazon.

Keywords: *Lippia alba*, essential oils, Verbenaceae, Citral.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	07
2. OBJETIVOS.....	08
2.1. Objetivo geral.....	08
2.2. Objetivos específicos.....	08
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	09
3.1. Características botânicas e químicas da <i>Lippia alba</i>	09
3.2. Uso popular e propriedades farmacológicas.....	10
3.3. Origem e composição química do óleo.....	11
3.4. Fatores que afetam a composição química do óleo de <i>L. alba</i>	12
4. METODOLOGIA.....	13
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
5.1. Características gerais dos manuscritos.....	16
5.2. Principais atividades farmacológicas e quimiotipos.....	16
5.3. Tipos de estudos e agentes biológicos.....	20
5.4. Estudos mais utilizados e agentes biológicos combatidos pelo óleo essencial de <i>Lippia alba</i>	21
6. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

Lippia alba é uma planta pertencente à família Verbenaceae J. St.-Hil. originária das Américas, sendo conhecida por diversos nomes populares, como erva cidreira de arbusto, erva cidreira do campo, alecrim do campo, alecrim selvagem, cidreira brava, falsa melissa, erva cidreira brasileira, cidró, cidrão, entre outros (MARTINS *et al.*, 1995; SILVA JUNIOR, 1998). Mostra-se uma planta medicinal amplamente distribuída em território brasileiro, sendo cultivada durante décadas e utilizada pela população no tratamento de diversas enfermidades, apresentando diversas atividades farmacológicas comprovadas em estudos pré-clínicos (HEINZMANN e BARROS, 2007).

Dada a ampla utilização de *Lippia alba* na medicina popular, esta espécie foi considerada importante para ações de conservação e manejo de recursos genéticos (Vieira *et al.*, 2002). Suas propriedades terapêuticas proporcionadas pelos óleos essenciais encontrados principalmente em suas folhas, são utilizadas em diversas preparações como: chás, compressas, banhos, macerados, inalações, extratos, xaropes ou tinturas. Essa diversificação de componentes do óleo essencial é responsável por suas várias utilizações na medicina popular e na fitoterapia. Estudos científicos identificaram propriedades antimicrobianas, antifúngicas, analgésicas, inseticidas, sedativas, relaxantes, ansiolíticas, anestésicas, antioxidantes, espasmolíticas, emenagogas e carminativas (CAMILO, 2016).

A composição do óleo essencial de *Lippia alba* varia de tal forma, que foi sugerida a nomenclatura de quimiotipos. Três tipos fundamentais de quimiotipos com diferentes atividades farmacológicas, dependendo da maior concentração de citral-mirceno, citral-limoneno e carvona-limoneno. (ATTI *et al.*, 2002).

Diversos estudos de atividade farmacológica foram realizados com esta espécie na tentativa de comprovar os efeitos relatados nos estudos etnofarmacológicos tais como teste de atividade no sistema cardiovascular (MAYNARD, 2011), atividade antioxidante (HENNEBELLE *et al.*, 2007), ansiolítica (HATANO *et al.*, 2012), analgésica e anti-inflamatória (VIANA *et al.*, 1998), antibacteriana (AGUIAR *et al.*; 2008), antiviral (ANDRIGHETTI-FRÖHNER *et al.*, 2005), anti-úlceras (PASCUAL *et al.*; 2001) e anticonvulsivante (SOARES, 2001).

Neste sentido, o presente trabalho visa fazer uma revisão da literatura sobre as propriedades do óleo essencial dessa espécie, identificando seus quimiotipos e suas aplicações farmacológicas.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

- Revisar as contribuições da literatura sobre as propriedades farmacológicas do óleo essencial de *Lippia alba*.

2.2 objetivos específicos

- Verificar o quimiotipo da espécie mais utilizado para determinação de atividade farmacológica;
- Investigar qual tipo de estudo/método é mais utilizado nas análises experimentais;
- Determinar quais os quimiotipos mais frequentemente são utilizados nos estudos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Características botânicas e químicas da *Lippia alba*

A espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (Verbenaceae), espécie nativa brasileira, popularmente conhecida com erva cidreira, falsa melissa, cidreira brasileira, entre outras sinonímias populares. A planta é de ampla ocorrência no Brasil e largamente utilizada pela população devido suas propriedades terapêuticas, associados aos princípios ativos que se caracterizam pelo aroma cítrico, semelhante ao do limão (MATTOS *et al.*, 2007).

Lippia alba é um subarbusto perene e aromático que apresenta diversa variabilidade genética, sendo classificada botanicamente em função das suas características químicas e morfológicas (BLANCO, 2022). Quimicamente a espécie, sobretudo as do nordeste brasileiro, pode ser definida por três quimiotipos: citral-mirceno (quimiotipo I), citral-limoneno (quimiotipo II) e carvona-limoneno (quimiotipo III) (MATOS, 2000) ou ainda pelos quimiotipos citral, carvona, linalol (TAVARES *et al.*, 2005) e limoneno (AGUIAR *et al.*, 2008).

As características botânicas da espécie estão diretamente relacionadas às condições ambientais, podendo ou não haver mudanças naturais em consonância à mudança do ambiente (MONTANARI *et al.*, 2004). *Lippia alba*, de modo geral, apresenta caule sublenhoso e muito ramificado, ramos finos, ascendentes, arqueados e esbranquiçados, quebradiços e longos; suas folhas são incompletas (sem estípula), com pecíolos curtos, opostas-cruzadas, inteiras, elíptica-lanceoladas, com ápice agudo e bordas serradas, levemente pilosas, penínervas e seu comprimento varia entre 3 a 9 cm, estando relacionado a origem do acesso, sendo maiores nas oriundas das regiões Nordeste e Centro Oeste (CAMÊLO *et al.*, 2011).

Exemplares da espécie do quimiotipo I foram observados com folhas largas e ásperas, inflorescências com até oito flores liguladas externas em torno de flores centrais fechadas. Já os do quimiotipo II e III foram caracterizadas com folhas e ramos mais delicados, em relação ao quimiotipo I, disco central de flores rodeado de três a cinco flores liguladas (BLANCO, 2022). Porém, não se observou diferenças botânicas significativas em três quimiotipos de *Lippia alba* cultivadas no Horto de Plantas Medicinais da Fazenda Experimental do Vale do Curu, da Universidade Federal do Ceará, no município de Pentecoste, CE (SANTOS, INNECCO, SOARES, 2004).

3.2 Uso popular e propriedades farmacológicas

Espécimes de *Lippia alba* são comumente cultivadas em quintais das residências, por seu odor aromático agradável e característico, sendo utilizado no preparo de infusos para tratamento de males diversos (GARLET, 2019).

Sua utilização na medicina tradicional está associada principalmente ao seu odor aromático e às suas propriedades antipirética, anti-inflamatória, emenagoga, analgésica, calmante, antiespasmódica suave, sedativa, ansiolítica e levemente expectorante, seu uso se dá principalmente na forma de chás (infusão), macerados, compressas e banhos (SILVA *et al.*, 2019).

Atribui-se as propriedades calmante e espasmolítica suave ao citral (SILVA *et al.*, 2019), já ao linalol foram relacionadas às atividades antimicrobiana (SANTOS, 2011; SOARES, TAVARES-DIAS, 2013), hipotensora e de vaso relaxamento (LAVRABE, 2001). Propriedades analgésica e antiendematogênico foram relacionadas ao quimiotipo I e anti-inflamatório ao quimiotipo II (JANNUZZI *et al.*, 2011). Ação mucolítica foi demonstrada em *Lippia alba* do quimiotipo III (MATOS, 1996), já ao quimiotipo II (citral-limoneno) atribui-se propriedades sedativa, espasmolítica e ansiolítica (MATTOS *et al.*, 2007). Atividade sedativa no transporte de peixes foram relacionadas as propriedades biológicas do linalol e do citral (SOUZA *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020).

Testes com as substâncias citral, mirceno e limoneno, presente no óleo essencial da espécie *Lippia alba* apresentou ação sobre o sistema nervoso central, mostrando que todos estes componentes apresentaram efeitos sedativo e relaxante motor. Em altas doses, esses componentes produziram uma potencialização do sono induzido pelo pentobarbital em camundongos, o que foi mais intenso na presença de citral (VALE *et al.*, 2002).

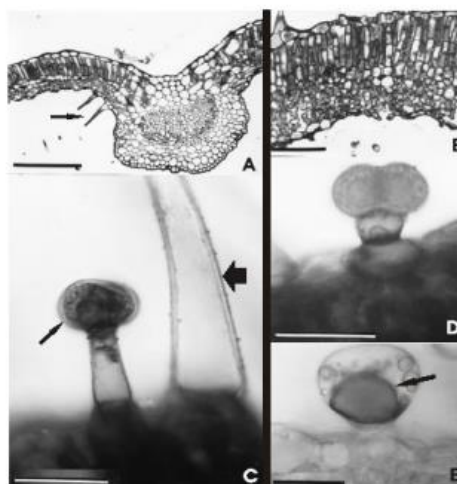
Lippia alba é uma planta medicinal de grande interesse comercial e fitoterápico, por conta de suas múltiplas propriedades medicinais e aromáticas, relacionados aos componentes presentes em seu óleo essencial, como o linalol, princípio ativo amplamente utilizado na indústria cosmética, de perfumaria e na indústria de aromatizantes (JANNUZZI *et al.*, 2011), o limoneno, utilizado na indústria de medicamentos e de alimentos, o citral, utilizado em fragrâncias em perfumes e cosméticos (SANTOS, 2011) e a carvona com notável ação bactericida, fungicida e repelente, que pode ser útil à indústria de químicos agrícola (SOARES, TAVARES-DIAS, 2013).

3.3 Origem e composição química do óleo

A composição química de um óleo essencial caracteriza-se por apresentar uma mistura complexa de substâncias orgânicas lipofílicas voláteis, como álcoois, aldeídos, cetonas, entre outras substâncias, sintetizadas a partir do metabolismo secundário da planta, líquidas e odoríferas, que variam de pequenas concentrações (traços) a compostos majoritários (quimiotipos). São conhecidos como óleos voláteis ou etéreos devido suas características físico-químicas, como a volatilidade e solubilidade em solventes orgânicos (MATTOS *et al.*, 2007).

É importante, para síntese de óleo essencial, que haja relação entre os produtos do metabolismo secundário, com os precursores proveniente das rotas primárias (via glicolítica (TAVARES, MOMENTE, NASCIMENTO, 2011). Na *Lippia alba*, os parênquimas lacunoso e paliçádico, além dos tricomas glandulares, estão associados a secreção de seus compostos voláteis. Os tricomas, são apêndices presentes na epiderme das folhas da espécie, onde podem ser observados até quatro tipos de tricomas (SANTOS & INNECCO, 2004). Sendo um com tectores simples, ápice agudo e base elevada por células epidérmicas (Figura 1A) e três glandulares, o primeiro tipo de tricomas glandulares apresenta uma célula basal, um pedículo alongado bicelular e uma porção capitada bicelular (Figura 1C). O segundo é formado por uma célula basal, uma célula intermediária e uma porção capitada bicelular (Figura 1D). Estes dois tipos de tricomas encontram-se distribuídos nas faces abaxiais e adaxiais. O terceiro tipo, presente na face abaxial, é formado por uma célula basal estreita e uma porção capitada globosa (Figura 1E). (SANTOS, INNECCO & SOARES 2004).

Figura 1 - Estrutura foliar *L. alba*, quimiotipo limoneno-carvona



Fonte: Revista Ciência Agrônômica (SANTOS, INNECCO & SOARES 2004)

A quantidade de quimiotipos descrita de *Lippia alba* é diversa, com identificação de três quimiotipos no Nordeste brasileiro (MATOS, 1996; TAVARES, 2005), cinco quimiotipos no Centro Oeste brasileiro (JANNUZZI *et al.*, 2010) e de seis nos acessos do Banco Ativo de Germoplasma (BAG) da Universidade Federal de Sergipe (BLANK *et al.*, 2015).

3.4 Fatores que afetam a composição química do óleo de *Lippia alba*

A diversidade fitoquímica nos grupos terpênicos da espécie é uma característica da *Lippia alba*, que podem variar qualitativamente e quantitativamente, levando a separação destes elementos de acordo com os compostos majoritários e a classificação em quimiotipos (MATOS, 1996). Estímulos ambientais em conjunto com as características genéticas dos acessos de *Lippia alba*, são fatores preponderantes a variação na composição dos elementos terpênicos (BLANK *et al.*, 2015).

O teor do óleo essencial de *Lippia alba* pode ser afetada por fatores edafoclimáticos, como relevo, clima, precipitação pluviométrica, entre outros, como observado em exemplares cultivados no Estado de São Paulo (YAMAMOTO *et al.*, 2008). Os componentes do óleo essencial da espécie também podem sofrer variação, conforme observado em análise com amostras cultivadas e nativas de uma mesma região (ZAMBRANO *et al.*, 2013).

As características qualitativas e quantitativas, além do rendimento do óleo da espécie, podem ser afetadas pela colheita (MARTINS *et al.*, 2000), como pelo horário da obtenção do material vegetal (OLIVEIRA, AKISUE, AKISUE, 2014). As estações do ano, também podem afetar a produção e qualidade do óleo, sendo mais favorável nas estações mais secas e às 15 horas (SANTOS, INNECCO, SOARES, 2004).

Os fatores não ambientais devem ser considerados na obtenção maiores rendimentos do óleo, bem como de melhor característica qualitativa e quantitativa. A temperatura de secagem influencia diretamente no processo de extração. Considerando que o citral é o principal constituinte químico de interesse no óleo dessa planta, a secagem pode ser realizada utilizando ar aquecido de 40 até 80 °C. A decisão da temperatura de secagem a ser utilizada dependerá de um estudo de custos a ser realizado pelo produtor, em função do equipamento disponível em cada caso. (BARBOSA *et al.*, 2006), o método de extração e órgão utilizado (LAMEIRA *et al.*, 2022) podem contribuir para obtenção de óleos de qualidade diversas.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho trata de um estudo descritivo de revisão integrativa da literatura, orientada pela pergunta norteadora: “Quais as principais atividades farmacológicas dos quimiotipos da *Lippia alba*?”. Para tanto, foram pesquisadas publicações científicas indexadas nas seguintes bases de dados *online*: 1- Biblioteca Virtual em Saúde – BVS (MEDLINE e LILACS), 2- *Scientific Electronic Library Online* – SciELO e 3- *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PMC).

Como filtro, utilizou-se o espaço temporal compreendido de 2013 a 2023, no intuito de fornecer um rol de informações técnico-científicas atualizadas em relação ao tema central da revisão integrativa.

O método empregado na pesquisa consiste em uma revisão da literatura, realizada de forma integrativa, esta metodologia proporciona uma compreensão completa da análise permitindo a inclusão simultânea de pesquisa experimental e não experimental, e também a combinação de dados de literatura teórica e empírica de acordo com Whittemore, & Knafl, 2005.

Ademais, viabiliza um documento consolidado de evidências científicas e estudos já publicados, contribuindo para a ampliação do conhecimento, baseado nos achados alcançados pelas pesquisas anteriores (Botelho *et al.*, 2011).

Para a realização da revisão integrativa, as etapas metodológicas contemplaram seis passos, a saber: 1- identificar o tema e selecionar a questão de pesquisa, 2- formular os critérios de inclusão e exclusão, 3- verificar os estudos pré-selecionados, 4- categorizar os estudos selecionados, 5- analisar e interpretar os resultados observados e 6- consolidar a revisão e síntese do conhecimento.

Os critérios de inclusão adotados foram: compreender o espaço temporal, temática relacionada aos métodos disponíveis para análise da atividade farmacológica; publicações com disponibilidade eletrônica e gratuitamente na íntegra; artigo original; escritos em língua portuguesa ou inglesa. Foram excluídos os editoriais, estudos reflexivos, relatos de experiência, revisões, publicações duplicadas, teses e dissertações, bem como estudos que não abordem a temática relevante ao objetivo da revisão.

Após a elaboração da pergunta norteadora, definição dos critérios de inclusão e exclusão, a etapa de verificação dos estudos publicados foi conduzida com os seguintes descritores em saúde (DeCS): *Quimiotipo, Lippia alba e óleo essencial*, vinculados aos

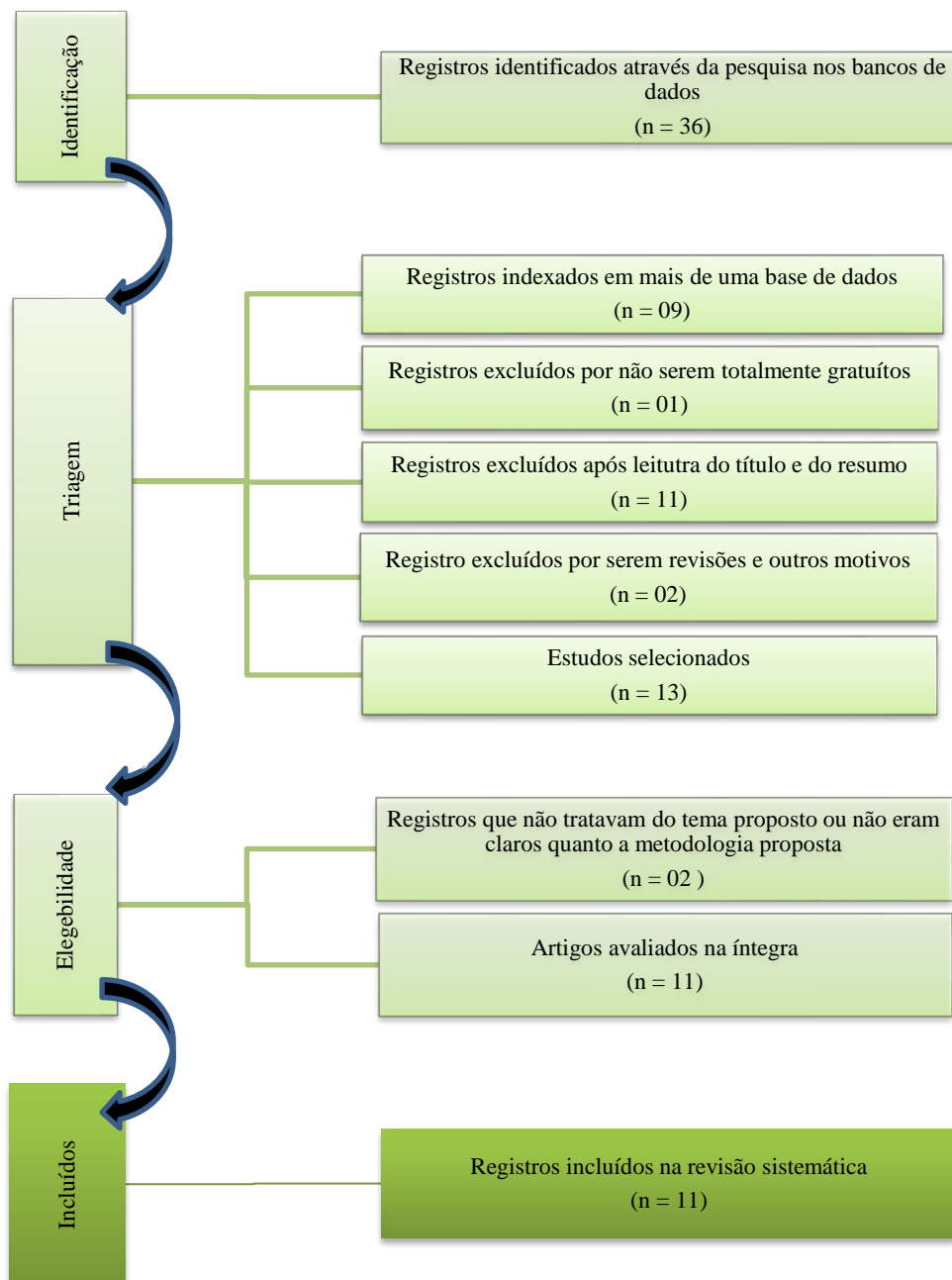
operadores booleanos “AND” e “OR”, individualmente ou combinados, com a finalidade de responder à pergunta norteadora informada anteriormente.

Logo após os artigos pré-selecionados foram categorizados e tabulados cronologicamente em uma planilha do programa Microsoft Excel 2007 (Anexo 1), para posterior análise, interpretação dos achados alcançados pelos autores e, finalmente, compilação do acervo de conhecimento gerado pelos trabalhos publicados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com base na pergunta norteadora, descritores e filtro, foram recuperados 36 artigos, sendo 12 resultados da base de dados LILACS, 11 na MEDLINE, 08 no PMC e 05 a SciELO. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 11 artigos para elaboração desta revisão integrativa. A Figura 2 ilustra a busca realizada, conforme exposto a seguir.

Figura 2. Fluxograma para mostrar os critérios de seleção utilizados na revisão sistemática.



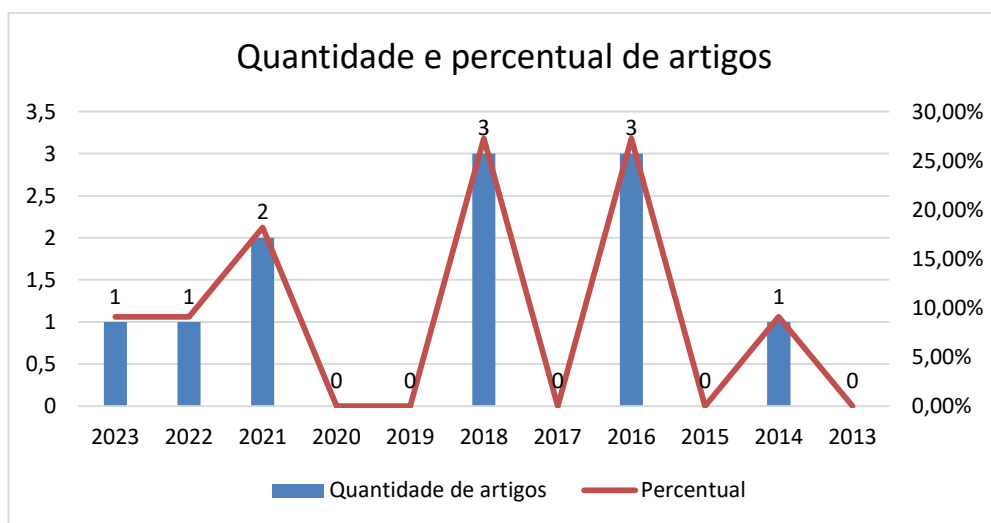
Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

5.1 Características gerais dos manuscritos

A análise dos dados referentes ao ano de 2013 a 2023, estão representados na Figura 3. Pode-se visualizar que em 2018 e 2016 houve o maior número de publicações acerca do tema, com 27,27% dos artigos elegidos.

Também há de considerar, que nos anos 2013, 2015, 2017, 2019 e 2020, não houveram publicações indexadas nas bases de dados pesquisadas.

Figura 3. Percentual de artigos elegíveis dentre o espaço temporal analisado



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

Nos últimos anos houve um baixo número de artigos publicados sobre o tema. Este fato pode ter acontecido pelo surgimento do SARS-CoV-2, o vírus que causa a Covid-19. Diante da pandemia e com o isolamento social, foi necessário fazer um novo método de ensino, uma diversidade que para muitos foi de difícil adaptação.

Por outro lado, Chiesa (2020), muitos docentes, estudantes e pesquisadores em educação médica aproveitaram o tempo em confinamento domiciliar para produção de artigos científicos, tornando públicos seus estudos e suas experiências de ensino-aprendizagem. A demanda de submissões foi crescendo à medida que a Covid-19 se perpetuava.

5.2 Principais atividades farmacológicas e quimiotipos

Com o propósito de classificar os artigos de forma cronológica, elaborou-se o Quadro 1, que descreve, a partir das bases de dados pesquisadas onde o artigo está disponível, o título,

autores e ano de publicação, tipo de estudo, atividade farmacológica e quimiotipos majoritários.

Quadro 1. Informações gerais sobre o levantamento de *Lippia alba*.

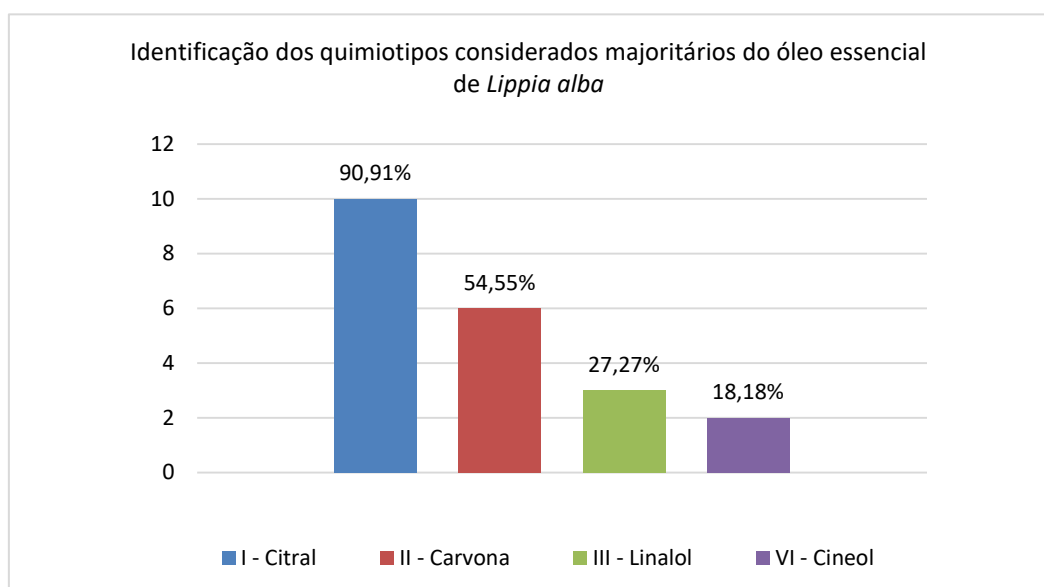
Periódico	Título do artigo	Referência e ano	Tipo de estudo in vitro ou in vivo	Atividade farmacológica	Quimiotipos majoritários	Local de coleta
<u>Experimental Parasitology</u>	Atividade anti-helmíntica in vitro de quimiotipos do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> contra <i>Haemonchus contortus</i> .	(Barbosa <i>et al.</i> , 2023)	<i>IN VITRO</i> /ovos e adultos de <i>H. Contortus</i> (<i>Nematoides</i>)	Efeitos anti-helmínticos dos óleos essenciais	Citral (I), carvona (II) e linalol (III)	Ceará
Molecules	Óleos essenciais de plantas colombianas: potencial antiviral contra o vírus da dengue com base na composição química, análises in vitro e in silico	(Silva-Trujillo <i>et al.</i> , 2022)	<i>IN VITRO E IN SILICO</i> /DENV	Antiviral dos OEs e seus terpenos na replicação do DENV in vitro (Silva <i>et al.</i> ,)	Citral (I) e carvona (II)	Colômbia
<u>Pesticide Biochemistry and Physiology</u>	Atividade inseticida de um óleo essencial do quimiotipo VI de folhas de <i>Lippia alba</i> coletadas na Caatinga e o composto majoritário (1,8-cineol) contra <i>Nasutitermes corniger</i> e <i>Sitophilus zeamais</i>	(Lima <i>et al.</i> , 2021)	<i>IN VIVO</i> / <i>Nasutitermes corniger</i> e <i>Sitophilus zeamais</i>	Ação inseticida	Cineol (VI)	Pernambuco
BMC Complement Med Ther	Propriedades imunomoduladoras, tripanocidas e antioxidantes de frações do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> (<i>Verbenaceae</i>)	(Quintero <i>et al.</i> , 2021)	<i>IN VITRO</i> /macrófagos	Antiparasitária sinérgica (Quintero <i>et al.</i> ,)	Citral (I) e carvona (II)	Colômbia
<u>BMC Medicina Complementar e Terapias</u>	Indução de morte celular programada em <i>Trypanosoma cruzi</i> por óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> e seus principais e sinérgicos terpenos (citral, limoneno e óxido de cariofileno).	Moreno <i>et al.</i> , 2018	<i>IN VITRO</i> /tripanocida	Atividade tripanocida	Citral (I)	Colômbia
Biblioteca virtual em saude -BVS	Atividade dos óleos essenciais de quimiotipos de <i>Lippia alba</i> e seus monoterpenos majoritários sob fungos fitopatogênicos	Peixoto <i>et al.</i> , 2018	<i>IN VITRO</i> /fitopatogênicos <i>Lasiodiplodia theobromae</i> (LT), <i>Fusarium pallidroseum</i> (FP) e <i>Fusarium solani</i>	Atividade antifúngica in vitro de óleos essenciais de <i>Lippia alba</i>	Citral (I) e carvona (II)	Sergipe
Biblioteca virtual em saude -BVS	Toxicidade, genotoxicidade e atividade anti- <i>Leishmania</i> de óleos essenciais obtidos de quatro (4) quimiotipos do	Neira <i>et al.</i> , 2018	<i>IN VIVO</i> /camudongos	Atividade anti- <i>Leishmania</i>	Citral(I)	Colômbia

	gênero <i>Lippia</i>					
Academia Brasileira de Ciências	Atividade antifúngica in vitro de quatro quimiotipos de óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> (Verbenaceae) contra isolados de <i>Alternaria solani</i> (Pleosporaceae).	<u>Tomazoni et al.</u> , 2016	IN VITRO/ <i>Alternaria solani</i>	Atividade fungicida (Tomazoni et al.,)	Citral (I), Cineol (VI) e linalol (III)	Caxias do sul/Rio Grande do Sul
Medicines	Constituintes citotóxicos e antimicrobianos do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> (Verbenaceae)	Santos et al., 2016	IN VITRO/cepas	Ação antifúngico	Citral (I)	Nova Odessa/São Paulo
<u>Revista Brasileira de Plantas Mediciniais</u>	Atividade antagonista do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae) sobre <i>Meloidogyne incognita</i> (Kofoid & White) Chitwood	Gonçalves et al., 2016	IN VITRO/ <i>Carum carvi</i> , <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Mentha rotundifolia</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Origanum vulgare</i> , <i>O. syriacum</i> e <i>Corid othymus capitatus</i>	Ação nematocida (Gonçalves et al.,)	Citral (I), carvona (II) e linalol (III)	Ceara
Brazilian Journal of Microbiology	Composição, anti-quorum sensing e atividade antimicrobiana de óleos essenciais de <i>Lippia alba</i>	Olivero-Verbel et al., 2014	IN VITRO/ <i>S. aureus</i> .	Antibacteriana sobre <i>S. aureus</i> (Olivero et al.,)	Citral (I) carvona (II)	Colômbia

Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

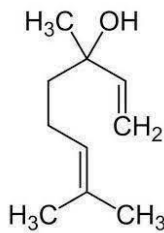
A frequência que cada quimiotipo foi citada entre os artigos selecionados está descrita na Figura 4, a seguir.

Figura 4: Quimiotipos mais utilizados nos estudos sobre *Lippia alba*.



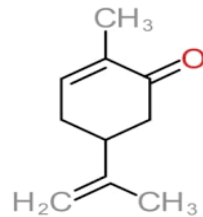
Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

1. Citral



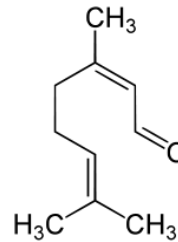
O Citral ou Lemonal, pode ser qualquer um do par de terpenóides com fórmula molecular $C_{10}H_{16}O$. Os dois compostos são isômeros duplos.

2. Carvona



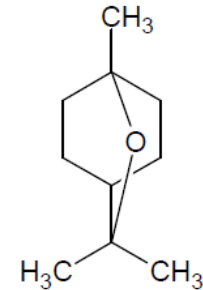
Carvona é um membro de uma família de produtos químicos chamados terpenóides. A carvona é encontrada naturalmente em muitos óleos essenciais. Fórmula molecular: $C_{10}H_{14}O$

3. Linalol



O linalol é um monoterpeneo referido como um componente prevalente nos óleos essenciais em várias espécies de plantas aromáticas, presente em 2 isômeros espaciais. Fórmula molecular: $C_{10}H_{18}O$

4. Cineol



O Cineol ou eucaliptol é um monoterpênóide. Um líquido incolor, é um éter bicíclico. O eucaliptol tem um cheiro fresco de menta e um sabor picante e refrescante. Fórmula molecular: $C_{10}H_{18}O$

Na figura 4 é possível verificar o desempenho de cada quimiotipo. O quimiotipo I (citral) é o mais citado nos artigos, isto pode estar relacionado as diversas propriedades farmacológicas atribuídas a ele como: calmante, espasmódica, analgésica, sedativa e ansiolítica, geralmente utilizado no uso popular na forma de chás das folhas frescas, (LORENZI & MATOS, 2002).

Os óleos essenciais de *Lippia alba* têm sido amplamente relatados como antifúngicos, especialmente contra fitopatógenos (TOMAZONI *et al.*, 2010; ANARUMA *et al.*, 2010; SHUKLA *et al.*, 2009; SINGH, 2005) e humanos (SINGH, 2005).

O óleo essencial com maior atividade foi o quimiotipo citral, seguido de linalol e cânfora/1,8-cineol. Assim, a atividade antifúngica demonstrada pela eficiência dos quimiotipos de óleos essenciais pode estar relacionada à composição química dos óleos essenciais e seus compostos majoritários. Por outro lado, as diferentes respostas dos isolados a cada quimiotipo de óleo essencial devem estar relacionadas à sua variabilidade genética e ao seu grau de patogenicidade. (CHAERANI; VOORRIPS 2006).

Observa-se que os quimiotipos I, II e III são os mais frequentes na planta em relação ao quimiotipo VI. Segundo Vale *et al.* (2002) as ações do citral, mirceno e limoneno sobre o sistema nervoso central demonstraram que todos estes componentes apresentaram efeito sedativo e relaxante motor, confirmando novamente as características voltadas para o uso popular dessa espécie de planta.

Enquanto as principais atividades terapêuticas do cineol estão na atividade inibitória dos nociceptores (atividade analgésica) e uma redução da atividade gastrointestinal sugerindo ação depressora do sistema nervoso central, também, apresenta atividade anti-hipertensiva,

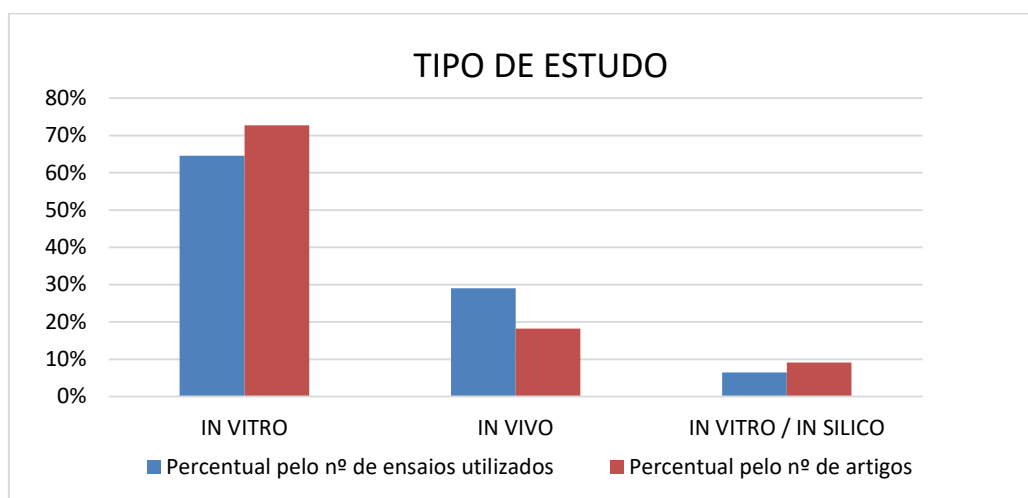
pela vasodilatação (atividade vasodilatadora) vista em um estudo na aorta de ratos e, gerando hipotensão em ratos normotensos. (OLIVEIRA *et al.*, 2021)

O óleo essencial extraído das folhas de *Lippia alba* coletadas na Caatinga apresentou 1,8-cineol como composto majoritário e foi classificado como quimiotipo VI. Este estudo é o primeiro registro deste quimiotipo em *Lippia alba* do nordeste do Brasil e é também o primeiro relato da atividade inseticida de um óleo do quimiotipo VI. O 1,8-cineol provou ser um ingrediente ativo do óleo contra operárias de *N. corniger* e adultos de *S. zeamais* por ingestão e fumigação, respectivamente. (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021).

5.3 Tipos de estudos

Os métodos de estudos *in vitro*, *in vivo* e *in silico* agilizam e otimizam o processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos.

Figura 5: Métodos de estudos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

Com base nos dados na figura 5, acima, é possível observar que mais de 72% dos artigos selecionados e mais de 60% dos ensaios, utilizam o método *in vitro*, em função do baixo custo, menor tempo de resposta para o resultado e maior segurança.

Os métodos *in vitro* apresentam vantagens em relação aos *in vivo* tais como poder limitar o número de variáveis experimentais, obter dados significativos mais facilmente além do período de teste ser, em muitos casos, mais curto. (Sizue *et al.*, 2002).

Essas técnicas compreendem a utilização de organismos como: bactérias, fungos, algas e crustáceos além de frações subcelulares presentes no sistema biológico como suspensões celulares, cultivo de tecidos, cultivos celulares, enzimas e proteínas. A finalidade

desses ensaios é de substituir os ensaios com animais, ou de poderem servir como prévia de um estudo toxicológico *in vivo*, complementando e melhorando a sensibilidade e especificidade de estudos com animais (FRAZIER, J.M.1992).

Para os estudos *in vivo* é possível visualizar o percentual dos ensaios e dos artigos utilizados, onde se deu 29% e 18% respectivamente. A execução do método é lenta, o custo é relativamente elevado e possui um grau de complexibilidade maior.

Os estudos *in vivo* são realizados em organismos vivos, animais que são testados em laboratórios, como ratos e camundongos e é observada a resposta de cada alcaolide nos animais para posteriores estudos (Deyon-Jung *et al.*, 2016; Rodrigues *et al.*, 2012)

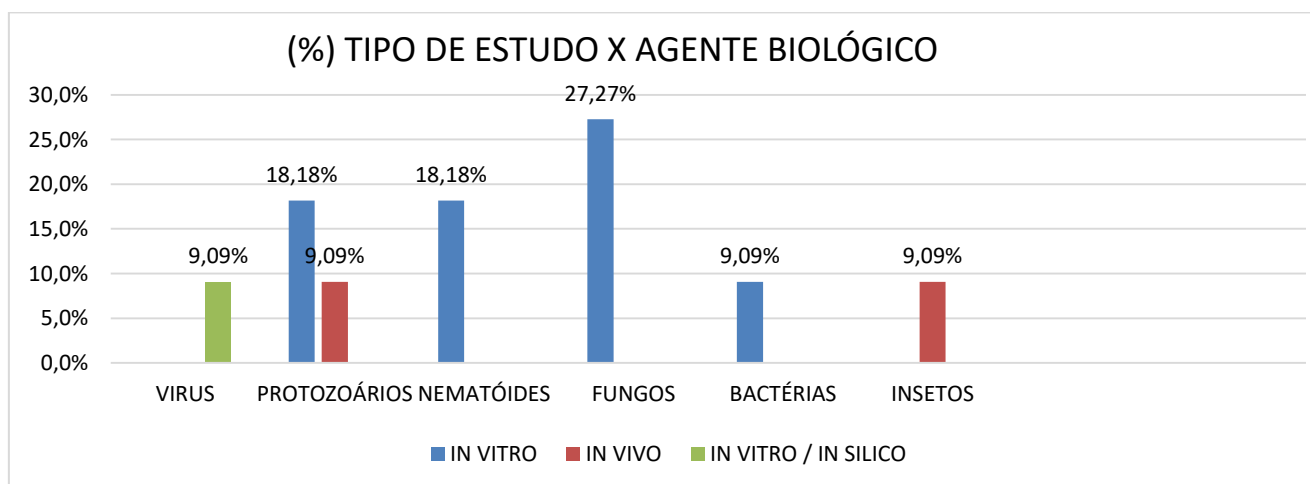
Ainda na figura 5, além dos artigos que utilizaram os métodos *in vitro* e *in vivo*, observou-se também estudos que optaram por mais de um. Para estes, foram utilizados os métodos *in vitro* e os métodos *in silico*. Estudos com essas características apresentaram apenas 9% dos artigos selecionados e 6% dos ensaios.

O método *in silico* se aplica através de análise de dados em uma determinada espécie ou gênero. Esse estudo tem sua execução instantânea, não possui custos elevados, seu grau de complexibilidade é simples e qualquer pessoa pode realizar.

Os estudos *in silico* têm como vantagem a rapidez na sua execução, o baixo custo e a capacidade de reduzir o uso de animais em ensaios de toxicidade. (MACEDO, *et al.*, 2023)

5.4 Estudos mais utilizados e agentes biológicos combatidos pelo óleo essencial de *Lippia alba*

Figura 6: Métodos de estudos e agentes biológicos



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

Conforme a Figura 6, é possível observar que a maioria dos estudos com os óleos essenciais de *Lippa alba* foram realizados com fungos (27%).

O quimiotipo mais encontrado no estudo farmacológico foi o citral.

Óleos essenciais de acessos de *L. alba*, carvona enantiômeros e o citral têm grande potencial para controlar fungos fitopatogênicos e pode ser considerado uma alternativa aos fungicidas para apresentando efeito inibitório e fungicida sobre estes organismos em baixas concentrações. (PEIXOTO, *et al.*, 2018)

Os demais micro-organismos que apareceram no levantamento foram abaixo de 19% e pelas técnicas *in vivo* e *in vitro/in silico*.

6 CONCLUSÃO

Na análise dos dados foi possível determinar que 90,91% do quimiotipo mais frequentemente usado nas pesquisas foi o Citral, e que 65% dos estudos de ensaio ocorre de maneira *in vitro*.

Os ensaios laboratoriais com a espécie visam principalmente determinar suas propriedades antifúngicas em conjunto com as atividades contra protozoários e metazoários.

Observa-se que durante o período de pandemia da SARS COV-19, o número de estudos relacionados ao tema diminui.

Assim, manter estudos que determinem ou comprovem as propriedades da espécie é de grande valia, bem como estabelecer cultivo dos exemplares potencialmente ativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, J.S.; COSTA, M. C. C. D.; NASCIMENTO, S. C.; SENA, K. X. F. R. Antimicrobial activity of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (*Verbenaceae*). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18: p.436-440, 2008.
- ANARUMA, N.D., SCHMIDT, F.L., DUARTE M.C., FIGUEIRA, G.M., DELARMELINA, C., BENATO, L.A., SARTORATTO, A. Controle de *Colletotrichum gloeosporioides* (Penz.) Sacc. em maracujá amarelo utilizando o óleo essencial de *Cymbopogon citratus*. **Braz. J. Microbiol.** 41: 66–73, 2010.
- ANDRIGHETTI-FRÖHNER, C. R.; SINCERO, T. C. M.; SILVA, A. C.; SAVI, L. A.; GAIDO, C. M.; BETTEGA, J. M.; MANCINI, M.; ALMEIDA, M. T. R.; BARBOSA, R. A.; FARIAS, M. R.; BARARDI, C. R. M.; SIMÕES, C. M. O. Antiviral evaluation of plants from Brazilian Atlantic Tropical Forest. **Fitoterapia**. v.76, n.3/4, p. 374–378, 2005.
- ATTI, SL *et al.* Variação no rendimento e na composição do óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) NE Br. cultivada no sul do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.4, n.2, p.72–4, 2002.
- BARBOSA, F.F.; BARBOSA, L.C.A.; MELO, E.C.; BOTELHO, F.M.; SANTOS, R.H. S. Influência da temperatura do ar de secagem sobre o teor e a composição química do óleo essencial de *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown. **Química Nova**, v.29, n.6, p.1221–25, 2006.
- BLANK, A.F.; CAMÊLO, L.C.A.; ARRIGONI-BLANK, M.F.; PINHEIRO, J.B.; ANDRADE, T.M.; NICULAU, E.S.; ALVES, P.B. Chemical Diversity in *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown Germplasm. **The Scientific World Journal**, 2015(1) :1-11, 2015.
- BLANCO, M.C.S.G. **Guia de plantas medicinais e aromáticas**. Campinas: CADI, 79p, 2022.
- CAMÊLO, L.C.A; BLANK, A.F.; EHLERT, P.A.D.; CARVALHO, C.R.D.; ARRIGONI-BLANK, M.F.; MATTOS, J. Caracterização morfológica e agrônômica de genótipos de erva-cidreira-brasileira [*Lippia alba* (Mill.) N. E. Br]. **Scientia plena**, 7(1) :1-8, 2011.
- CAMILLO, F.C. *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson uma espécie nativa promissora para a introdução em programas nacionais de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Fitos**, Suplemento, p. 21-26, 2016.
- CHAERANI, R., VOORRIPS, R.E. Tomate requeima (*Alternaria solani*): o patógeno, genética e criação de resistência. **J Gen Plant Pathol** 72: 335-347, 2006.
- DE ALBUQUERQUE, L.T., DE QUEIROZ, B., NELÂNIA, M., DE OLIVEIRA, A.P.S. DA SILVA, P.A., DE GUSMÃO, N.B., DOS SANTOS, M.T.C., NAPOLEÃO, T. H., DA SILVA, M.V., PAIVA, P.M.G. **Pestic Biochem Physiol** ; 177: 104901, 2021.
- DE MACEDO, K. G.; DE MELO FILHO, C. C.; ANDRADE, C. H. AVALIAÇÃO IN SILICO DA TOXICIDADE DE FÁRMACOS. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 10, n. 1, p. 1, 2013.

DEYON-JUNG, L., MORICE, C., CHÉRY, F., GAY, J., LANGER, T., FRANTZ, M. C., ROZOT, R., & DALKO-CSIBA, M. Fragment pharmacophore-based in silico screening: A powerful approach for efficient lead discovery. **MedChemComm**, 7(3), 506–511. 2016

GARLET, T.M.B. Plantas medicinais nativas de uso popular no Rio Grande do Sul [recurso eletrônico]. **Santa maria: UFSM**, 233p, 2019.

HATANO, V. Y; TORRICELLI, A. S.; GIASSI, A. C. C.; COSLOPE, L. A.; VIANA, M. B. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *L. alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 45, n.3, p. 238-243, 2012.

HENNEBELLE, T.; SAHPAZ, S.; JOSEPH, H.; BAILLEUL, F. Ethnopharmacology of *Lippia alba*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 116, p. 211–222, 2008.

HEINZMANN, B. M.; BARROS, F. M. C. Potencial das plantas nativas brasileiras para o desenvolvimento de fitomedicamentos tendo como exemplo *Lippia alba* (mill.) N. E. Brown (verbenaceae). **UFSM, Saúde Santa Maria**, v. 33, n.1, p. 43-48. Santa Maria. 2007.

JANNUZZI, H.; MATTOS, J.K.A.; VIEIRA, R.F.; SILVA, D.B.; BIZZO, H.R.; GRACINDO, L.A.M. Avaliação agrônômica e identificação de quimiotipos de erva cidreira no Distrito Federal. **Horticultura Brasileira**, v.28, n.4, p.412–17, 2010.

JANNUZZI, H; MATTOS, J.K.A; SILVA, D.B; GRACINDO, L.A.M; VIEIRA, R.F. Avaliação agrônômica e química de dezessete acessos de erva-cidreira [*Lippia alba* (Mill.) N.E.Brown] - quimiotipo citral, cultivados no Distrito Federal. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v.13, n.3, p.258-264, 2011.

LAMEIRA, CN; OHASHI, RS; CORUMBÁ, L.G.; ANDRADE, EHA. Perfil químico dos compostos voláteis e do óleo essencial de *Lippia alba*. **Research, Society and Development**, 2002.

LAVRABE, M. Aromaterapia: a cura pelos óleos essenciais. 5ª edição, Rio de Janeiro. **Record, Editora Nova Era**, p. 18-19. 2001.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Nova Odessa: **Instituto Plantarum**, 512p. 2002.

MARTINS, E.R.; CASTRO, D.M.; CASTELLANI, D.C.; DIAS, J.E. Plantas medicinais. **1.ed. Viçosa: UFV**, 220p., 2000.

MARTINS, E.R. *et al.* Plantas medicinais **Viçosa: UFV**, 220p., 1995.

MATOS, F.J.A. As ervas cidreiras do Nordeste do Brasil. Estudo de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae) Parte II – **Farmacológica**. 1996.

MATTOS, S.H; INNECCO, R; MARCO, C.A; ARAÚJO, A.V. Plantas medicinais e aromáticas cultivadas no Ceará: tecnologia de produção e óleos essenciais. Fortaleza: **Banco do Nordeste do Brasil**, p. 61-63. (*série BNB - ciência e tecnologia 2*), 2007.

MONTANARI, R.M.; SOUZA, L.A.; LEITE, M.N.; COELHO, A.D.F.; VICCINI, L.F.; STEFANINI, M.B. Plasticidade fenotípica da morfologia externa de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. Ex Britt. & Wilson (Verbenaceae) em resposta à níveis de luminosidade e adubação. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, 6 (3) :96-101, 2004

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M.K. **Farmacognosia: identificação de drogas vegetais**. 2ª.ed. São Paulo: Atheneu, 436p., 2014.

OLIVEIRA, S.D.R.C., GADELHA, C.J.M.U., MESQUITA, D.S. **atividades farmacológicas do 1,8-cineol (eucaliptol): uma revisão de literatura**. In: Congresso Internacional online de fitoterapia - interphyto - Evento Online, organizado pelo Instituto ISA, com sede em Juína-MT, Brasil - ISBN: 978-65-00-25933-9, 2021.

PASCUAL, M. A.; SLOWING, K.; CARRETERO, K.; VILLAR, A. Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). **Farmac**. v. 56, n. 5-7, p. 501–504, 2001.

PEIXOTO, M.G., BLANK, A.F., ARRIGONI-BLANK, M.F., GAGLIARDI, P.R., MELO, J.O., NIZIO, D.A.C., PINTO, V.S., BIOSCI. J., Activity Of Essential Oils Of *Lippia Alba* Chemotypes And Their Major Monoterpenes Against Phytopathogenic Fungi. **Uberlândia**, v. 34, n. 5, p. 1136-1146, 2018.

ROGEROA, S.OT., LUGÃOA, A.B., IKEDAB, T.I., CRUZB, Á.S. Teste in vitro de Citotoxicidade: Estudo Comparativo entre Duas Metodologias. **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN-SP**, 2242, São Paulo - SP, Brasil Received: October 10, 2002; Revised: January 8, 2003

SANTOS, A.S. **Óleos essenciais: uma abordagem econômica e industrial**. Rio de Janeiro: Interciência, 386 p. 2011.

SANTOS, M.R.A dos; INNECCO, R. Adubação orgânica e altura de corte da erva-cidreira brasileira. **Horticultura Brasileira**, 22(2) :182-185, 2004.

SANTOS, M.R.A. dos; INNECCO, R; SOARES, A.A. Caracterização anatômica das estruturas secretoras e produção de óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. em função do horário de colheita nas estações seca e chuvosa. **Revista Ciência Agronômica**, v. 35, n. 2, p. 377-383, 2004

SHUKLA, R., KUMAR, A., SINGH, P., DUBEY, N.K. Eficácia do óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) NE Brown e seus constituintes de aldeído monoterpeneo contra fungos isolados de algumas sementes de leguminosas comestíveis e produção de aflatoxina B1. **Int. J. Food Microbiol.** 135 :165–170, 2009.

SILVA JUNIOR, A.A. Plantas medicinais Itajaí: **EPAGRI**, CD-Rom, 1998.

SILVA, H.N.P. da; SOUZA, R.N. de; SOUSA, E.M. de O.; MOURÃO, R.H.V.; BALDISSEROTTO, B.; SILVA, L.V.F. da. Citral chemotype of the *Lippia alba* essential oil as an additive in simulated transport with different loading densities of tambaqui juveniles. **Ciência Rural**, 50(4) :1-4, 2020.

SILVA, M.P. da; CUNHA, V.M.B.; ANDRADE, E.H. de A.; JUNIOR CARVALHO, R.N. de. Caracterização química do óleo essencial da erva cidreira (*Lippia alba* Mill.) obtido por hidrodestilação. In: VIERA, V.B; PIOVESA, N. **Inovação em Ciência e Tecnologia de Alimentos**. Ponta Grossa: Atena Editora, p. 58-64, 2019.

SINGH, R.K. **Fungitoxicidade de algumas plantas superiores e atividade sinérgica de seus óleos essenciais contra *Sclerotium rolfii* Sacc. causando podridão-do-pé na cevada**. *Traseiro. Antibióticos. Touro*. 47 :45–51, 2005.

SOARES, B.V.; TAVARES-DIAS, M. Espécies de *Lippia* (Verbenaceae), seu potencial bioativo e importância na medicina veterinária e aquicultura. **Biota Amazônia**, 3(1) :109-123, 2013.

SOUZA, C. de F.; BALDISSERA, M.D.; BIANCHINI, A.E.; SILVA, E.G. de; MOURÃO, R.H.V.; SILVA, L.V.F. de; SCHMIDT, D.; HEINZMANN, B.M.; BALDISSEROTTO, B. Citral and linalool chemotypes of *Lippia alba* essential oil as anesthetics for fish: a detailed physiological analysis of side effects during anesthetic recovery in silver catfish (*Rhamdia quelen*). **Fish Physiology and Biochemistry**, v.44, n.1, p.21-34, 2018.

SANTOS, M.R.A. dos., INNECO, R., SOARES, A. A. Caracterização anatômica das estruturas secretoras e produção de óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. em função do horário de colheita nas estações seca e chuvosa1. *Revista Ciência Agronômica*, Vol. 35, NO.2, p.377 – 383, 2004.

TAVARES, E.S; JULIÃO, L.S; LOPES, D; BIZZO, H.R; LAGE, C.L.S; LEITÃO, S.G. 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, n. 1, 2005.

TAVARES, I.B.; MOMENTE, V.G.; NASCIMENTO, I.R. *Lippia alba*: estudo químicos, etnofarmacológicos e agrônômicos. **Revista Brasileira de Tecnologia Aplicada na Ciências Agrárias**, 4(1) :204-220, 2011.

TOMAZONI, E.Z., PANSERA, M.R., PAULETTI, G.F., MOURA, S., RIBEIRO, R.T., SCHWAMBACH, J. Atividade antifúngica in vitro de quatro quimiotipos de óleos essenciais de *Lippia alba* (Verbenaceae) contra isolados de *alternaria solani* (Pleosporaceae). **Um. Acad. Bras. Ciênc.** 31 :999–1010, 2016.

VALE, T.G. *et al.* Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. **Phytomedicine**, v.9, n.8, p.709-14, 2002.

VIANA, G.S.B; VALE, T.G; RAO, V.S.N.; MATOS, F.J.A. Analgesic and Antiinflammatory Effects of Two Chemotypes of *Lippia alba*: a Comparative Study. **Pharmaceutical Biology**. v.36, n. 5, p. 347-351, 1998.

VIEIRA, R.F. *et al.* Estratégias para conservação e manejo de recursos genéticos de plantas medicinais e aromáticas. **Brasília: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia/Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama)/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, 184p., 2002.

YAMAMOTO, P. Y., COLOMBO, C. A., AZEVEDO FILHO, J. A., LOURENÇÃO, A. L., MARQUES, M. O. M., MORAIS, G. D. DA S., CHIORATO, A. F., MARTINS, A. L. M., SIQUEIRA, W. J. Performance of ginger grass (*Lippia alba*) for traits related to the production of essential oil. **Scientia Agricola**, v.65, n.5, p.481–9, 2008.

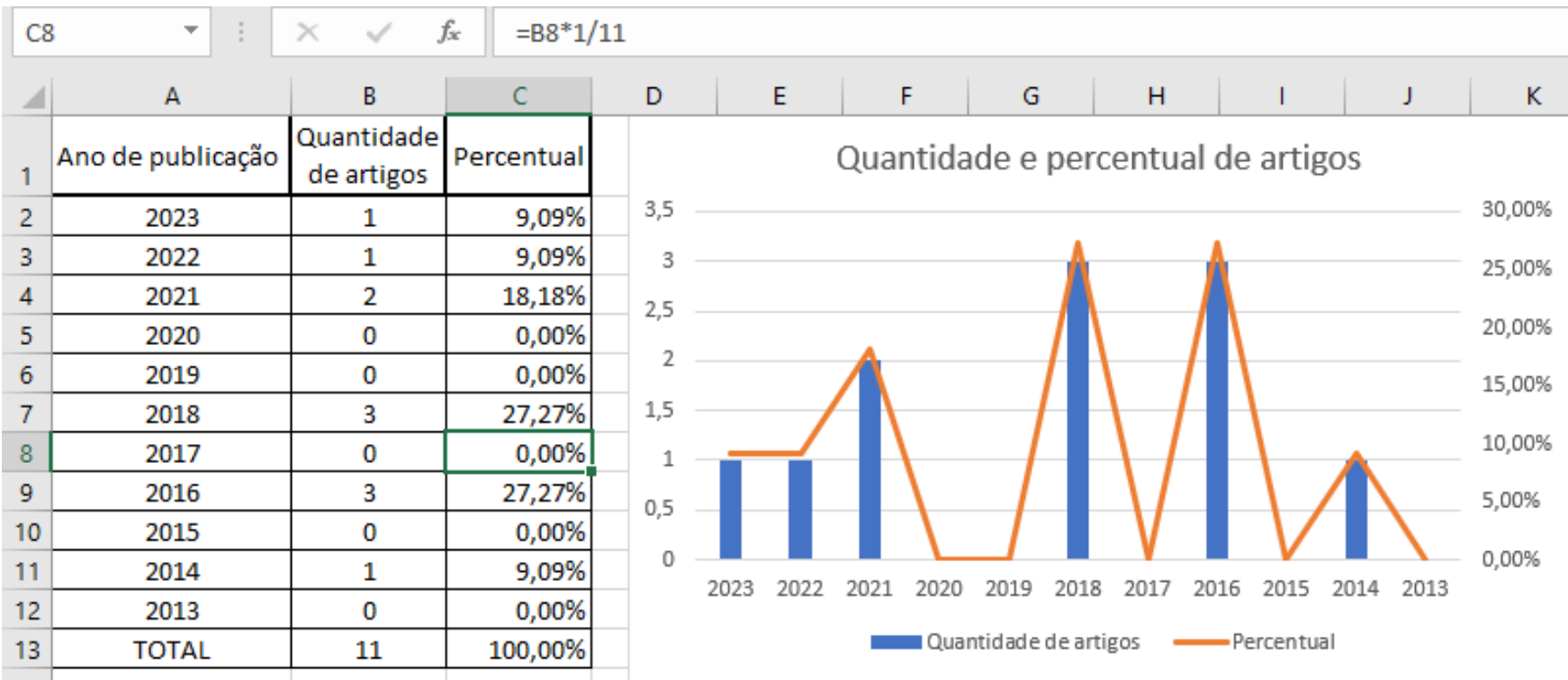
ZAMBRANO-M., É.L.; BUITRAGO-F, L.Á.; DURÁN-G, L.A.; SÁNCHEZ-O, M.S.; BONILLA-C, C.R. Efecto de la fertilización nitrogenada en el rendimiento y la composición de los aceites esenciales de especies y accesiones de *Lippia*. **Acta Agronómica**, v.62, n.2, p.129–35, 2013.

ANEXOS

	A	B	C	D	E	F	G
1	Periódico	Título do artigo	Referência e ano	Tipo de estudo in vitro ou in vivo	Atividade farmacológica	Quimiotipos majoritários	Local de coleta
2							
3	Experimental Parasitology	Atividade anti-helmíntica in vitro de quimiotipos do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> contra <i>Haemonchus contortus</i> .	(Barbosa et al., 2023)	<i>IN VITRO</i> /ovos e adultos de <i>H. Contortus</i> (<i>Nematoides</i>)	Efeitos anti-helmínticos dos óleos essenciais	Citral (I), carvona (II) e linalol (III)	Ceará
4	Molecules	Óleos essenciais de plantas colombianas: potencial antiviral contra o vírus da dengue com base na composição química, análises in vitro e in silico	(Silva-Trujillo et al., 2022)	<i>IN VITRO E IN SILICO</i> /DENV	Antiviral dos OEs e seus terpenos na replicação do DENV in vitro (Silva et al.,)	Citral (I) e carvona(II)	Colômbia
5							
6	Pesticide Biochemistry and Physiology	Atividade inseticida de um óleo essencial do quimiotipo VI de folhas de <i>Lippia alba</i> coletadas na Caatinga e o composto majoritário (1,8-cineol) contra <i>Nasutitermes corniger</i> e <i>Sitophilus zeamais</i>	(Lima et al., 2021)	<i>IN VIVO</i> / <i>Nasutitermes corniger</i> e <i>Sitophilus zeamais</i>	Ação inseticida	Citral	Pernambuco
7							
8							
9							
10							
11							
12	BMC Complement Med Ther	Propriedades imunomoduladoras, tripanocidas e antioxidantes de frações do	(Quintero et al., 2021)	<i>IN VITRO</i> / macrófagos	Antiparasitária sinérgica (Quintero et al.,)	Citral (I) e carvona(II)	Colômbia
13							
14	BMC Medicina Complementar e Terapias	Indução de morte celular programada em <i>Trypanosoma cruzi</i> por óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> e seus principais e sinérgicos terpenos (citral, limoneno e óxido de cariofileno).	Moreno et al., 2018	<i>IN VITRO</i> / tripanocida	Atividade tripanocida	Citral (I)	Colômbia
15							

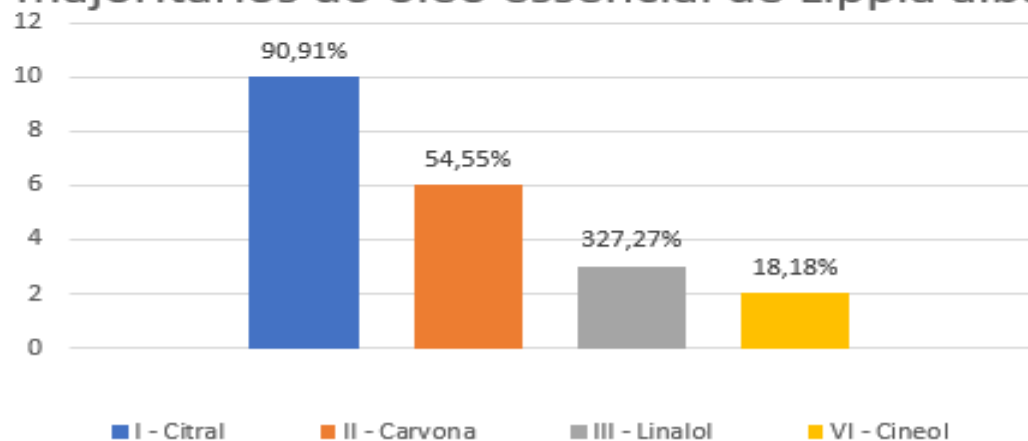
	A	B	C	D	E	F	G
16 17	Biblioteca virtual em saude -BVS	Atividade dos óleos essenciais de quimiotipos de <i>Lippia alba</i> e seus monoterpenos majoritários sob fungos fitopatogênicos	Peixoto et al., 2018	<i>IN VITRO</i> / fitopatogênicos <i>Lasiodiplodia theobromae</i> (LT), <i>Fusarium pallidoroseum</i> (FP) e <i>Fusarium solani</i>	Atividade antifúngica in vitro de óleos essenciais de <i>Lippia alba</i>	Citral (I) e carvona(II)	Sergipe
18 19	Biblioteca virtual em saude -BVS	Toxicidade, genotoxicidade e atividade anti-Leishmania de óleos essenciais obtidos de quatro (4) quimiotipos do gênero <i>Lippia</i>	Neira et al., 2018	<i>IN VIVO</i> /camudongos	Atividade anti-Leishmania	Citral(I)	Colômbia
20 21	Academia Brasileira de Ciências	Atividade antifúngica in vitro de quatro quimiotipos de óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> (Verbenaceae) contra isolados de <i>Alternaria solani</i> (Pleosporaceae).	Tomazoni et al., 2016	<i>IN VITRO</i> / <i>Alternaria solani</i>	Atividade fungicida (Tomazoni et al.,)	Citral (I), Cineol (VI) e linalol(III)	Caxias do sul/Rio Grande do Sul
22	Medicines	Constituintes citotóxicos e antimicrobianos do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> (Verbenaceae)	Santos et al., 2016	<i>IN VITRO</i> /cepas	Ação antifúngico	Citral (I)	Nova Odessa/São Paulo

	A	B	C	D	E	F	G
24 25	Revista Brasileira de Plantas Mediciniais	Atividade antagonista do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae) sobre <i>Meloidogyne incognita</i> (Kofoid & White) Chitwood	Gonçalves et al., 2016	IN VITRO/ <i>Carum carvi</i> , <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Mentha rotundifolia</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Origanum vulgare</i> , <i>O. syriacum</i> e <i>Coridothymus</i>	Ação nematicida (Gonçalves et al.,	Citral (I), carvona (II) e linalol (III)	Ceará
26 27	Brazilian Journal of Microbiology	Composição, anti-quorum sensing e atividade antimicrobiana de óleos essenciais de <i>Lippia alba</i>	Olivero-Verbel et al., 2014	IN VITRO/ <i>S. aureus</i> .	Antibacteriana sobre <i>S. aureus</i> (Olivero et al.,)	Citral (I) carvona(II)	Colômbia

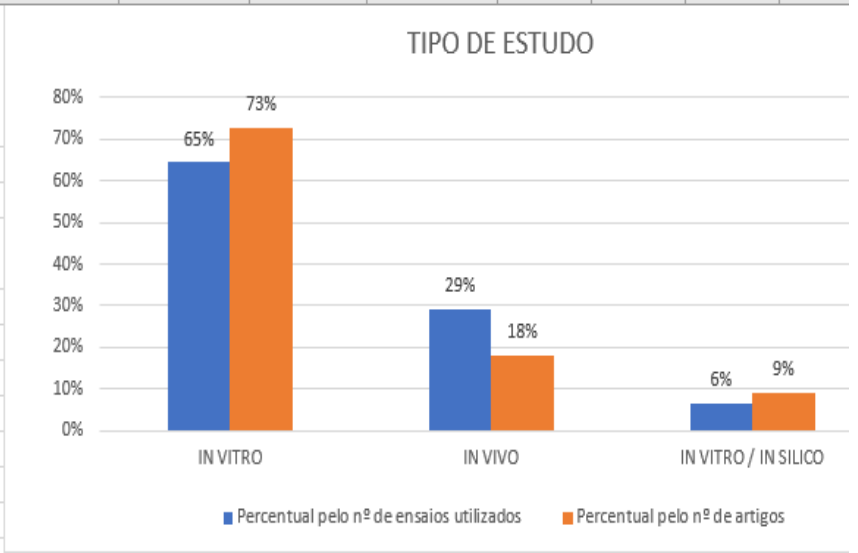


	A	B	C	D	E	F	G	H
1	quimiotipos	Identificação dos quimiotipos considerados majoritários do óleo essencial						
2	I - Citral	10	90,91%					
3	II - Carvona	6	54,55%					
4	III - Linalol	3	27,27%					
5	VI - Cineol	2	18,18%					
6								

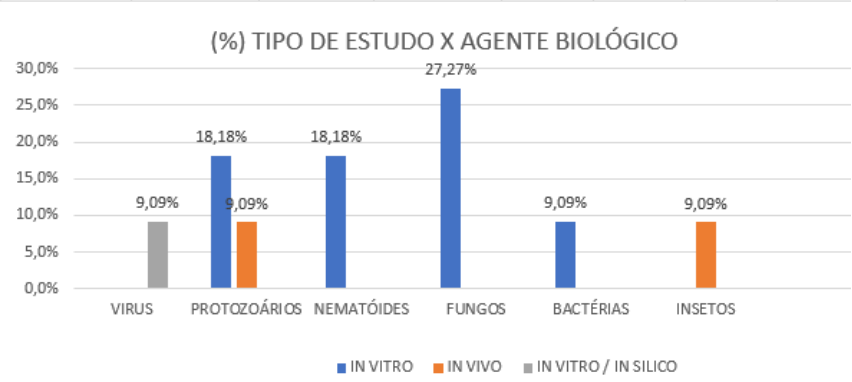
Identificação dos quimiotipos considerados majoritários do óleo essencial de *Lippia alba*



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	TIPO DE ESTUDO	Qtd	Percentual pelo nº de ensaios utilizados	Qtd	Percentual pelo nº de artigos		TIPO DE ESTUDO							
1														
2	IN VITRO	40	65%	8	73%									
3	IN VIVO	18	29%	2	18%									
4	IN VITRO / IN SILICO	4	6%	1	9%									
5	TOTAL		0%	11	100%									
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
13														
14														
15														
16														
17														
18	PRAGAS/TIPO DE ESTUDO	IN VITRO	IN VIVO	IN VITRO / IN SILICO	PRAGAS ESTUDADAS									
19	VIRUS			9,09%										
20	PROTOZOÁRIOS	18,18%	9,09%		27,27%									
21	NEMATÓIDES	18,18%			18,18%									
22	FUNGOS	27,27%			27,27%									
23	BACTÉRIAS	9,09%			9,09%									
24	INSETOS		9,09%		9,09%									
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														





Ministério da Educação
Universidade Federal do Pará
Sistema de Bibliotecas

TERMO DE AUTORIZAÇÃO E DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO EXCLUSIVA PARA PUBLICAÇÃO
DIGITAL NO PORTAL INSTITUCIONAL DE ACESSO ABERTO DA UFPA

1. Tipo de documento: TCC³ () TCCE⁴ () Dissertação () Tese () Artigo Científico () Livro
() Capítulo de Livro () Trabalho Apresentado em evento () Outro: _____

2. Informações sobre a obra:

Autor(a): Rafalla Sayumi de Lima Ohashi

RG: 4724988 CPF: 005.359.432-02 E-mail: sayu-ohashi@hotmail.com

Telefone: (91) 98447-1649 Programa: Licenciatura em Química

Orientador(a): Prof. Dr. Christian Neri Lameira Coorientador(a): Prof. Dr. Aley Fawacho Ribeiro

Título do documento: Atividade farmacológica dos quimiotipos *Hippia*
alba (MILL) N.E. Brown: uma revisão

Data da defesa: 13/02/2023 Área do Conhecimento (tabela do CNPq): Ciências Biológicas

Área de Concentração (Se Tese ou Dissertação): _____

Linha de Pesquisa (Se Tese ou Dissertação): _____

Agência de Fomento (se houver): _____

3. Informação de disponibilização do documento:

Restrição para publicação: () Total* () Parcial* Sem restrição

Justificativa de restrição total: _____

Em caso de restrição parcial, especifique os capítulos restritos: _____

A partir de qual data esse documento poderá ser disponibilizado: 23/02/2023

4. Permissões⁵

Permite o uso comercial da obra? () Sim Não

Permitir modificações na obra? () Sim Não

O documento está sujeito a patentes? () Sim Não

5. T&D defendidas fora da instituição

É Tese ou Dissertação defendida fora da UFPA? () Sim Não

Curuçá, 23 de fevereiro de 2023

Local e Data

Rafalla Sayumi de Lima Ohashi

Assinatura do(a) autor(a)

³ Trabalho de Conclusão de Curso em Graduação

⁴ Trabalho de Conclusão de Curso em Especialização

⁵ Creative Commons Internacional 4.0

* Não será disponibilizado, somente após a data informada neste termo, se houver



Ministério da Educação
Universidade Federal do Pará
Sistema de Bibliotecas

DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Autor(a): Rafaela Sayuri de Lima Ohashi

Afiliação do(a) autor(a): _____
Instituição de vínculo empregatício do(a) autor(a)

CPF: 005.359.432-02 Matrícula: 201877240011

Telefone: (91) 98447-1649 E-mail: Sayu_Ohashi@hotmail.com

Curso/Programa: Licenciatura em Química

Orientador(a): Profº Dr. Christian Neri Lamina

Coorientador(a): Profº Dr. Jley Fausto Ribeiro

Título/Subtítulo: Atividade farmacológica dos quimiotipos Hippic
alba (MILL) N.E. Brown: uma revisão

Data da Defesa: 13/02/2023

Tipo do documento: TCC¹ () TCCE² () Dissertação () Tese () Artigo Científico () Livro
() Capítulo de livro () Trabalho Apresentado em evento () Outro: _____

Declaro que, para os devidos fins, o presente trabalho é de minha autoria e que estou ciente:

- Dos Artigos 297 a 299 do Código Penal, Decreto-Lei n. 2.848 de 7 de dezembro de 1940;
- Da Lei n. 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que dispõe sobre os Direitos Autorais;
- Do Regimento Interno da Universidade Federal do Pará;
- Da lei 12.527 de novembro de 2011, que trata da Lei de Acesso à Informação;
- Da utilização da licença pública internacional *Creative Commons 4.0*;
- Que plágio consiste na reprodução de obra alheia e submissão da mesma como trabalho próprio ou na inclusão, em trabalho próprio, de idéias, textos, tabelas ou ilustrações transcritos de obras de terceiros sem a devida e correta citação referencial.

Anuçá, 23 de fevereiro de 2023

Local e Data

Rafaela Sayuri de Lima Ohashi

Assinatura do(a) autor(a)