

Potencial terapêutico da *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson

Therapeutic potential of *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson

Potencial terapêutico de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson

Recebido: 27/12/2023 | Revisado: 07/01/2024 | Aceitado: 08/01/2024 | Publicado: 10/01/2024

Daniel Pereira de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7318-263X>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: pereira.oliveira@aluno.uece.br

Felipe Wesley de Vasconcelos Paulino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9237-2298>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: felipequimica77@gmail.com

Silânia Gonçalves Rodrigues Xavier

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7386-9052>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: silania.goncalves@gmail.com

Gladston Roberto Carneiro Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-2226>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: gladstonjunior@gmail.com

Sara Ingrid Caetano Gomes Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6810-4169>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: sara.gomes@aluno.uece.br

Amanda Batista Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2332-154X>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: amanda.nascimento@aluno.uece.br

Júlio César Sousa Prado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7662-9209>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: cesarprado55@gmail.com

Raimundo Rigoberto Barbosa Xavier Filho

ORCID: <https://orcid.org/0002-0002-4078-1417>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: rigobertorf@gmail.com

Thaís Rocha Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2646-6453>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: thais.rocha@aluno.uece.br

Milena Lira Furtado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1216-6572>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: milena.furtado@aluno.uece.br

Resumo

O Brasil é caracterizado por uma rica distribuição de flora em todo o seu território e excelente biodiversidade. Neste contexto, as plantas, especialmente as da família Verbenaceae, têm provado ser uma valiosa fonte de compostos bioativos com potencial farmacológico. Esta família inclui representantes que se mostraram eficazes contra diversos patógenos, especialmente aqueles do gênero *Lippia* L. Suas sementes são amplamente utilizadas na medicina popular por suas propriedades antiinflamatórias, antifúngicas, antissépticas, anti-hipertensivas, ansiolíticas, antileishmaninas, antivirais e digestivas, entre outras. Esta revisão objetiva fornecer uma visão geral do potencial terapêutico da espécie *Lippia alba* investigando as partes, componentes e propriedades biológicas das plantas e destacam a relevância desta espécie na busca por produtos naturais para tratamento de diversas doenças. Os estudos foram selecionados de 2013 a 2023 por meio das plataformas virtuais de dados Google Scholar, Science Direct e PubMed, utilizando os termos de busca: atividade biológica; etnofarmacologia, *Lippia alba*, fitoquímicos (biological activity; ethnopharmacology; *Lippia alba*; phytochemicals). Através da nossa pesquisa, confirmamos que a pesquisa utilizando óleo essencial de folhas desta espécie é muito popular e tem uma ampla gama de potencial farmacológico in vitro, in vivo e in silico. Além disso, foi demonstrado que estudos sobre extratos polares e apolares deste tipo ainda são muito raros. Vislumbram-se pesquisas com outros tipos de amostras para que se possa ampliar o espectro

terapêutico da espécie aromática.

Palavras-chave: *Lippia alba*; Atividade biológica; Óleo essencial; Erva-cidreira.

Abstract

Brazil is characterized by a rich distribution of flora throughout its territory and excellent biodiversity. In this context, plants, especially those of the Verbenaceae family, have proven to be a valuable source of bioactive compounds with pharmacological potential. This family includes representatives that have shown efficacy against various pathogens, especially those from the genus *Lippia* L. Its seeds are widely used in folk medicine for their anti-inflammatory, antifungal, antiseptic, antihypertensive, anxiolytic, antileishmanial, antiviral, and digestive properties, among others. This review aims to provide an overview of the therapeutic potential of the *Lippia alba* species, investigating the parts, components, and biological properties of the plants and highlighting the relevance of this species in the search for natural products for the treatment of various diseases. The studies were selected from 2013 to 2023 through the virtual data platforms Google Scholar, Science Direct, and PubMed, using the search terms: biological activity; ethnopharmacology; *Lippia alba*; phytochemicals. Through our research, we confirmed that research using the essential oil from the leaves of this species is very popular and has a wide range of pharmacological potential in vitro, in vivo, and in silico. Furthermore, it has been demonstrated that studies on polar and nonpolar extracts of this type are still very rare. Research with other types of samples is envisioned to expand the therapeutic spectrum of the aromatic species.

Keywords: *Lippia alba*; Biological activity; Essential oil; Lemon balm.

Resumen

Brasil se caracteriza por una rica distribución de flora en todo su territorio y una excelente biodiversidad. En este contexto, las plantas, especialmente las de la familia Verbenaceae, han demostrado ser una valiosa fuente de compuestos bioactivos con potencial farmacológico. Esta familia incluye representantes que han mostrado eficacia contra varios patógenos, especialmente aquellos del género *Lippia* L. Sus semillas son ampliamente utilizadas en la medicina popular por sus propiedades antiinflamatorias, antifúngicas, antisépticas, antihipertensivas, ansiolíticas, antileishmaniales, antivirales y digestivas, entre otras. Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una visión general del potencial terapéutico de la especie *Lippia alba*, investigando las partes, componentes y propiedades biológicas de las plantas y resaltar la relevancia de esta especie en la búsqueda de productos naturales para el tratamiento de diversas enfermedades. Los estudios fueron seleccionados desde 2013 hasta 2023 a través de las plataformas de datos virtuales Google Scholar, Science Direct y PubMed, utilizando los términos de búsqueda: actividad biológica; etnofarmacología; *Lippia alba*; fitoquímicos. A través de nuestra investigación, confirmamos que la investigación utilizando el aceite esencial de las hojas de esta especie es muy popular y tiene un amplio rango de potencial farmacológico in vitro, in vivo e in silico. Además, se ha demostrado que los estudios sobre extractos polares y apolares de este tipo todavía son muy escasos. Se vislumbra la investigación con otros tipos de muestras para ampliar el espectro terapéutico de la especie aromática.

Palabras clave: *Lippia alba*; Actividad biológica; Aceite esencial; Melisa.

1. Introdução

A química dos produtos naturais desempenha um papel muito importante na produção de produtos farmacêuticos, fragrâncias, cosméticos e outros compostos biológicos. Isto se deve a diversidade de moléculas e grupos funcionais nos produtos vegetais presentes na natureza, se constituindo em uma rica fonte de matéria prima para exploração sustentável. O Brasil é conhecido por sua rica biodiversidade e diversidade ecológica, mas essa riqueza ainda é subutilizada em termos de potencial econômico (Bolzani, 2016).

Muitos compostos encontrados em plantas, especialmente compostos fenólicos, têm atraído a atenção pelos seus potenciais benefícios farmacológicos. Um exemplo notável são os flavonoides, um tipo de composto fenólico amplamente distribuído nas plantas. As atividades biológicas desses compostos estão diretamente relacionadas à sua estrutura química e incluem a capacidade de reduzir inflamações, combater bactérias, atuar como agentes antibacterianos, reduzir alergias, atuar como antioxidantes, etc. (Morais & Vieira, 2021).

A utilização da fitoterapia, uma modalidade terapêutica fundamentada em produtos de origem vegetal, oferece aos indivíduos a possibilidade de restabelecer a conexão com o meio ambiente, simultaneamente à promoção da regulação de funções fisiológicas comprometidas. Isso pode incluir o fortalecimento do sistema imunológico, a promoção da desintoxicação do corpo e a sensação de rejuvenescimento (França et al., 2008). Em resumo, a química dos produtos naturais desempenha um

papel fundamental no desenvolvimento de diversos produtos ao mesmo tempo que permite a exploração da incrível diversidade da biodiversidade.

Os produtos naturais, também chamados de metabólitos secundários, são substâncias produzidas pelas plantas. Porém, é importante ressaltar que essas substâncias não desempenham papel direto no crescimento e desenvolvimento da planta em si. Pelo contrário, desempenham um papel fundamental na relação entre as plantas e o ambiente circundante (Vizzotto et al., 2010).

Devido ao seu potencial farmacológico, esses compostos encontram diversas aplicações em nossa sociedade e são amplamente utilizados nas indústrias farmacêutica e agrícola (Simões et al., 2017). Dentre as categorias de metabólitos secundários, os compostos fenólicos merecem atenção especial. Desempenham papéis importantes na ativação e inativação de diversos sistemas enzimáticos, por exemplo, neutralizando espécies reativas de oxigênio e formando complexos com metais (Schafranski, 2019). Além disso, esses compostos também demonstram atividades biológicas, tais como propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antivirais, antialérgicas e cardioprotetoras, dentre outros benefícios (Lima, 2013; Nunes, 2015; Wermuth, 2015).

Outra classe importante de metabólitos secundários são os flavonoides, que também são compostos fenólicos. Os flavonoides, um tipo de composto fenólico, desempenham uma variedade de funções nas plantas. As mais importantes dessas funções incluem a proteção da integridade dos cloroplastos foliares e a proteção contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta, que afeta principalmente folhas e flores, que estão mais expostas à radiação (Agati et al., 2012). Esses compostos desempenham um papel importante na capacidade da planta de se adaptar ao ambiente, sobreviver e prosperar.

O ambiente em que as plantas crescem, juntamente com as mudanças sazonais e fatores genéticos, tem um impacto significativo na quantidade de flavonoides contidos nas plantas (Aryal et al., 2019). Quando as pessoas consomem flavonoides, elas experimentam uma variedade de benefícios à saúde, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antivirais (Santos & Rodrigues, 2017). Nos organismos vivos, os antioxidantes desempenham um papel fundamental na proteção das células contra os danos causados pelos radicais livres.

Os radicais livres são moléculas altamente reativas que, quando presentes em excesso, podem afetar processos celulares normais e relacionados a doenças. Níveis elevados de radicais livres podem contribuir para isquemia/reperfusão (associada a problemas como acidente vascular cerebral, angina e infarto do miocárdio) e inflamação (como aterosclerose e artrite reumatoide) (Barbosa et al., 2010; Ferreira, 2015; Oliveira, 2011), estas que podem acarretar muitas condições prejudiciais, incluindo doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer e doença de Parkinson (Volpe et al., 2018; Bugger et al., 2020; Zhu et al., 2023). Os flavonoides desempenham um papel essencial na promoção da saúde, uma vez que auxiliam na redução do estresse oxidativo no corpo, minimizam processos inflamatórios e protegem contra várias doenças relacionadas ao envelhecimento e ao sistema cardiovascular. Assim, a presença de flavonoides nas plantas é fundamental tanto para a proteção e adaptação dessas plantas ao seu ambiente quanto para a promoção da saúde e prevenção de doenças nos seres humanos que as consomem.

A família Verbenaceae é composta por aproximadamente 98 gêneros e um total de 2.614 espécies distribuídas pelo mundo. Existem 47 desses gêneros no território brasileiro, com um total de 407 espécies. Um desses gêneros, *Lippia*, inclui ervas, arbustos e pequenas árvores encontradas na África, América Central, Américas e Austrália. Em particular, estima-se que o Brasil abrigue 75% das espécies desse gênero, principalmente nos biomas Cerrado e Caatinga, onde as plantas, inclusive as endêmicas, são mais comuns. Além de sua relevância médica, espécies de Verbenaceae e *Lippia* são utilizadas para diversos fins, incluindo alimentação, ornamentação e produção de madeira. Essas plantas são de grande valor para as pessoas, pois também desempenham um papel importante no preparo de bebidas e como temperos. Esta informação tem sido destacada em estudos realizados por pesquisadores incluindo Soares e Tavares- Dias (2013), Santos et al. (2015) e Ombito et al. (2014).

Lippia alba (LA) é especialmente útil em plantas como erva-cidreira, erva-cidreira do campo, alecrim do campo, alecrim selvagem, erva-cidreira selvagem, erva-cidreira falsa, erva-cidreira brasileira. Essa planta medicinal está difundida em todo o Brasil e é cultivada e utilizada pela população há décadas no tratamento de diversas doenças. Além disso, estudos demonstraram que LA possui diversas atividades biológicas comprovadas, incluindo atividades acaricida, antibacteriana, antiparasitária, analgésica, inseticida e antitumoral (Peixoto et al., 2015; De Souza et al., 2017; Soares et al., 2016; De Albuquerque Lima et al., 2021).

Com isso, o objetivo da presente revisão é evidenciar o potencial terapêutico da espécie LA, qualificando-a como uma fonte de substâncias bioativas que podem ser estudadas no intuito de buscar novas estratégias terapêuticas contra diversas doenças.

2. Metodologia

Neste estudo, apresenta-se um levantamento das propriedades terapêuticas da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson. Foi executada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa de acordo com ENFERM, 2007. Foram utilizadas as bases de dados de periódicos online como Google acadêmico, Science Direct e Pub Med. O período delimitado foi entre 2013 -2023, utilizando os termos de busca: atividade biológica; etnofarmacologia, *Lippia alba*, fitoquímicos (*biological activity; ethnopharmacology; Lippia alba; phytochemicals*). Para critérios de exclusão, foram descartados artigos que não estavam relacionados aos fitoquímicos e potencial biológico da espécie, bem como dissertações, teses, artigos de opinião e capítulos de livro.

3. Desenvolvimento

Visão geral da espécie LA (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson

Lippia alba (Figura 1) é uma espécie de planta nativa do Brasil que pertence à família Verbenaceae e é conhecida por nomes comuns como erva-cidreira, erva-cidreira e yuzu brasileiro. É cultivada em todo o país e tem um aroma cítrico semelhante ao limão. Esta planta é um subarbusto perene de aroma agradável e muito valorizado pelas suas propriedades terapêuticas. Possuem diversidade genética significativa e são classificados com base em características químicas e morfológicas (BLANCO, 2022). *Lippia alba* é um exemplo notável de como as plantas nativas podem ser uma fonte valiosa de medicamentos naturais. Tradicionalmente, tem sido usado na medicina popular para tratar uma variedade de problemas de saúde, como ansiedade, insônia, dores de cabeça e indigestão. Portanto, sua pesquisa e uso contínuos podem contribuir para a descoberta de novos tratamentos fitoterápicos e apoiar o desenvolvimento de medicamentos derivados deles. Isto destaca a importância de preservar e pesquisar plantas medicinais indígenas, como *Lippia alba*, para o desenvolvimento da medicina natural. Além disso, é utilizado na culinária como tempero de pratos e é propagado por sementes e estacas (Acero - Godoy et al., 2019; Camilo et al., 2022; De Souza et al., 2017; Lima Juiz et al., 2015; Maia et al., 2015; Oliveira et al., 2014; Simas et al., 2017; Veeck et al., 2013).

Figura 1 - *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson presente Horto da EMBRAPA localizada em Fortaleza, Ceará.



Fonte: <https://encurtador.com.br/arA89>.

Do ponto de vista químico, *Lippia alba* pode ser dividida em três quimiotipos principais com base nos seus principais compostos. citral-mirceno (quimiotipo I), citral-limoneno (quimiotipo II) e carvona- limoneno (quimiotipo III) (Matos, 2000). Adicionalmente, existem outras classificações baseadas em diversos compostos, como citral, carvona, linalol, limoneno (Tavares et al., 2005) e limoneno (Aguiar et al., 2008). As características das plantas de LA são influenciadas pelo ambiente em que crescem. Portanto, essas plantas podem apresentar variações naturais dependendo das condições ambientais (Montanari et al., 2004).

Morfologicamente, *Lippia alba* é caracterizada por caules sublenhosos, ramos finos e esbranquiçados para cima. As folhas são opostas, inteiramente ovais ou lanceoladas, com pontas pontiagudas e margens serrilhadas, e ligeiramente peludas. O tamanho das folhas varia entre 3 e 9 cm e é maior no Nordeste e Centro-Centro do Brasil (Camêlo et al., 2011). Esta informação destaca a importância da LA como planta versátil com aplicações tanto na medicina geral como na investigação científica. Sua diversidade química e morfológica o torna uma valiosa fonte de compostos naturais com propriedades terapêuticas e diversificado potencial de aplicação.

Fitoquímica da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson

O metabolismo secundário consiste em substâncias derivadas do metabolismo primário e são chamadas de metabólitos secundários. Esses compostos geralmente apresentam baixo peso molecular em comparação aos metabólitos primários e são sintetizados a partir do metabolismo dos carboidratos formados durante o processo fotossintético nas plantas. As principais categorias de metabólitos secundários incluem compostos fenólicos, flavonoides, alcaloides, terpenos, lignoides, policetídeos, etc. (Sartorelli, 2015).

A maioria dos compostos fenólicos é derivada do ácido chiquímico, responsável por conferir diversos aromas, sabores e cores às plantas. O ácido chiquímico desempenha um papel importante na diversidade sensorial e visual das plantas. Substâncias desse grupo atuam como linha de defesa, protegendo as plantas de efeitos nocivos como radiação ultravioleta, insetos, fungos, vírus e bactérias. Os compostos fenólicos possuem uma capacidade única de absorver ou dissipar energia solar, principalmente devido à conjugação de ligações duplas. Esta propriedade é fundamental na proteção das plantas da poluição luminosa, destacando a importância destes compostos nas respostas adaptativas das plantas aos desafios ambientais (Sari, 2016).

Os flavonoides desempenham diversas funções nas plantas, como proteger a integridade dos cloroplastos foliares e proteger contra os efeitos oxidativos da radiação ultravioleta, sendo folhas e flores geralmente as partes mais expostas a esses estresses (Agati et al., 2012). Segundo a literatura, fatores ambientais, variações sazonais e influências genéticas podem

influenciar o conteúdo de flavonóides nas plantas (Aryal et al., 2019). Os vários radicais dentro da estrutura do anel C dão origem a importantes subclasses de flavonóides, incluindo flavonóis, flavonas, flavanonas, flavanas, catequinas, antocianinas, isoflavonas, chalconas, flavanóis e antocianidinas. A substituição dos anéis A e B produz compostos diferentes dentro de cada classe de flavonóides (Morais & Vieira, 2018). Estas mudanças estruturais contribuem para a diversidade funcional e biológica dos flavonóides vegetais.

As classes de terpenos demonstraram uma variedade de atividades biológicas. As propriedades já identificadas incluem propriedades analgésicas (Sarmiento-Neto et al., 2016), anticonvulsivantes (Almeida et al., 2011), propriedades anti-inflamatórias (Silveira; Sá et al., 2014), propriedades antitumorais (Carvalho et al., 2015), além de efeitos antibacterianos (Adame-Gallegos et al., 2016). Estes resultados destacam a versatilidade dos terpenos, que desempenham papéis importantes numa variedade de atividades biológicas.

Num contexto biológico, os alcalóides têm neurorreceptores como alvos moleculares ou estão envolvidos na regulação de outras etapas da sinalização neuronal, tais como canais iônicos e enzimas envolvidas na distribuição e metabolismo de neurotransmissores e segundos mensageiros. Além disso, alguns alcalóides interferem em processos como DNA, telômeros, telomerase, topoisomerase, citoesqueleto ou biossíntese de proteínas, causando mutagênese ou induzindo apoptose (Matsuuura & Fett-Neto, 2015). Além disso, muitos alcalóides são utilizados como agentes quimioterápicos e antibacterianos, e os mecanismos pelos quais exercem essas funções foram descritos em estudos anteriores (Cushnie et al., 2014; Matsuuura & Fett-Neto, 2015).

Sabendo da grande importância dos metabólitos secundários presentes nas plantas, estes que são responsáveis pelas propriedades farmacológicas das mesmas, foi executado um levantamento dos principais produtos naturais já registrados para a espécie *Lippia alba*.

Foram realizados testes em extratos e frações etanólicos obtidos de partes aéreas frescas e secas de plantas de LA para avaliar sua composição química. A análise da fração acetato de etila por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) revelou a presença de ácidos fenólicos e flavonóides. Várias substâncias foram identificadas neste estudo, incluindo ácidos fenólicos (ácido elágico, ácido protocatecuico, ácido salicílico, etc.), flavonóides (apigenina, luteolina, naringenina, rutina), ácido clorogênico e isorhamnetina. Essas substâncias foram encontradas na fração acetato de etila de partes frescas e secas de plantas de LA. Além disso, este estudo sugeriu que esta planta pertencia ao quimiotipo citral devido à presença de citral, luteolina e apigenina. Essas substâncias destacam o potencial da LA devido às suas propriedades antioxidantes e medicinais (Teixeira de Oliveira et al., 2018).

Chies et al. (2013) analisaram o conteúdo de apigenina, catequina, epicatequina, kaempferol, luteolina, naringina, quercetina, rutina e taxifolina em sete acessos por HPLC. Caxias do Sul/RS; Harmonia/RS; Pelotas/RS; Piñeira/Carolina do Sul; Porto Alegre/RS e Santa Vitória do Palmar/RS. A análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) mostrou que vários flavonóides, como apigenina, luteolina, naringina e rutina, estavam presentes em todas as amostras de sete acessos diferentes da planta LA. É digno de nota que a naringina foi o flavonoide mais concentrado entre todas as cepas examinadas. Dentre esses acessos, o acesso de Caxias do Sul apresentou o maior teor de apigenina, enquanto o acesso de Harmonia continha os maiores teores de luteolina e rutina. O acesso de Santa Vitória do Palmar apresentou a maior concentração de naringina. No entanto, outros compostos como catequina, epicatequina, kaempferol, quercetina e taxifolina não foram detectados em nenhum dos acessos examinados. Estes resultados fornecem informações valiosas sobre os flavonóides presentes em LA de diferentes regiões e destacam a diversidade química desta planta.

Na análise ESI-MS, utilizando o perfil de fragmentação e dados da literatura, também foi possível identificar essas classes de compostos, bem como representantes de iridoides, como o ácido geniposídico. Foram identificadas treze substâncias: os iridóides shanzhiside e o ácido geniposídico, os fenilpropanóides de cafeolacteosíde, beta-hidroxiacteosídeo,

calceolariosídeo, verbascosídeo, isoverbascosídeo e martinósídeo; os flavonóides espinacetina, apigenina, 6-metoxiapigenina, 5,7,4'-trihidroxi-3,6-dimetoxiflavona e 7-di-hidroxi-6,4'-dimetoxiflavona 9 (Chies et al., 2013).

Um método eficaz e rápido de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foi desenvolvido, melhorado e validado para analisar três tipos químicos de formulações aquosas de *L. alba*. Este método analítico permitiu a separação eficiente de várias classes de componentes, como iridóides, flavonóides e fenilpropanóides. Em formulações aquosas de todos os tipos químicos, os fenilpropanóides, principalmente os acteosídeos, e os flavonóides, especialmente o tricina-7-O-diglucuronídeo e a luteolina-7-O-glicuronídeo, foram as principais classes de compostos. O iridóide 8-epi-loganina foi o composto mais abundante nas infusões de todas as espécies químicas analisadas (Timóteo et al., 2015).

Amostras de plantas foram coletadas em vários locais da Colômbia. As amostras foram armazenadas no escuro, transportadas para o laboratório, limpas e utilizadas frescas com exposição mínima à luz. Os principais componentes identificados no óleo essencial das folhas foram limoneno, neral, carvona, geraniol, bicicloscitelandreno, geranial, piperitenona, β -bourboneno e trans- β -cariofileno (Olivero-Verbel et al., 2014).

Morais e colaboradores (2022) avaliaram a composição química de sete quimiotipos de LA de diferentes regiões e conseguiram evidenciar um espectro amplo de terpenos, terpenóides e sesquiterpenóides. Os tipos químicos foram identificados por meio de seus principais constituintes: cânfora (31,76%) e 1,8-cineol (18,67%) para o óleo essencial LA1; cânfora (17,36%) e β -cariofileno (15,75%) para o LA2; geranial (35,60%) e neral (23,55%) para o LA3; linalol (96,66%) para o LA4; β -cariofileno (26,08%) para o LA5; carvona (46,68%) e geranial (15,65%) para o LA6; e geranial (22,52%) e β -cariofileno (16,50%) para o LA7. Os compostos identificados foram: α -Pinoeno, Cânfora, β -Pinoeno, 6-Metil-hepten-2-ona, Mircenol, α -Terpineno, *p*-Cimeno, *o*-Cimeno, Limoneno, 1,8-Cineol (eucaliptol), γ -Terpineno, Linalol, Cânfora, Terpinen-4-ol, Mirtenol, Nerol, Neral, Carvona, Geraniol, Geranial, α -Copaeno, β -Elemeno, β -Cariofileno, Allo-aromadendreno, α -Humuleno, D-Germacreno, γ -Cadineno, δ -Cadineno, α -Cadineno, Elemol, β -Germacreno, Nerolidol, Spathulenol, Óxido de Cariofila, Globulol, Viridiflorol, Epi- α -cadinol, α -Muurolool, α -Cadinol, 2Z, 6E-Farnesol.

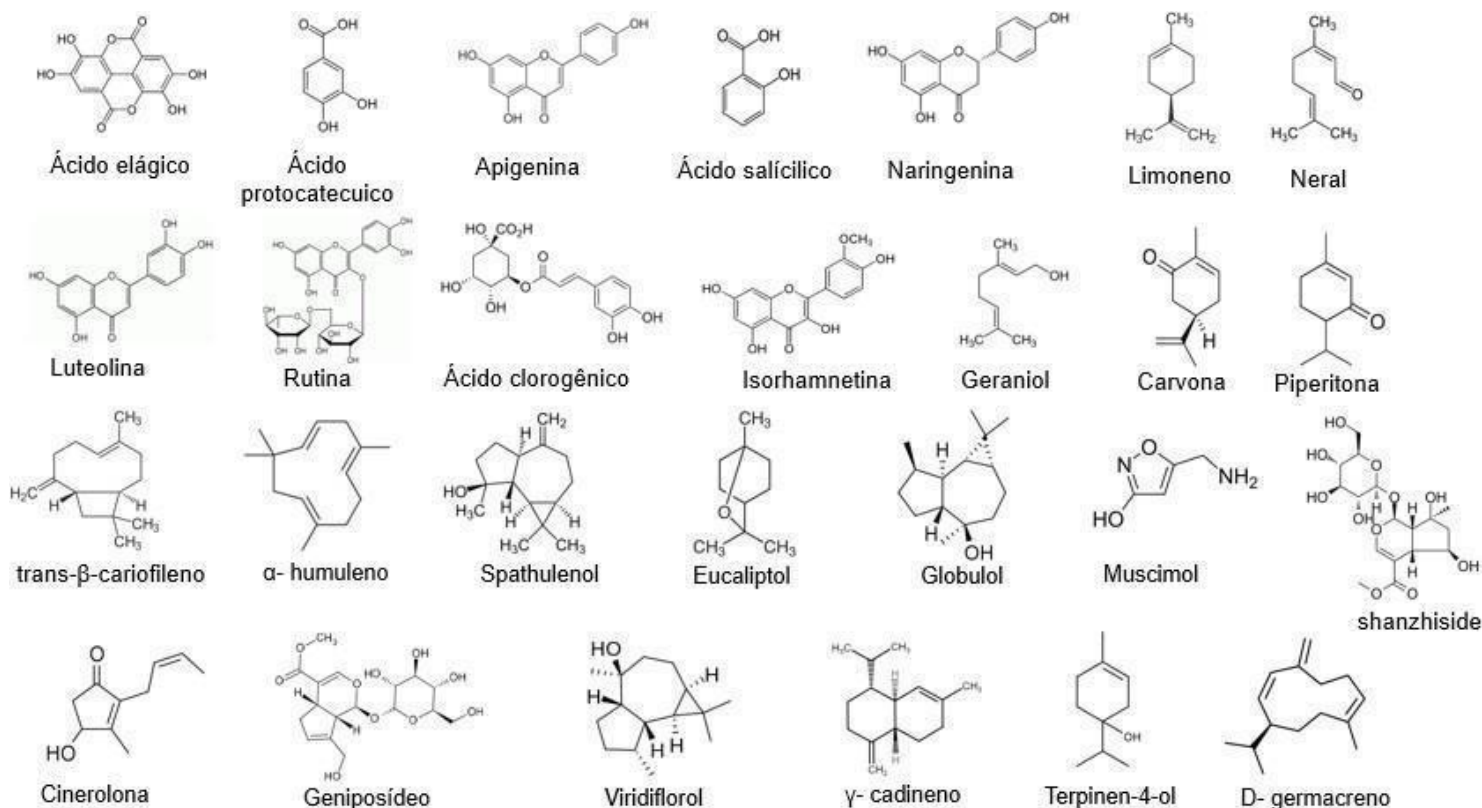
Os iridóides representam uma categoria de monoterpens ciclopentano-pirano que possuem um anel de seis membros (esqueleto iridano) contendo um átomo de oxigênio ligado a um anel ciclopentano. Esses compostos são às vezes chamados de glicosídeos iridóides porque frequentemente se ligam à glicose e exibem efeitos contra uma variedade de estressores físicos, químicos e biológicos. Iridóides como teveside, geniposídeo, ácido geniposídico, 8-epiloganina, carioptosídeo, éster metílico de candicídio e musaenosídeo foram identificados em *L. alba*. Propriedades antioxidantes e neurosedativas foram registradas para iridóides derivados de *L. alba*. É importante ressaltar que os iridóides geralmente possuem propriedades anticancerígenas, antienvhecimento, antibacterianas, antivirais, antialérgicas, cardioprotetoras e hepatoprotetoras (Malik et al., 2021).

Duas saponinas, Lippiasaponina I e Lippiasaponina II, foram identificadas nas folhas de *L. alba* utilizando etanol 96%. A quebra desses compostos resultou na produção de prosapogenina. Essas saponinas triterpenóides, devido à presença de esqualeno em sua estrutura, são denominadas como tal. A estrutura da Lippiasaponina I consiste em 3-O- β -D-glucopiranosil-28-O-(α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 3)- β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopiranosil) ácido n16 α ,23-di-hidroxi-oleano-12-en-28-óico, enquanto a Lippiasaponina II é caracterizada por 3-O- β -D-glucopiranosil-28-O-(α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 3)- β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopiranosil)-16 α ,23-ácido dihidroxioleano-12-en-28-óico (Malik et al., 2021).

Outros componentes presentes em pequenas quantidades em *L. alba* incluem cinerina, taninos, resinas, mucilagem, glicosídeos e derivados de esteróides. A cinelorona, um poderoso composto inseticida, foi identificada a partir de um éster oleoso chamado cinerina. Além disso, foi identificado muscimol, um isoxazol psicoativo conhecido por ser um agonista de todos os subtipos de receptores tipo A do ácido gama-aminobutírico (GABAA-R). Outros compostos como a isoeremicina e o óxido de furano rosa também são citotóxicos (Malik et al., 2021). Abaixo na figura 2 seguem as estruturas de alguns

compostos descritos pelos pesquisadores mencionados acima em relação a fitoquímica da espécie em questão.

Figura 2 - Compostos identificados em amostras de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson



Fonte: Autores.

As estruturas demonstradas acima revelam a riqueza de grupos metabólitos que estão presentes na espécie *Lippia alba*. Dentre eles podem ser citados: compostos fenólicos, flavonoides, monoterpênicos, sesquiterpenos dentre outros, estes responsáveis pelo potencial farmacológico da espécie. Outros componentes presentes em pequenas quantidades em *L. alba* incluem cinerina, taninos, resinas, mucilagem, glicosídeos e derivados de esteróides. A cinerolona, um poderoso composto inseticida, foi identificada a partir de um éster oleoso chamado cinerina. Além disso, foi identificado muscimol, um isoxazol psicoativo conhecido por ser um agonista de todos os subtipos de receptores tipo A do ácido gama-aminobutírico (GABA_A-R). Outros compostos como a isoeremicina e o óxido de furano rosa também são citotóxicos (Malik et al., 2021).

Propriedades biológicas da espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson

Diversos compostos fitoquímicos encontrados em plantas desempenham um papel significativo na prevenção de doenças e na promoção da saúde. Essas substâncias têm sido extensivamente examinadas para avaliar sua eficácia e compreender os mecanismos subjacentes às suas ações. As investigações envolvem a identificação e isolamento dos componentes químicos, bem como a determinação de sua potência biológica por meio de estudos *in vitro*, em animais de experimentação (*in vivo*), e através de análises epidemiológicas e estudos de casos clínicos em seres humanos. Os resultados desses estudos indicam que os fitoquímicos têm o potencial de diminuir o risco de doença coronária. Isso ocorre por meio da prevenção da oxidação do colesterol das lipoproteínas, normalização da pressão arterial, regulação da coagulação e melhoria da elasticidade (Saxena et al., 2013). Algumas atividades já são bem destacadas para a espécie, dentre elas são citadas: antimicrobiana, antioxidante, atividades no sistema nervoso e antiparasitária.

Atividade Antimicrobiana

O desenvolvimento de medicamentos antibacterianos e antifúngicos mais eficazes e abrangentes é um dos maiores desafios da medicina moderna, e a crescente resistência dos microrganismos aos medicamentos disponíveis comercialmente tornou-se uma grande preocupação, com o risco de infecção por estirpes resistentes. Um aumento no número de pacientes. Isso torna o tratamento e a recuperação desses pacientes significativamente mais difíceis (Richter e Hergenrother, 2019). O uso de LA em diversas formas, incluindo extratos, chás e óleos essenciais, para tratar infecções bacterianas e fúngicas não é novidade na medicina popular. No entanto, ao longo da última década, avanços significativos foram feitos no potencial alcance terapêutico e nas aplicações desta planta. Seus benefícios vão desde o tratamento de cáries dentárias resistentes (*Streptococcus mutans*) até o tratamento de infecções gastrointestinais e conservação de alimentos (Machado et al., 2014; Rivera et al., 2016; Souza et al., 2017).

Atividade Antioxidante

O estresse oxidativo e a geração de radicais livres estão ligados a múltiplas vias de sinalização e são uma parte essencial do funcionamento normal do corpo. Porém, se esse fenômeno se agravar, diversos danos poderão ocorrer, entre eles: danos à membrana celular, oxidação lipídica e danos ao DNA desempenham papéis importantes no desenvolvimento e progressão de doenças inflamatórias, hipertensão, diabetes, câncer e doenças neurodegenerativas (Tan et al., 2018). Sabendo disso, vêm-se constantemente executados estudos acerca de produtos naturais frente a inibição de radicais livres. Um estudo de Oliveira et al. (2018) examinou diferentes frações do extrato de LA e descobriu que a fração acetato de etila foi a mais eficaz em plantas frescas, neutralizando pelo menos 72% do DPPH na concentração mais baixa (1 µg). Este resultado excedeu o do controle positivo, hidroxitolueno butilado (BHT). Porém, não foi observada atividade antioxidante significativa nas plantas secas (Port's et al., 2013; Oliveira et al., 2018). Além disso, os derivados de LA permanecem potentes candidatos a antioxidantes, pois promovem a redução da síntese de superóxido através da neutralização dos radicais peroxil e da inibição das enzimas xantina oxidase (Trevisan *et al.*, 2016).

Neuroatividade e anti-inflamatória

Os óleos essenciais de plantas do gênero *Lippia* contêm altas concentrações de terpenóides, tornando-os excelentes candidatos a agentes neuroativos. Por serem menos polares, esses compostos têm a capacidade de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica (BHE), resultando em efeitos como analgésicos e ansiolíticos. No caso da LA, acredita-se que esses efeitos sejam devidos à ação de compostos como o citral e a carvona, que estimulam os receptores GABA e modulam os canais de sódio dependentes de voltagem (Siqueira-Lima et al., 2019). Por mais que existam estudos acerca do potencial anti-inflamatório da LA, ainda existe pouco avanço campo na última década (De Lima & De Oliveira, 2020).

Arias e colaboradores (2013) propuseram uma abordagem inovadora para preparar derivados epoxicitrais através de uma rota semissintética. Eles realizaram uma reação de epoxidação com dimetildioxirano (DMDO) isolando citrais de *Lippia alba* e outras plantas. Esses derivados apresentaram significativa atividade anti-inflamatória por inibirem fortemente a expressão da COX-2 e da citocina TNF- α , além de inibirem moderadamente a síntese de óxido nítrico e prostaglandinas. Estes resultados sugerem que estes derivados podem servir de base para o desenvolvimento de novos fármacos anti-inflamatórios e analgésicos, incorporando um núcleo epóxido numa estrutura semelhante à dos terpenos.

Antiparasitária

Doenças parasitárias como a doença de Chagas e a Leishmaniose, que são transmitidas através de alimentos, água contaminada e vetores como mosquitos, são um desafio global. Parasitas como a malária e a doença do sono africana são

predominantes em regiões tropicais com baixo índice de desenvolvimento humano (IDH). A resistência aos medicamentos nos parasitas é uma preocupação, destacando a necessidade de tratamentos alternativos, especialmente para doenças negligenciadas para as quais não existem tratamentos ou vacinas eficazes (Nawaz et al., 2020).

Recentemente, foram investigados os efeitos antiparasitários de LA. O óleo essencial de LA foi testado contra a cepa Y de *Trypanosoma cruzi* e resultou em inibição do crescimento dose-dependente de 100% a 800 µg/ml e 92% a 400 µg/ml. Em 2018, óleos essenciais dos quimiotipos citral e carvona foram testados quanto à atividade antitripanossomal em diferentes estágios celulares. O óleo essencial de citral apresentou bom desempenho com baixos valores de IC50 (15,5 µg/ml para epimastigota e tripamastigota e 5,1 µg/ml para amastigota). Entretanto, o óleo de carvona apresentou menor citotoxicidade nas células hospedeiras (Vero) em comparação ao óleo citral (média CC₅₀ 200 µg/ml vs. 87 µg/ml) (Guardo et al., 2017; Moreno et al., 2018).

Com isso, o presente trabalho traz no Quadro 1 um apanhado das atividades biológicas já destacadas para a espécie *Lippia alba* no intervalo de 2013-2023.

Quadro 1 - Atividades biológicas registradas para a espécie *Lippia alba*.

Parte da planta	Metodologia	Resultados	Referências
Folhas Atividade anticoagulante	A atividade anticoagulante foi avaliada pelo inovador método Thrombin Generation Assay by Calibrated Automated Thrombogram e utilizando testes coagulométricos tradicionais: tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e dosagem defibrinogênio plasmático	Extratos e frações prolongaram o tempo de coagulação em todos os testes e reduziram a formação de trombina no ensaio de geração de trombina. Os tempos de coagulação com adição de extrato etanólico (2,26 mg/mL) foram de 17,78s, 46,43s e 14,25s respectivamente no tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e dosagem plasmática de fibrinogênio. No teste de geração de trombina, este mesmo extrato apresentou ETP de 323 nM/min em comparação ao controle (815 nM/min) com alto fator tecidual e 582 nM/min em comparação ao controle (1147 nM/min) usando baixo fator tecidual.	Leite et al. (2023)
Folhas Atividade anticoagulante	Análise Hierárquica de Cluster, Análise de Componentes Principais	Maioria dos acessos reduziu a formação de trombina comparado ao controle. Atividade anticoagulante variou entre acessos. Semelhança de composição química entre acessos da mesma ploidia (2x, 3x, 4x). Atividade anticoagulante devida ao sinergismo entre flavonóides e fenilpropanóides.	Barro et al. (2022)
Folhas Atividade antimicrobiana	Um ensaio de microdiluição em caldo foi utilizado para avaliar os efeitos antifúngicos dos extratos de <i>LA</i> contra sete espécies de leveduras de <i>Candida</i> e <i>Cryptococcus</i>	A fração de butanol apresentou maior atividade contra <i>Candida glabrata</i> . Sinergia com itraconazol e fluconazol contra <i>C. glabrata</i> . Compostos dominantes na fração de butanol incluem 2,2,5-trimetil-3,4-hexanediona, 3,5-dimetil-4-octanona e hexadecano.	Oliveira et al. (2014)
Folhas Atividade antimicrobiana	Teste <i>in vitro</i> em meio Ágar batata dextrose contra fitopatógeno	Atividade fungicida contra <i>Alternaria solani</i> . Quimiotipo com citral apresentou a melhor atividade (inibição significativa a partir de 0,5 µL mL ⁻¹). O quimiotipo cânfora não apresentou ação contra o fitopatógeno.	Tomazoni et al. (2016)
Folhas e flores Atividade Antimicrobiana e indução de apoptose de osteoclastos	Ensaio para verificar Concentração Inibitória Mínima. A apoptose dos osteoclastos (OC) foi avaliada pelo ensaio TUNEL e a expressão do receptor Fas foi detectada por imunocitoquímica	A análise da atividade antimicrobiana revelou que o <i>P. gingivalis</i> teve os menores valores de MIC, enquanto o <i>A. actinomycetemcomitans</i> teve os mais altos. Os óleos essenciais de <i>L. alba</i> foram considerados tóxicos para as células humanas, embora os compostos carvona, limoneno e citral tenham sido não tóxicos e induziram a apoptose nos OCs	Lima Juiz et al. (2015)
Folhas Atividade antimicrobiana	Ensaio de Docking Molecular	Óleo essencial de <i>L. alba</i> apresentou baixa citotoxicidade. Efeito antiviral significativo contra o vírus Zika. Efeito larvicida em <i>Aedes albopictus</i> . Interações moleculares com o ZIKV confirmadas pelo docking molecular.	Sobrinho et al. (2021)
Folhas Atividade antimicrobiana	Múltiplos testes em formas de <i>Trypanosoma cruzi</i>	Os óleos do quimiotipo de citral foram mais tripanocidas do que os EOs de Carvona, com concentração inibitória (CI50) de 14 ± 1,5 µg/mL, 22 ± 1,4 µg/mL e 74 ± 4,4 µg/mL, em Epi, Tryp e Amas, respectivamente. Limoneno exibiu interação sinérgica com citral, óxido de cariofileno e Benzonidazol (reduzindo em 17 vezes sua IC50) e foi o tratamento mais eficaz e seletivo. A análise celular sugeriu que esses óleos ou seus terpenos bioativos (citral, óxido de cariofileno e limoneno) poderiam induzir a morte celular do <i>T. cruzi</i> por um mecanismo semelhante ao apoptótico.	Moreno et al. (2018)

Folhas Atividade antimicrobiana e cardioprotetora	Estudo em Modelo Murino, Esquema Terapêutico, Ecocardiografia, Histopatologia Cardíaca	Atividade tripanocida e cardioprotetora. Redução da cardiomiopatia em ratos. Benefícios em comparação com benzinidazol	Ramirez et al. (2021)
Folhas Atividade antimicrobiana	Atividade amebicida contra os trofozoítos de <i>Acanthamoeba polyphaga</i>	Quase todas as concentrações de óleos e compostos mostraram atividade amebicida. Os valores de CI50 para <i>L. sidoides</i> , <i>L. gracilis</i> , <i>L. alba</i> e <i>L. pedunculosa</i> foram encontrados em 18,19, 10,08, 31,79 e 71,47 µg/mL, respectivamente. Rotundifolona, carvacrol e carvona foram determinados como os principais compostos com CI50 de 18,98, 24,74 e 43,62 µg/mL, respectivamente. Com exceção do óleo de <i>L. alba</i> , os outros óleos avaliados mostraram baixa citotoxicidade na linhagem celular NCI-H292	Santos et al. (2015)
Folhas Atividade repelente	Ensaio computacionais (Método <i>in silico</i>)	Os resultados da abordagem do modelo farmacóforo baseado em ligantes sugeriram que a atividade repelente dos metabólitos dos óleos essenciais de <i>C. winterianus</i> , <i>L. alba</i> e <i>L. thymoides</i> está relacionada ao Citronelal (QFIT=26.77), Citronelol (QFIT=11.29), Acetato de citronelol (QFIT=52.22) e Acetato de geranila (QFIT=10.28) com atividade sinérgica ou individual. A atividade repelente do óleo essencial de <i>E. globulus</i> está associada ao Ledol (0,94%; QFIT=41.95).	De Brito et al. (2021)
Folhas Atividade larvicida	A eficácia contra <i>Rhipicephalus microplus</i> foi avaliada pelo pacote larval pelos testes de imersão de fêmeas ingurgitadas	Os quimiotipos citral apresentaram maior atividade larvicida do que os quimiotipos carvona, e isto foi ainda apoiado pela atividade larvicida e adulticida do citral purificado com valores de LC50 de 7,0 e 29,8 mg /mL, respectivamente. Embora os enantiômeros purificados da carvona exibissem maior atividade larvicida do que os do limoneno, a enantiosseletividade do limoneno foi observada com R-(+) exibindo eficácia significativamente maior (LC 50 de 31,2 mg/mL) do que S-(-) (LC 50 de 54,5 mg /mL)	Peixoto et al. (2015)
Folhas e flores Atividade antioxidante	Ensaio de eliminação de radicais livres	Os óleos essenciais demonstraram potencial antioxidante, estimado por ensaios de eliminação de radicais livres com 1,1- difenil-2- picrilidrazil (DPPH), com valores de CI50 de 60,16 mg mL ⁻¹ e 0,22 mg mL ⁻¹ para <i>L. alba</i> e <i>L. origanoides</i> , respectivamente	Santos Filho et al. (2023)
Folhas Atividade anti-helmíntica	Teste de Eclosão dos Ovos (EHT), Teste de Motilidade do Verme Adulto (AWMT), Microscopia Confocal de Varredura a Laser (CLSM), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	Os dois óleos essenciais de <i>L. alba</i> , os quimiotipos carvona e citral, causaram alterações morfológicas e inibiram a eclosão dos ovos e a motilidade dos nematóides adultos de <i>H. contortus</i> .	Barbosa et al. (2023)
Folhas Atividade anti-helmíntica	Teste de Viabilidade, Microscopia, Análise Morfológica	Redução de 100% na viabilidade dos vermes adultos de <i>S. mansoni</i> após exposição ao óleo de <i>L. gracilis</i> e carvacrol. Redução na viabilidade dos vermes adultos de <i>S. mansoni</i> após exposição ao óleo de <i>L. alba</i> e citral. Alterações morfológicas e inibição da oviposição.	Gomes et al. (2022)
Folhas Atividade anti-helmíntica	Teste In Vitro (Exposição de Parasitos a Concentrações Diferentes dos Óleos Essenciais), Teste In Vivo (Suplementação Dietética de Peixes)	Mortalidade de parasitos <i>in vitro</i> . Atividade anti-helmíntica em peixes. Diferenças nas concentrações eficazes dos óleos. Efeitos nas respostas hematológicas de peixes.	De Sousa Costa et al. (2020)

Folhas Atividade insectida	Teste de Ingestão, Atividade de Exoglucanase, Xilanase e Proteases	Mortalidade de <i>Nasutitermes corniger</i> e efeito antinutricional. Toxicidade para <i>Sitophilus zeamais</i> Efeitos fumigantes em <i>S. zeamais</i> . Óleo de <i>L. alba</i> eficaz no controle de <i>N. buttnerae</i> .	De Lima Albuquerque et al. (2021)
Folhas Atividade tocolítica	Curvas de Concentrações Cumulativas, Contrações de Tiras Uterinas, Teste de Micronúcleo e Ensaio de Cometa	Relaxamento da musculatura lisa uterina. Inibição do Ca ²⁺ corrente. Redução da produção de óxido nítrico em macrófagos. Efeitos tocolíticos.	Pereira-de-Morais et al. (2019)
Folhas Atividade genotóxica	Teste de Genotoxicidade, Medição de Estresse Oxidativo, Quantificação de Produtos Proteicos de Oxidação Avançada	Atividade inibitória da produção de óxido nítrico. Atividade genotóxica observada em peixes. Efeito não tóxico no tratamento por inalação. Danos oxidativos.	Kampke et
Folhas Atividade anestésica	Medição de Tempo de Indução e Recuperação de Anestesia, Avaliação de Resposta ao Estresse (Cortisol, Glicose, Lactato, Osmolalidade), Análise de Expressão Gênica	EOLA eficaz como anestésico. Resposta ao estresse em <i>S. aurata</i> após exposição ao EOLA. 2-PHE eficaz para sedação. Diferença na expressão de genes relacionados ao estresse.	Toni et al. (2015)
Folhas Atividade colinesterásica	Inibição da enzima acetilcolinesterase	Dentre os halos de inibição verificados por cromatografia em camada delgada, LA teve o segundo melhor valor (0,8 cm)	Morais et al. (2013)

Fonte: Autores.

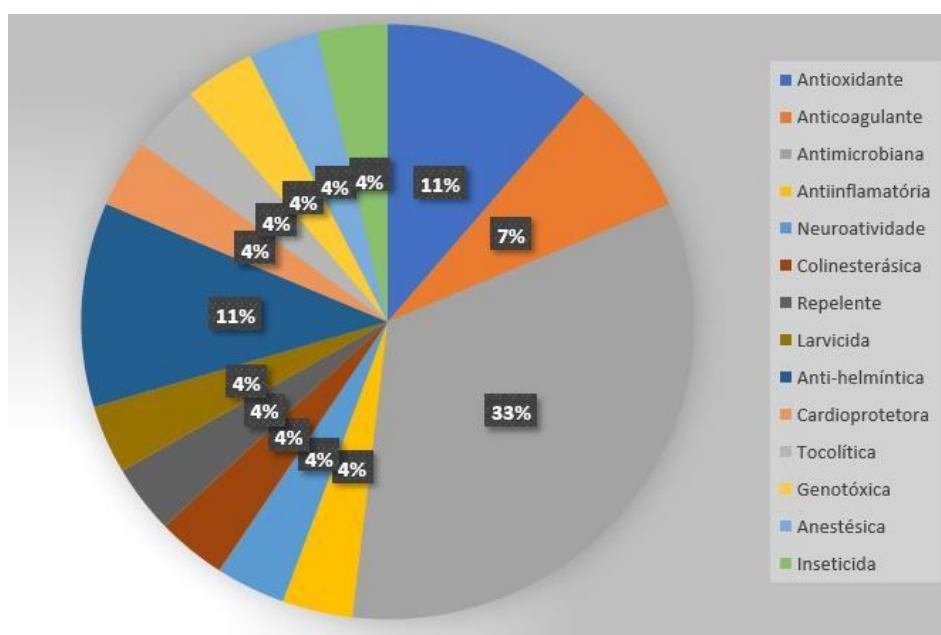
Em resumo, de acordo com o quadro acima, a *Lippia alba* apresenta um potencial biotecnológico significativo devido à sua riqueza em compostos bioativos. Através da aplicação de técnicas biotecnológicas avançadas, é possível explorar e maximizar o uso sustentável desta planta em diversas aplicações industriais e de pesquisa.

4. Discussão

Lippia alba é fonte de substâncias bioativas que podem ser utilizadas na prospecção e formulação de fitofármacos e fármacos contra diversas enfermidades. Dentre elas, podem ser citadas: Doença de Alzheimer, Doenças de Chagas, Leishmaniose, Candidíase, Zika e Dengue.

Através da revisão mostrada acima foi possível produzir o Gráfico 1, destacando as principais atividades já registradas para a espécie em questão. Pôde-se notar que a espécie LA é bastante utilizada em estudos contra microrganismos, principalmente contra espécies de *Candida*, se formos lê atentamente os artigos selecionados e analisar seus objetivos. É interessante salientar nos estudos contra microrganismos, são inclusos: fungos, bactérias, vírus e protozoários.

Gráfico 1 - Aplicações de *Lippia alba* em ensaios biológicos.

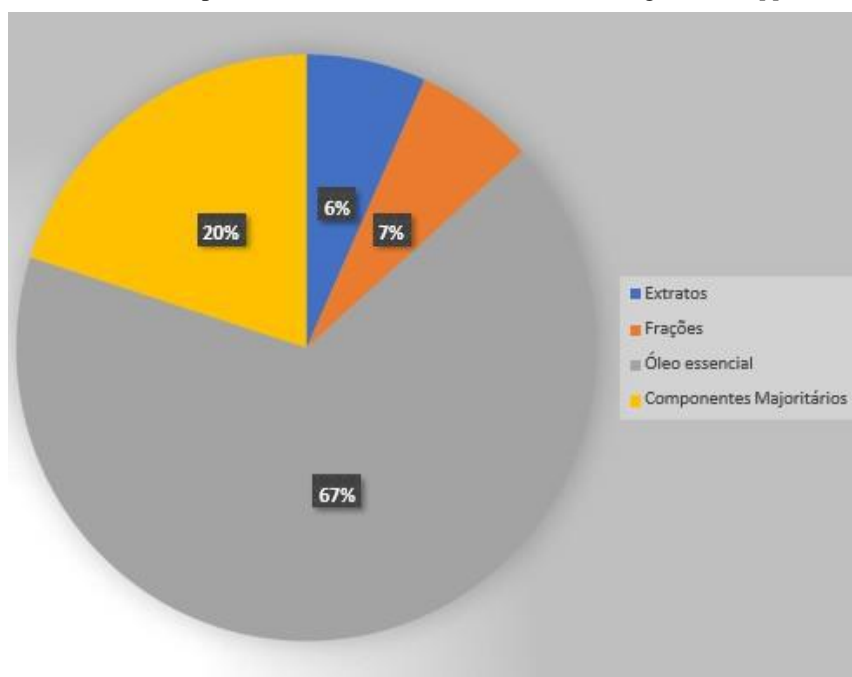


Fonte: Autores.

Muito progresso foi feito em relação ao potencial terapêutico de *L. alba* e seus possíveis mecanismos de ação e aplicações. Porém, mesmo que os resultados sejam promissores, principalmente no que diz respeito à atividade antimicrobiana, a seletividade dos princípios ativos deve ser melhorada para incluí-los mais especificamente no processo de desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes.

Outro fator que se tornou bem evidente na revisão foi a escassez de estudos com extratos vegetais, frações e componentes majoritários de *Lippia alba*. Grande parte dos estudos se concentra no potencial biológico do óleo essencial das folhas de *Lippia alba*, como pode ser visualizado no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Principais amostras utilizadas nos ensaios biológicos de *Lippia alba*.



Fonte: Autores.

5. Conclusão

Apesar dos estudos com a espécie *Lippia alba* ainda se concentrarem em seus óleos essenciais, compostos fenólicos, alcalóides e flavonoides que são encontrados geralmente em extratos vegetais polares também se apresentam como fortes candidatos para estudos biológicos e formulação de produtos para a área da farmacologia. É necessário estudo de isolamento, elucidação e ensaios biológicos dessas substâncias presentes em amostras de *LA*, vislumbrando assim, propostas pré-clínicas contra várias doenças.

Referências

- Acero-Godoy, J., Guzmán-Hernández, T., & Muñoz-Ruíz, C. (2019). Documentary review of essential oils obtained from *Lippia alba* (Verbenaceae) as microbial and antifungal therapeutic alternative. *Revista Tecnologia en Marcha*, 32(1), 3-11.
- Agati, G., Pollastri, S., Azzarello, E., & Tattini, M. (2012). Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance. *Plant Science*, 196(1), 67-76.
- Aljaafari, M. N., AlAli, A. O., Baqais, L., Alqubaisy, M., AlAli, M., Molouki, A., & Lim, S. H. E. (2021). An overview of the potential therapeutic applications of essential oils. *Molecules*, 26(3), 628.
- Arias, J. C. S., et al. (2013). 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*, 25, 186-193.
- Aryal, S., Baniya, M. K., Danekhu, K., Kunwar, P., Gurung, R., & Koirala, N. (2019). Total phenolic content, flavonoid content and antioxidant potential of wild vegetables from Western Nepal. *Plants*, 8(4), 96.
- Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Almeida, R. C. G., de Paula, S. O., Minim, V. P. R., & Bressan, J. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, 23(4), 629-643.
- Bolzani, V. S. (2016). Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. *Ciência e Cultura*, 68(1), 04-05.
- Bugger, H.; Pfeil, C. (2020) Ero mitocondrial na isquemia miocárdica, reperfusão e remodelação. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(7), 165768.
- Camêlo, L. C. A., et al. (2011). Caracterização morfológica e agrônômica de acessos de erva-cidreira brasileira [*Lippia alba* (Mill.) NE Br.]. *Scientia Plena*, 7.
- Camilo, C. J., et al. (2022). Traditional use of the genus *Lippia* sp. and pesticidal potential: A review. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 40, 102296.

- Carvalho, A. A., Andrade, L. N., de Sousa, É. B. V., & de Sousa, D. P. (2015). Antitumor phenylpropanoids found in essential oils. *BioMed Research International*, 2015, 1-21. Chies, C. E., et al. (2013). Antioxidant Effect of *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown. *Antioxidants*, 2, 194-205.
- Cushnie, T., Cushnie, B., & Lamb, A. (2014). Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(5), 377-386.
- Da Silva Lima, A., et al. (2016). Assessment of the repellent effect of *Lippia alba* essential oil and major monoterpenes on the cattle tick *Rhipicephalus microplus*. *Medical and Veterinary Entomology*, 30(1), 73-77.
- De Moraes, S. M., et al. (2022). Biotechnological potential of essential oils from different chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) NE Br. ex Britton & P. Wilson. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 21(6).
- De Souza, R. C., et al. (2017). Antimicrobial and synergistic activity of essential oils of *Aloysia triphylla* and *Lippia alba* against *Aeromonas* spp. *Microbial Pathogenesis*, 113, 29-33.
- Enferm, A. P. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul enferm*, 20, 2.
- Ferreira, J. J. O. (2015). Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias de frutos da Macaronésia (Madeira e Açores). Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra.
- França, I. S. X. de., Souza, J. A. de., Baptista, R. S., & Britto, V. R. de S. (2008). Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 61(2), 201-208.
- Gomes, D. S., et al. (2022). *Lippia alba* and *Lippia gracilis* essential oils affect the viability and oviposition of *Schistosoma mansoni*. *Acta Tropica*, 231, 106434.
- Guardo, N. I., et al. (2017). Trypanocidal effects of essential oils from selected medicinal plants. Synergy among the main components. *Natural Product Communications*, 12.
- Hennebelle, T., et al. (2008). Antioxidant and neurosedative properties of polyphenols and iridoids from *Lippia alba*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(2), 256-258.
- Leite, P. M., Miranda, A. P., Gomes, I., Rodrigues, M. L., Camargos, L. M., Amorim, J. M., & Castilho, R. O. (2023). Antithrombotic potential of *Lippia alba*: A mechanistic approach. *Journal of Ethnopharmacology*, 301, 115744.
- Lima Juiz, P. J., et al. (2015). Essential oils and isolated compounds from *Lippia alba* leaves and flowers: Antimicrobial activity and osteoclast apoptosis. *International Journal of Molecular Medicine*, 35(1), 211-217.
- Lima, D. K. S., & Oliveira Lins, S. R. de. (2020). Avanços e novas descobertas sobre o uso de erva cidreira (*Lippia alba*) para inovação terapêutica na última década (2010-2020). *Brazilian Journal of Development*, 6(11), 87916-87934.
- Lima, F. O. (2013). Estudo comparativo da bioatividade de compostos fenólicos em plantas medicinais. Tese (Doutorado em Química Analítica) - Universidade Federal de Santa Maria.
- Linde, G. A., et al. (2016). Quimiotipos, extracción, composición y aplicaciones del aceite esencial de *Lippia alba*. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18, 191-200.
- Machado, T. F., et al. (2014). The antimicrobial efficacy of *Lippia alba* essential oil and its interaction with food ingredients. *Brazilian Journal of Microbiology*, 45, 699-705.
- Machado, T. F., et al. (2014). The antimicrobial efficacy of *Lippia alba* essential oil and its interaction with food ingredients. *Brazilian Journal of Microbiology*, 45, 699-705.
- Malik, S., et al. (2021). New insights into the biotechnology and therapeutic potential of *Lippia alba* (Mill.) NE Br. ex P. Wilson. *Journal of Essential Oil Research*, 33(6), 523-535.
- Matsuura, H. N., & Fett-Neto, A. G. (2015). Plant Alkaloids: Main Features, Toxicity, and Mechanisms of Action. In *Plant Toxins* (pp. 1-15).
- Moraes, S. M. de, & Vieira, Í. G. P. (2018). *Introdução à Prospecção de Produtos Naturais*. EDUECE.
- Moraes, S. M. de, & Vieira, Í. G. P. (2021). *Introdução à Prospecção de Produtos Naturais* (v. 1). EDUECE.
- Moraes, S. M., et al. (2013). Correlação entre as atividades antiradical, antiacetilcolinesterase e teor de fenóis totais de extratos de plantas medicinais de farmácias vivas. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 15, 575-582.
- Moreno, E. M., et al. (2018). 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*, 18, 225.
- Nawaz, M., et al. (2020). Modifications of histones in parasites as drug targets. *Veterinary Parasitology*, 278, 109029.
- Nonato, C. de F. A., et al. (2022). Comparative analysis of chemical profiles and antioxidant activities of essential oils obtained from species of *Lippia* L. by chemometrics. *Food Chemistry*, 384, 132614.
- Nunes, P. C. (2015). Caracterização física, química e avaliação da capacidade antioxidante do fruto jamba vermelho (*Syzygium malaccense*). Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Universidade Federal de Pernambuco.

- Oliveira, G. T. D., Ferreira, J. M. S., Rosa, L. H., Siqueira, E. P. D., Johann, S., & Lima, L. A. R. D. S. (2014). In vitro antifungal activities of leaf extracts of *Lippia alba* (Verbenaceae) against clinically important yeast species. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47, 247-250.
- Oliveira, G. T., et al. (2018). Phytochemical characterisation and bioprospection for antibacterial and antioxidante activities of *Lippia alba* Brown ex Britton & Wilson (Verbenaceae). *Natural Product Research*, 32, 723-731.
- Oliveira, H. W. C. (2011). Cerrado e Plantas Medicinais: Algumas Reflexões sobre o Uso e a Conservação (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade de Brasília, Planaltina.
- Ombito, J. O., et al. (2014). A review on the chemistry of some species of genus *Lippia* (Verbenaceae family). *Journal of Scientific and Innovative Research*, 3, 460- 466.
- Ortega-Cuadros, M., et al. (2019). Exploratory review of the antibacterial and antifungal activity of *Lippia alba* (Mill.) NE Br (bushy matgrass). *Revista Cubana De Plantas Medicinales*, 24(1).
- Patíño, A. V., et al. (2007). Actividad Antimicrobiana in vitro de volátiles y no volátiles de *Lippia alba* y extractos orgánicos y acuoso de *Justicia Pectoralis* cultivadas en diferentes pisos térmicos del Departamento del Tolima. *Scientia et Technica*, 1(33), 345-348.
- Peixoto, M. G., et al. (2015). Acaricidal activity of essential oils from *Lippia alba* genotypes and its major components carvone, limonene, and citral against *Rhipicephalus microplus*. *Veterinary Parasitology*, 210(1-2), 118-122.
- Port's, P. S., et al. (2013). The phenolic compounds and the antioxidant potential of infusion of herbs from the Brazilian Am azonian region. *Food Research International*, 53, 875-881.
- Richter, M. F., & Hergenrother, P. J. (2019). The challenge of converting Gram-positive-only compounds into broad-spectrum antibiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1435, 18-38.
- Rivera, A. T., et al. (2016). Effect of *Lippia alba* and *Cymbopogon citratus* essential oils on biofilms of *Streptococcus mutans* and cytotoxicity in CHO cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 194, 749-754.
- Santos Filho, L. G. D., et al. (2023). Chemical composition and biological activities of the essential oils from *Lippia alba* and *Lippia origanoides*. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 95.
- Santos, A. C. B., et al. (2015). Uso popular de espécies medicinais da família Verbenaceae no Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 17, 980-991.
- Santos, I. G. D. A., et al. (2016). Amebicidal activity of the essential oils of *Lippia* spp. (Verbenaceae) against *Acanthamoeba polyphaga* trophozoites. *Parasitology Research*, 115, 535-540.
- Sari, R. (2016). Otimização da extração de compostos fenólicos e avaliação do potencial antioxidante e antibacteriano das fol has de (*Tabernaemontana catharinensis*). (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
- Sarmento-Neto, J. F., Nascimento, L. G. do, Felipe, C. F. B., & Sousa, D. P. de. (2016). Analgesic potential of essential oils. *Molecules*, 21(1), 20.
- Schafrański, K. (2019). Extração e caracterização de compostos fenólicos de folhas de amoreira-preta (*Morus nigra* L.) e encapsulamento em esferas de alginato. (Dissertação de Mestrado). Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
- Sena Filho, J. G., et al. (2006). Antimicrobial activity and phytochemical profile from the roots of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16, 506-509.
- Silva, R. S., Linhares, J. F. P., & da Silva, A. C. (2021). Componentes majoritários de óleos essenciais, partes usadas e fenofases de *Lippia alba*: uma revisão. *International Journal of Development Research*, 11(02), 44556-44560.
- Silveira, R. de C. da Sá, & Andrade, L. N., & de Oliveira, R. dos R. B., & de Sousa, D. P. (2014). A review on antiinflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. *Molecules*, 19(2), 1459-1480.
- Simões, C. M. O., Schenkel, E. P., Mello, J. C. P., Mentz, L. A., & Petrovick, P. R. (2017). *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. Artmed.
- Siqueira-Lima, P. S., et al. (2019). Central nervous system and analgesic profiles of *Lippia* genus. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29, 125–135.
- Soares, B. V., & Tavares-Dias, M. (2013). Espécies de *Lippia* (Verbenaceae), seu potencial bioativo e importância na medicina veterinária e aquicultura. Embrapa Amapá-Artigo em periódico indexado (ALICE).
- Souza, R. C., et al. (2017). Antimicrobial and synergistic activity of essential oils of *Aloysia triphylla* and *Lippia alba* against *Aeromonas* spp. *Microbial Pathogenesis*, 113, 29-33.
- Stashenko, E. E., Jaramillo, B. E., & Martínez, J. R. (2004). Comparison of different extraction methods for the analysis of volatile secondary metabolites of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown, grown in Colombia, and evaluation of its in vitro antioxidant activity. *Journal of chromatography A*, 1025(1), 93-103.
- Tan, B. L., et al. (2018). Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1-28.
- Tavares, E. S., et al. (2005). 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*, 15, 1-5.
- Timóteo, P., et al. (2015). A validated HPLC method for the analysis of herbal teas from three chemotypes of Brazilian *Lippia alba*. *Food Chemistry*, 175, 366-373.

Tomazoni, E. Z., et al. (2016). In vitro antifungal activity of four chemotypes of *Lippia alba* (Verbenaceae) essential oils against *Alternaria solani* (Pleosporaceae) isolates. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88, 999-1010.

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

Veeck, A. P. L., et al. (2013). Lipid stability during the frozen storage of fillets from silver catfish exposed in vivo to the essential oil of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(4), 955-960.

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

Vizzotto, M., Krolow, A. C., & Weber, G. E. B. (2010). Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. Embrapa Clima Temperado- Documentos (INFOTECA-E).

Volpe, C. M. O., Villar-Delfino, P. H., dos Anjos, P. M. F., & Nogueira-Machado, J. A. (2018). Morte celular, espécies reativas de oxigênio (ROS) e complicações diabéticas. *Morte e Doença Celular*, 9(2), 1-9.

Vostinaru, O., Heghes, S. C., & Filip, L. (2020). Safety profile of essential oils. In *Essential Oils-Bioactive Compounds, New Perspectives and Applications* (pp. 1-13).

Wermuth, D. (2015). Compostos fenólicos e atividade antibacteriana de extratos de folhas de jambeiro vermelho (*Syzygium malaccense*). (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Zhu, L., Luo, M., Zhang, Y., Fang, F., Li, M., An, F., & Zhang, J. (2023). Free radical as a double-edged sword in disease: deriving strategic opportunities for nanotherapeutics. *Coordination Chemistry Reviews*, 475, 214875.