



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

# Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de  
Estudos Acadêmicos

## Lippia gracilis Schauer (Verbenaceae): principais constituintes químicos e atividades farmacológicas

Lippia gracilis Schauer (Verbenaceae): main chemical constituents and pharmacologic activities

DOI: 10.55892/jrg.v7i14.971

ARK: 57118/JRG.v7i14.971

Recebido: 15/02/2023 | Aceito: 12/03/2024 | Publicado on-line: 13/03/2024

### Isabelle Bruna Menezes Ferreira Alencar<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-1956-9208>

<http://lattes.cnpq.br/0191358857309595>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: isabellebrunaalencar@gmail.com

### Willams Alves da Silva<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-4603-3049>

<http://lattes.cnpq.br/3730244283986360>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: willams\_alves@hotmail.com

### Katarina Maria dos Reis Araújo<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-5868-7341>

<http://lattes.cnpq.br/0752134680972671>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: katarinamariareis@gmail.com

### Laisa Graziely Araújo Magalhães<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-2705-8486>

<http://lattes.cnpq.br/6804130021654200>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: laisagaraujo@gmail.com

### Girleny Costa Freire<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0009-0000-0432-473X>

<https://lattes.cnpq.br/9085886472423066>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: girleny.freire@gmail.com

### João Guilherme Pereira Silva<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0009-0001-0048-3204>

<http://lattes.cnpq.br/4578029991931456>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: joaoguips2004@gmail.com

### Raquel Bastos Vasconcelos<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-3847-694X>

<http://lattes.cnpq.br/0306156851320406>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: raquelbastosvasconcelos@hotmail.com

### Maria Erivanda Castelo Meireles<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-7902-7369>

<http://lattes.cnpq.br/4166064971827120>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: erivandameireles@hotmail.com

### Igor Lima Soares<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-0082-2891>

<http://lattes.cnpq.br/3679739459003212>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: igorlima.ti@gmail.com

### Mary Anne Medeiros Bandeira<sup>3</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-0550-8308>

<http://lattes.cnpq.br/6291887019034026>

Universidade Federal do Ceará (UFC), CE, Brasil

E-mail: mambandeira@yahoo.com.br



## Resumo

**Objetivo:** Investigar a literatura acerca de seus principais constituintes e atuais evidências do potencial farmacológico da *Lippia gracilis* Schauer. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas de dados: SciElo, SciVerse Scopus, EMBASE, Web of Science, DOAJ, DataCite Commons, PubMed e LILACS. Como critérios de inclusão, considerou-se os artigos dentro do período de 15 anos (2008 a novembro de 2023) com visualização completa disponível, enquanto que, para exclusão, utilizou-se os critérios: artigos

<sup>1</sup> Graduandos em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

<sup>2</sup> Doutorandos no Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos (DITM – UFC).

<sup>3</sup> Doutora em Química pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente no Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos (DITM – UFC).

repetidos na busca, revisões e trabalhos tangenciais à pergunta norteadora ou com resultados inconsistentes. **Resultados:** As principais atividades farmacológicas são: cicatrizante, antioxidante, antimicrobiana, antiparasitária, anti-inflamatória, antinociceptiva e citotóxica. As folhas desta planta são normalmente preparadas por infusão ou decocção e consumidas na forma de chás. Além disso, também podem ser embebidos em álcool para uso tópico. **Considerações finais:** Desta forma, para melhor compreender os atributos farmacológicos desta planta, extensas pesquisas foram realizadas. O foco principal destes estudos tem sido examinar os efeitos terapêuticos do óleo essencial da planta, particularmente quando extraído das suas folhas.

**Palavras-chave:** *Lippia gracilis*. Atividades farmacológicas. Constituintes químicos.

### **Abstract**

**Objective:** To investigate the literature about its main constituents and current evidence of the pharmacological potential of *Lippia gracilis* Schauer. **Method:** This is an integrative literature review. Searches were carried out in the following electronic databases: SciElo, SciVerse Scopus, EMBASE, Web of Science, DOAJ, DataCite Commons, PubMed and LILACS. As inclusion criteria, articles were considered within the period of 15 years (2008 to November 2023) with full visualization available, while, for exclusion, the following criteria were used: articles repeated in the search, reviews and works tangential to the guiding question or with inconsistent results. **Results:** The main pharmacological activities are: healing, antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, anti-inflammatory, antinociceptive and cytotoxic. The leaves of this plant are normally prepared by infusion or decoction and consumed in the form of teas. Additionally, they can also be soaked in alcohol for topical use. **Final considerations:** Therefore, to better understand the pharmacological attributes of this plant, extensive research was carried out. The main focus of these studies has been to examine the therapeutic effects of the plant's essential oil, particularly when extracted from its leaves.

**Keywords:** *Lippia gracilis*. Pharmacological activities. Chemical constituents.

## **1. Introdução**

A utilização de plantas como um recurso para promover a saúde é uma prática tão antiga quanto a história da humanidade e está em constante desenvolvimento. A etnobotânica desempenha um papel importante na preservação e valorização dos conhecimentos tradicionais de diversos grupos, como povos indígenas, caboclos, africanos, quilombolas e outros, através de pesquisas nessa área. Nos últimos anos, tem havido um significativo progresso nas investigações relacionadas à fitoquímica, com a descoberta de novos compostos químicos e mecanismos de ação que contribuem para uma compreensão mais profunda das aplicações terapêuticas das plantas, fortalecendo assim o uso popular e tradicional (Cavalcanti *et al.*, 2021).

As plantas da família Verbenaceae estão amplamente dispersas em áreas tropicais e subtropicais (Penha *et al.*, 2021). O gênero *Lippia* compreende uma variedade de arbustos, ervas e árvores pequenas que pertencem à flora brasileira e são encontradas globalmente (Costa *et al.*, 2017). *Lippia gracilis* Schauer é uma planta com aroma característico popularmente conhecida como alecrim-da-chapada ou alecrim-de-tabuleiro (Bitu *et al.*, 2015).

As folhas e flores de *L. gracilis* contêm um óleo essencial valioso que demonstra uma notável atividade antimicrobiana contra fungos e bactérias. Além

disso, essas partes da planta são empregadas em diversas aplicações, como em lavagens de feridas, em casos de infecções na garganta e na boca, bem como para resolver problemas vaginais, tratar a acne, lidar com panos brancos e combater a caspa (Guimaraes *et al.*, 2012). Estudos demonstraram que essas espécies são úteis no tratamento de doenças do trato gastrointestinal e respiratório, o que está de acordo com suas bem descritas atividades analgésica, antiinflamatória, antipirética (Ferraz *et al.*, 2013; Franco *et al.*, 2014; Melo *et al.*, 2019), antioxidante, antiulcerogênica, anti-séptica e antimicrobiana. Ademais destacável os efeitos das espécies de *Lippia* no sistema nervoso central, incluindo analgésico, ansiolítico, anticonvulsivante, sedativo e antinociceptivo (Gomes; Nogueira; Moraes, 2011; Ragagnin *et al.*, 2014).

O óleo essencial da *L. gracilis* consiste principalmente de monoterpenos e sesquiterpenos como seus principais constituintes. Os componentes predominantes incluem o carvacrol, representando 50,13% do total, o p-cimeno, com uma proporção de 10,73%, e o  $\beta$ -cariofileno, constituindo cerca de 5,96% do óleo essencial (Neves *et al.*, 2008). Estudo demonstra a identificação de flavonóides naringenina e cirsimaritina em extratos da espécie de *Lippia* (Nonato *et al.*, 2023), relatando o uso desses marcadores para plantas medicinais essencial considerando que as bioatividades podem, na maioria dos casos, estar relacionadas a um quimiotipo específico (Bitu *et al.*, 2015).

Os óleos essenciais consistem em uma mistura de vários componentes químicos. Os efeitos combinados de diferentes compostos potencializam a atividade biológica, reduzem a chance de seleção para resistência do organismo alvo (Melo *et al.*, 2019) e diminuem o custo na produção de formulações (Oliveira *et al.*, 2021). Assim, o presente estudo tem por objetivo investigar a literatura acerca de seus principais constituintes e atuais evidências do potencial farmacológico da *Lippia gracilis* Schauer.

## 2. Metodologia

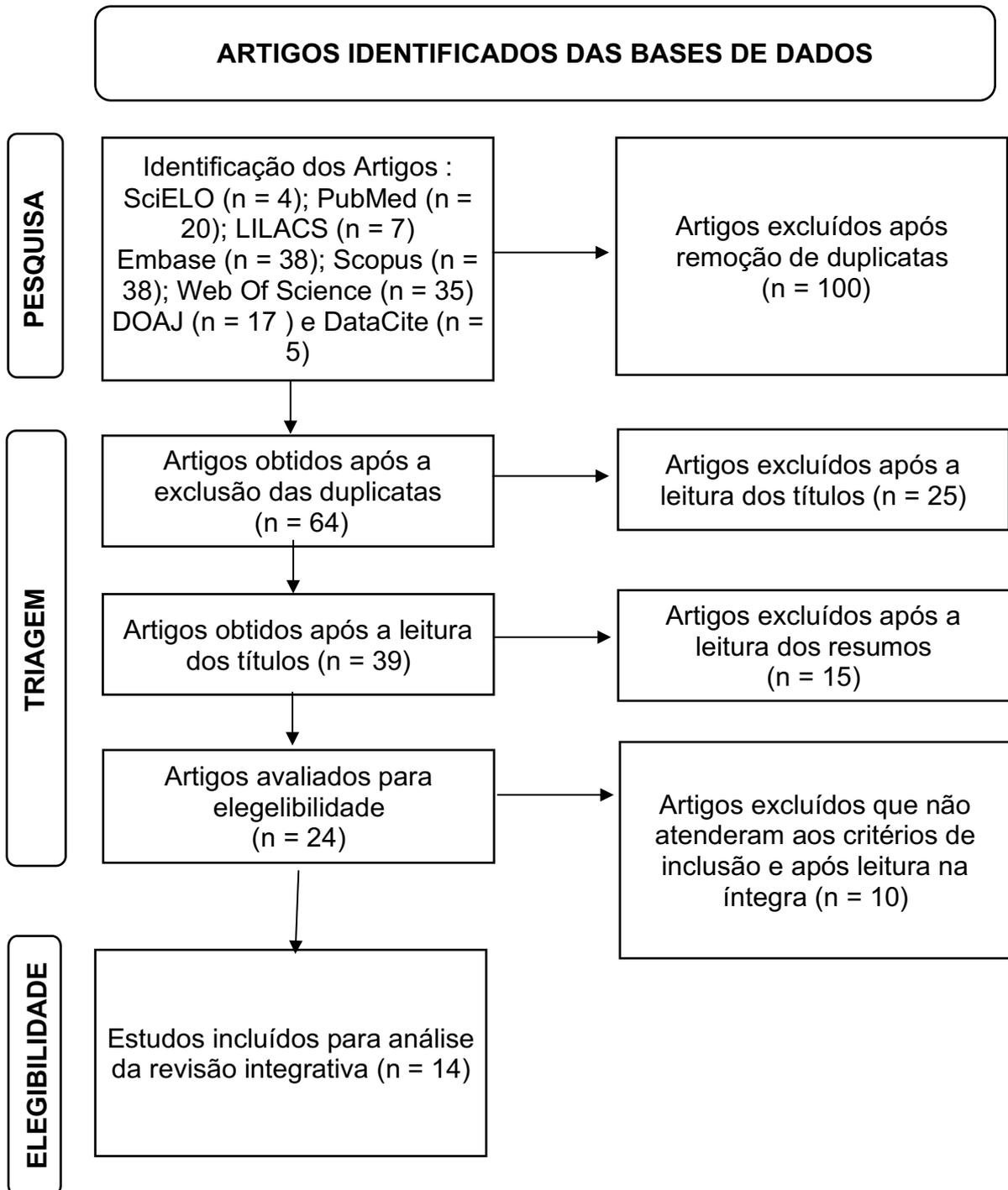
Para esta revisão integrativa da literatura, seguiu-se as orientações metodológica de Mendes; Silveira e Galvão (2008), em que foi realizada a pesquisa bibliográfica nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO); SciVerse Scopus; EMBASE, Science Citation Index Expanded (Web of Science), Directory of Open Access Journals (DOAJ), DataCite Commons, National Library of Medicine and The National Institutes of Health (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS).

Partindo da questão norteadora: “Quais são as principais atividades farmacológicas dos fitoquímicos da *Lippia gracilis* visando seu emprego terapêutico?”, foram montadas diversas expressões de busca considerando os termos principais e alternativos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”. Por fim, foi utilizada a expressão de busca seguinte, considerando uma adaptação da estratégia de busca descrita por Araújo (2021): ("*Lippia gracilis*") AND ("Pharmacologic Actions" OR "Actions, Chemical" OR "Actions, Pharmacologic" OR "Chemical Action" OR "Chemical Actions" OR "Pharmacologic Action" OR "Therapeutics" OR "Therapeutic" OR "Therapies" OR "therapy" OR "Treatment" OR "Treatments" ).

Como critérios de inclusão, considerou-se os artigos dentro do período de 15 anos (2008 a novembro de 2023) com visualização completa disponível, enquanto que, para exclusão, utilizou-se os critérios: artigos repetidos na busca, revisões e trabalhos tangenciais à pergunta norteadora ou com resultados inconsistentes.

### 3. Resultados e Discussão

A figura 1 demonstra o processo de seleção. A pesquisa bibliográfica resultou em 14 artigos, os quais foram sintetizados no quadro 1.



**Figura 1.** Processo de seleção dos artigos através das bases de dados.

**Fonte:** Dados da pesquisa (2024).

Então, foram categorizados os artigos no quadro 1, de acordo com a descrição da análise dos artigos em relação aos autores (ano), título, população e intervenção, principais evidências e desfecho.

**Quadro 1** - Descrição da análise dos artigos quanto aos autores (ano), título, população e intervenção, principais evidências e desfecho.

<b>Autores (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>População e intervenção</b>	<b>Principais evidências</b>	<b>Desfecho</b>
Bitu <i>et al.</i> , (2012).	Phytochemical screening and antimicrobial activity of essential oil from <i>Lippia gracilis</i> .	Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial oriundo de folhas frescas (OEFF) e do oriundo de folhas secas (OEFS).	Houve atividade contra <i>S. aureus</i> , <i>B. cereus</i> , <i>S. flexineri</i> , <i>P. aeruginosa</i> . O OEFF a 5%, apresentou atividade somente contra <i>S. aureus</i> , enquanto que o OEFF a 10% teve ação contra <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. flexineri</i> e <i>B. cereus</i> .	Destaca-se a ação inibitória do óleo essencial contra <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> .
Bulões <i>et al.</i> , (2022).	Effects of the healing activity of rosemary-of-Chapada ( <i>Lippia gracilis</i> Schauer) on cutaneous lesions in rats.	Em 60 ratos machos, duas feridas excisionais foram feitas nas costas. Após isso, os animais foram divididos em três grupos (n=20): grupo Sham: não recebeu tratamento tópico; grupo controle (GC): recebeu aplicação tópica diária da pomada consistindo apenas do veículo; e o grupo tratado com óleo essencial (OE): recebeu aplicação tópica diária da pomada de óleo essencial das folhas de <i>L.</i>	O grupo OE demonstrou um aumento significativo na porcentagem de contração da ferida a partir do 7º dia após a operação, com aproximadamente 72,5% de contração, em comparação com 30% no grupo CG e 12,5% no grupo Sham. Além disso, no grupo OE, observou-se a formação de uma crosta fina, sem firmeza, e com uma coloração amarelada nas bordas da ferida. A presença de vasos sanguíneos neoformados foi mais proeminente no grupo OE, nos dias 4 e 7 pós-operatórios.	O óleo essencial extraído das folhas de <i>L. gracilis</i> Schauer demonstrou acelerar as fases iniciais do processo de cicatrização, redução da inflamação e na promoção de efeitos benéficos, incluindo o aumento da angiogênese, densidade de fibras de colágeno e contração da ferida em ratos.

		<p><i>gracilis</i>. Após avaliação macroscópica das feridas nos dias 4, 7, 14 e 21 após a operação, fragmentos de pele foram coletados e os seguintes parâmetros foram avaliados em todos os momentos: formação de crosta, infiltrado inflamatório, deposição de matriz extracelular (MEC), formação vascular e reepitelização.</p>	<p>Adicionalmente, nesse grupo, foi identificada uma matriz extracelular completamente formada, caracterizada por uma menor celularidade e pela presença de feixes espessos de fibras de colágeno, principalmente visíveis.</p>	
Ferraz <i>et al.</i> , (2013).	Cytotoxic effect of leaf essential oil of <i>Lippia gracilis</i> Schauer (Verbenaceae).	<p><i>In vitro</i>: utilizou-se células tumorais HepG2 (carcinoma hepatocelular humano), K562 (leucemia mielocítica crônica humana) e B16-F10 (melanoma de camundongo)</p> <p><i>In vivo</i>: 36 camundongos Swiss Concentração: de 2,5 e 5,0 µg/mL.</p>	<p>Obteve-se um OE com rendimento de 4% (p/v). O óleo essencial utilizado apresentou valor de IC<sub>50</sub> de 4,93 µg/ml para linhagem HepG2 e de 22,92 µg/ml. O estudo mostrou que o mirceno é o composto mais citotóxico, com valor de IC<sub>50</sub> de 9,23 a 12,27 µg/ml para HepG2 e B16-F10. Foi observado, mediante uso de microscópio óptico e de fluorescência, alterações morfológicas nas células. O estudo <i>in vivo</i> mostrou uma taxa de 38,5 - 41,9%, apresentando inibição significativa.</p>	O óleo essencial das folhas possui atividades anticancerígenas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
Gomes <i>et al.</i> , (2022).	<i>Lippia alba</i> and <i>Lippia gracilis</i> essential oils	Estudo <i>in vitro</i> de avaliação antimicrobiana	O óleo essencial de <i>L.gracilis</i> reduziu a	Os óleos essenciais <i>L.alba</i> e <i>L.gracilis</i> avaliados no estudo

	<p>affect the viability and oviposition of <i>Schistosoma mansoni</i>.</p>	<p>dos óleos essenciais de <i>L. alba</i> e <i>L. gracilis</i> e seus constituintes contra os vermes esquistossômulo s e adultos de <i>S. mansoni</i>. Foram utilizados um par de vermes adultos (macho e fêmea) e então transferido para poços de uma placa de cultura de 24 poços contendo 1mL do mesmo meio e incubados a 37°C em atmosfera úmida contendo 5 % CO<sub>2</sub> por duas horas.</p>	<p>viabilidade de vermes adultos em 100% após 8h nas concentrações de 50 a 100 µg/mL e seu composto majoritário carvacrol uma redução de 100% na viabilidade apenas na concentração de 100 µg/mL após 2h de exposição. No caso do óleo essencial <i>L. alba</i> reduziu a viabilidade dos vermes adultos em aproximadamente 60% após 24h de exposição em sua maior concentração, enquanto seu composto majoritário o citral reduziu a viabilidade do parasita em mais de 75% nas concentrações de 50 e 100 µg/mL. Em destaque, a diminuição da viabilidade dos parasitas mesmo em concentrações insuficientes e comparadas com o grupo controle, apresentando fortes alterações na morfologia reprodutiva, aliado à degeneração dos órgãos e ausência de ovo. No caso esquistossômula <i>S. mansoni</i> demonstrando a redução da viabilidade em 56% e 80% após 6h de exposição a concentrações de 50 e 100 µg/mL do óleo essencial de <i>L. gracilis</i>. Em</p>	<p>mostram atividade positiva de inibição na oviposição e redução da atividade motora do parasita esquistossômulo s e vermes adultos do <i>S. mansoni</i>, causando sua morte. Além de seus compostos majoritários, citral e carvacrol, respectivamente, elucidar efeito inibitório e antiparasitário.</p>
--	--	--	---	--

			contraste, o óleo essencial de <i>L. alba</i> reduziu a viabilidade do parasita em torno de 16% após 6h de contato em sua concentração de 100mL.	
Guilhon <i>et al.</i> , (2011).	Characterisation of the anti-inflammatory and antinociceptive activities and the mechanism of the action of <i>Lippia gracilis</i> essential oil.	Foram utilizados camundongos Balb / C machos em que foram submetidos a modelos para analgesia (contorção induzida por ácido acético, lambida induzida por formalina e placa quente) ou inflamação (resposta de lambida induzida por formalina e modelo de bolsa de ar subcutânea).	O OE inibiu significativamente o número de contorções nas contorções induzidas por ácido acético. Além disso, o OE inibiu o processo inflamatório induzido pela injeção subcutânea de carragenina, reduzindo a migração celular, o volume de exsudato, mediadores inflamatórios e a proteína extravasada.	O óleo essencial de <i>Lippia gracilis</i> produz um efeito antinociceptivo que poderia ser potencialmente mediado por receptores colinérgicos e pela via do óxido nítrico.
Guimarães <i>et al.</i> , (2012).	Phytochemical characterization and antinociceptive effect of <i>Lippia gracilis</i> Schauer.	Foram utilizados camundongos Swiss machos (30–35 g) que foram submetidos a avaliação das atividades analgésica e anti-inflamatória deste extrato medindo a nocicepção através de ácido acético e testes de placa na inflamação induzida por carragenina nos animais.	ELg reduziu significativamente o número de movimentos de contorção induzidos pela administração intraperitoneal de solução de ácido acético, de maneira dependente da dose, em que doses mais elevadas produziram um efeito semelhante à aspirina (200 mg/kg). ELg (400 mg/kg) foi capaz de bloquear ambas as fases da resposta à formalina, mas o efeito foi mais proeminente na segunda fase. ELg não produziu um atraso prolongado	ELg foi eficaz como composto analgésico e anti-inflamatório, mediado pela inibição dos mediadores periféricos.

			no tempo de resposta quando os ratos foram submetidos a um estímulo nociceptivo durante o teste da placa quente.	
Isidoro <i>et al.</i> , (2019).	Óleo essencial de <i>Lippia gracilis</i> : atividade antioxidante e antimicrobiana contra <i>Clostridium botulinum</i> .	Estudo <i>in vitro</i> de avaliação antimicrobiana do óleo essencial contra esporos de <i>Clostridium botulinum</i> .	A Concentração Mínima Esporocida (CME) foi de 1,5%.	O estudo não foi tão conclusivo, necessitando de mais triagens.
Melo <i>et al.</i> , (2013).	Antidermatophytic and antileishmanial activities of essential oils from <i>Lippia gracilis</i> Schauer genotypes.	A composição química dos óleos essenciais de três genótipos de <i>L. gracilis</i> foi realizada em cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas e teve sua atividade antidermatofítica avaliada e deu seus componentes majoritários contra cepas selvagens e mutantes de <i>T. rubrum</i> , como também a atividade antileishmaniana contra cepas de <i>Leishmania chagasi</i> . Foram analisados a suscetibilidade e a inibição quanto a exposição dos óleos essenciais aos microrganismos, para avaliar a atividade antiparasitária.	O óleo essencial do genótipo LGRA-106 foi mais eficaz contra o dermatófito <i>T. rubrum</i> do que o do LGRA-109, pois apresentou a melhor Concentração Inibitória Mínima (CIM), para ambas as cepas testadas. O Composto majoritário timol apresentou valores de CIM de 23,44 µg mL <sup>-1</sup> para a cepa H6 do tipo selvagem e 11,72 µg mL <sup>-1</sup> para o mutante <i>TruMDR2</i> . Em concentrações crescentes de LGRA-106 e LGRA-110, a viabilidade celular foi determinada com os valores de IC 50 obtidos: 86,32 µg mL <sup>-1</sup> e 77,26 µg mL <sup>-1</sup> . Além disso, nos principais compostos do LGRA-106 e LGRA-110, no contexto de atividade antileishmaniana, Tim	O estudo ressalta a alta suscetibilidade dos óleos essenciais perante ao dermatófito <i>T. rubrum</i> . O óleo rico em Timol foi melhor como antidermatofítico, enquanto aquele rico em Carvacrol apresentou melhor atividade antileishmaniana, elucidando sua ação contra parasitas.

			ol obteve valores CI 50 de 9,8 µg mL <sup>-1</sup> maior que do carvacrol com 2,3 µg mL <sup>-1</sup> .	
Melo <i>et al.</i> , (2014).	Cytotoxic effects of essential oils from three <i>Lippia gracilis</i> Schauer genotypes on HeLa, B16, and MCF-7 cells and normal human fibroblasts.	Foram utilizados três quimiotipos de <i>L. gracilis</i> : LGRA-106, LGRA-109 e LGRA-201. O experimento <i>in vitro</i> foi com: 3T3 (embrionário de camundongo normal), MRC5 (fibroblasto humano normal), HeLa (carcinoma de útero cervical humano) e MCF-7 (câncer de mama).	O óleo de LGRA-106 obteve atividade contra linhagem de melanoma murino com LC 50 15,62 µg/mL. Ademais, seu OE teve maior efeito citotóxico na concentração de 31,25 µg/mL e o timol, na concentração de 15,62 µg/mL, para linhagem de 3T3 e MRC5.	O estudo indica que a atividade citotóxica do OE de LGRA-106 pode ser consequência da concentração de timol. α-humuleno e isocariofileno foram capazes de inibir a proliferação de células MCF-7.
Mendes <i>et al.</i> , (2010).	Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of <i>Lippia gracilis</i> leaves.	Ratos Wistar (120–180 g) e camundongos Swiss (20–30 g) foram submetidos a avaliação das atividades antinociceptiva e antiinflamatória do OE das folhas de <i>Lippia gracilis</i> . A atividade anti-inflamatória do OE foi avaliada pelos métodos de edema de pata e peritonite.	A formação de edema induzido por carragenina foi reduzida com o OE de folhas de <i>Lippia gracilis</i> na dose de 200 mg/kg. A migração de leucócitos para a cavidade peritoneal induzida pela carragenina foi reduzida com o OE das folhas de <i>Lippia gracilis</i> a 50, 100 e 200 mg/kg. As análises do óleo essencial permitiram a identificação de <i>Lippia gracilis</i> como quimiotipo timol- <i>p</i> -cimeno (32,68% e 17,82%, respectivamente).	O OE das folhas de <i>Lippia gracilis</i> apresenta atividades antinociceptivas e anti-inflamatórias.
Neto <i>et al.</i> , (2010).	The essential oil from <i>Lippia gracilis</i> Schauer, Verbenaceae, in diabetic rats.	Solução a 5% do óleo de <i>L. gracilis</i> foi avaliado <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> contra a cepa testada de <i>Staphylococcus aureus</i> isolada	O grupo testado apresentou atividade antibacteriana moderada, conseguindo reduzir a	O óleo essencial a 5% apresentou ação antibacteriana relevante, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .

		de pacientes diabéticos com úlceras infectadas.	quantidade de UFC/mL.	
Nonato <i>et al.</i> , (2022).	Comparative analysis of chemical profiles and antioxidant activities of essential oils obtained from species of <i>Lippia L.</i> by chemometrics.	A Análise de Componentes Principais (PCA) e a Análise Hierárquica de Cluster (HCA) foram utilizadas para comparar a composição dos óleos essenciais entre as três espécies, <i>L. alba</i> , <i>L. sidoides</i> e <i>L. gracilis</i> , bem como para correlacioná-las com suas atividades antioxidantes pelos métodos de captura de radical livre DPPH; captura de radical livre ABTS <sup>•+</sup> ; ensaio de degradação oxidativa da desoxirribose; atividade quelante de Fe <sup>2+</sup> e teste de poder redutor de Fe <sup>3+</sup> ; método de co-oxidação de β-caroteno/ácido linoleico.	Em concentração de 1000 µg/mL, os óleos essenciais de <i>L. gracilis</i> demonstraram atividade de captura do radical DPPH, com inibição de 60,05%. Quanto à capacidade de captura do radical ABTS, exibiu uma atividade notável, com percentagens de inibição alcançando 99% na concentração de 1000 µg/mL, aproximando-se da obtida pelo ácido ascórbico. O teste de proteção da desoxirribose mostrou que todos foram eficazes, sendo a <i>L. gracilis</i> menos eficaz quando comparada aos outros. No entanto, destacou-se ao apresentar atividades mais intensas do que o ácido ascórbico na porcentagem de quelação de Fe <sup>2+</sup> , especialmente nas concentrações de 250 e 500 µg/mL, além de maior capacidade de neutralizar os radicais de peróxido em todas as concentrações testadas.	O óleos essenciais de <i>L. gracilis</i> que demonstram notável atividade antioxidante, evidenciada pela significativa capacidade de captura de radicais DPPH e ABTS. Além da notável eficácia na quelação de Fe <sup>2+</sup> e na neutralização de radicais de peróxido, em comparação ao ácido ascórbico utilizado como controle positivo.
Nonato <i>et al.</i> , (2023).	Antibacterial Activity and Anxiolytic Effect in Adult Zebrafish of	Análise da atividade antibacteriana e o efeito ansiolítico de óleos essenciais	CIM do OE de 512 µg/mL contra <i>S. aureus</i> , <i>S. mutans</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e de 426,6 µg/mL contra	O extrato etanólico de <i>L. gracilis</i> contra <i>E. coli</i> obteve o valor mais significativo de CIM, 256 µg/mL.

	Genus <i>Lippia</i> L. Species.	e extratos etanólicos de diferentes espécies de <i>Lippia</i> .	<i>E. coli</i> .	
Santos <i>et al.</i> , (2016).	Amebicidal activity of the essential oils of <i>Lippia</i> spp. (Verbenaceae) against <i>Acanthamoeba polyphaga</i> trophozoites.	Para análise da atividade amebicida foram utilizados $8 \times 10^4$ de trofozoítos de <i>A. polyphaga</i> em fase de crescimento logarítmico (48 a 72 h de cultura), sendo distribuídos em placas de cultura de tecidos TPP® de 24 poços contendo 2 mL de meio de cultura PYG por poço. Os parasitas foram então expostos a várias concentrações dos óleos e aos seus compostos principais, logo depois analisada a quantidade de amebas e por conseguinte a atividade amebicida.	Os óleos essenciais de <i>L. gracilis</i> e <i>L. sidoides</i> apresentaram efeitos inibitórios mais fortes, pois ambos os óleos eliminaram 100% dos trofozoítos na concentração de 40 µg/mL. No caso dos óleos essenciais de <i>L. alba</i> e <i>L. pedunculosa</i> foram na concentração 100 µg/mL e 400 µg/mL, respectivamente. Os valores obtidos de IC50 (Concentração Inibitória Média) dos óleos essenciais frente ao crescimento dos trofozoítos de <i>A. polyphaga</i> foram: 10,08 µg/mL para <i>L. gracilis</i> , 18,19 µg/mL para <i>L. sidoides</i> , 31,79 µg/mL para <i>L. alba</i> e 71,47 µg/mL para <i>L. pedunculosa</i> .	As concentrações dos óleos essenciais das espécies analisadas mostraram boa atividade amebicida contra trofozoítos de <i>A. polyphaga</i> .

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

### Atividade Cicatrizante

O estudo conduzido por Bulões *et al.*, (2022), examinou os efeitos do óleo essencial extraído das folhas de *L. gracilis* Schauer no processo de cicatrização de lesões cutâneas em ratos. Notou-se a formação de crostas leves a moderadas, que não cobriam completamente a área das feridas no grupo tratado com uma pomada contendo 10% de óleo essencial (OE). Em contraste, os grupos que receberam solução veículo (GC) e o grupo Sham (sem tratamento) exibiram crostas mais densas e abrangentes. No decorrer do experimento, o grupo OE apresentou um aumento significativo na angiogênese nos dias 4 e 7 após a cirurgia em comparação com os demais grupos. Além disso, foi observado um aumento na densidade de fibras de colágeno nos dias 7 e 14 pós-operatórios, acompanhado por uma melhoria na orientação dessas fibras nos dias 14 e 21 nas feridas cutâneas. Adicionalmente, o

óleo essencial promoveu uma contração mais precoce da ferida em comparação com os grupos GC e Sham a partir do sétimo dia após a operação (Bulões *et al.*, 2022).

### Atividade Antioxidante

Na pesquisa conduzida por Nonato *et al.*, (2022), realizou-se uma comparação entre a composição química e o potencial antioxidante dos óleos essenciais de três espécies pertencentes ao gênero *Lippia L.*, empregando análise quimiométrica. Todos os óleos essenciais examinados nesse estudo demonstraram uma notável capacidade de capturar o radical ABTS, destacando-se a atividade do óleo de *L. gracilis*, que apresentou uma porcentagem de inibição de 99% na concentração de 1000 µg/mL. O teste de redução de Fe<sup>3+</sup> foi empregado para avaliar a capacidade dos compostos de reduzir Fe<sup>3+</sup> para Fe<sup>2+</sup> por meio da doação de átomos de hidrogênio. A análise revelou que o óleo de *L. gracilis* exibiu um poder redutor de Fe<sup>3+</sup> mais elevado do que o controle positivo ácido ascórbico. O teste de co-oxidação avaliou a capacidade dos óleos essenciais de prevenir a peroxidação lipídica, inibindo o ataque aos duplos ligamentos de β-caroteno pelos radicais gerados durante a oxidação do ácido linoleico. Os óleos essenciais demonstraram eficácia na neutralização dos radicais de peróxido, sendo que o óleo de *L. gracilis* exibiu atividades mais pronunciadas do que o ácido ascórbico em todas as concentrações testadas (Nonato *et al.*, 2022).

### Atividade Antimicrobiana

Em estudo sobre a atividade antimicrobiana do óleo essencial (OE) contra *Clostridium botulinum*, Isidoro *et al.*, (2019), identificaram a Concentração mínima esporicida (CME) de 1,5% através de macrodiluição em caldo. Contudo, foi utilizado somente as concentrações 3%, 1,5% e 0,75%, sendo limitante diante da resistência bacteriana, o que urge aplicação de novas técnicas.

Bitu e colaboradores (2012), avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial oriundo de folhas frescas (OEFF) e do oriundo de folhas secas (OEFS). No teste de suscetibilidade em disco ágar, houve atividade contra *S. aureus*, *B. cereus*, *S. flexneri*, *P. aeruginosa*. O OEFF a 5%, apresentou atividade somente contra *S. aureus*, com halo de inibição de 9mm, enquanto que o OEFF a 10% teve ação contra *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. flexneri* e *B. cereus*, com halos de inibição de 12mm para o *S. aureus* e cerca de 11mm para os demais. O OEFS apresentou 12mm de inibição para o *S. flexneri* e *S. aureus*, 11mm para o *P. aeruginosa* e 13mm para o *B. cereus*. Assim, o OEFS se mostrou mais eficaz nesta triagem antimicrobiana, o que os autores relacionaram com a maior composição fitoquímica sesquiterpenóide com oxigênio do OEFS (Bitu *et al.*, 2012). No teste de Microdiluição a Concentração Inibitória Mínima (CIM) apresentou dados significativos para *E. coli* (ATCC 10536), sendo 64 µg/mL para o OEFF e 128 µg/mL para o OEFS. Ademais, contra *E. coli* (Ec 27), foi 128 µg/mL para o OEFF e 256 µg/mL para o OEFS. A CIM para *S. aureus* (ATCC 12692) do OEFF foi 128 µg/mL, enquanto que do OEFS foi 256 µg/mL. Em relação a *P. aeruginosa* e a *S. aureus* (Sa 358), tanto a CIM do OEFF, quanto a do OEFS foram 512 µg/mL. Em síntese, destaca-se a ação inibitória do óleo essencial contra *S. aureus* e *E. coli* (Bitu *et al.*, 2012).

Em estudo realizado por Neto *et al.*, (2010), visando as infecções por *Staphylococcus aureus*, foi verificada a sensibilidade por difusão em disco, determinando o diâmetro de zona de 26mm (OE a 5% v/v) e 25 mm (OE a 5% v/v). Além disso, foi realizado experimento em 28 ratos diabéticos que foram divididos em quatro grupos: 1 (controle negativo-branco); 2 (controle negativo-óleo); 3 (controle

positivo); e 4 (teste), em que foi inoculado 0,05mL de DMSO a 2% (v/v) com 105 UFC/mL de *S. aureus* e, depois de 24 h, foi inoculado 0,05 mL de solução de *Lippia gracilis* (v/v) com DMSO a 2% (v/v). O grupo 4 apresentou atividade antibacteriana moderada, em comparação ao grupo 3, conseguindo reduzir a quantidade de UFC/mL. Diante de tais resultados, o óleo essencial a 5% apresentou ação antibacteriana relevante, *in vitro* e *in vivo*.

Nonato e colaboradores (2023), analisaram a atividade antibacteriana e o efeito ansiolítico de óleos essenciais e extratos etanólicos de diferentes espécies de *Lippia*, incluindo a *L. gracilis*, para isso determinando a CIM do OE de 512 µg/mL contra *S. aureus*, *S. mutans* e *Pseudomonas aeruginosa* e de 426,6 µg/mL contra *E. coli*. Paralelamente, o extrato etanólico de *L. gracilis* contra *E. coli* obteve o valor mais significativo de CIM, 256 µg/mL. O estudo também avaliou a modulação da atividade antibiótica, visando o efeito sinérgico após associação com antibióticos. Assim, os testes realizados com *S. aureus* indicaram que o OE de *L. gracilis* associado à Amicacina, reduziu a CIM a 426,6 µg/mL, enquanto que a associação com a Gentamicina reduziu a CIM a 64 µg/mL. O extrato etanólico associado a aminoglicosídeo reduziu a CIM a 53,3 µg/mL, o que pode ser relacionado à presença de flavonóides capazes de interferir no crescimento bacteriano por diversos mecanismos (Nonato *et al.*, 2023).

### Atividade Antiparasitária

Gomes e colaboradores (2022), avaliaram o efeito *in vitro* dos óleos essenciais das espécies *L. alba* e *L. gracilis* e seus principais componentes contra os vermes esquistossômulos e adultos de *S. mansoni*, empregando camundongos machos para obtenção e manutenção do parasita e análise cromatográfica dos constituintes dos óleos essenciais. A análise identificou no óleo essencial da *L. alba* 34 compostos, dos quais citral representou o composto majoritário e na *L. gracilis* encontrados 32 constituintes entre o mais relevante o carvacrol com 32,29%, sendo esses dois usados para avaliar a atividade antiparasitária contra o *S. mansoni*.

A avaliação da atividade antiparasitária dos óleos essenciais e de seus constituintes citral e carvacrol conduziu a pesquisa na redução da viabilidade pela *L. gracilis* de vermes adultos em 100% após 8h nas concentrações de 50 a 100 µg/mL e seu composto majoritário carvacrol um redução de 100% na viabilidade apenas na concentração de 100 µg/mL após 2h de exposição. Nesse contexto condiz o grande poder do carvacrol sobre os vermes adultos de *S. mansoni*, alterando de forma relevante na morfologia dos vermes adultos, tendo modificações externas e internas que provocam a morte do parasita (Gomes *et al.*, 2022).

Em contrapartida, na pesquisa de Gomes *et al.*, (2022), o óleo essencial de *L. alba* reduziu a viabilidade dos vermes em aproximadamente 60% após 24h de exposição em sua maior concentração, enquanto seu composto majoritário o citral reduziu a viabilidade do parasita em mais de 75% nas concentrações de 50 e 100 µg/mL. O estudo ilustrou a atividade antiparasitária do citral com a determinação da redução da motilidade do parasita e aumento da mortalidade parasitária, apresentando sozinho ser um composto com melhores resultados em comparação ao óleo essencial de *L. alba*.

Ademais, os efeitos produzidos na oviposição *in vitro* de *S. mansoni* foi monitorada por microscopia óptica com o intuito de avaliar a capacidade reprodutiva após exposição aos óleos essenciais. Notou-se a diminuição da viabilidade dos parasitas mesmo em concentrações insuficientes e comparadas com o grupo controle, apresentando fortes alterações na morfologia reprodutiva, aliado à degeneração dos

órgãos e ausência de ovo. Neste estudo, os óleos essenciais *L. alba* e *L. gracilis* e seus compostos majoritários citral e carvacrol, foram capazes de reduzir a oviposição de vermes adultos em aproximadamente 90% nos grupos de teste, admitindo sua atividade antiparasitária contra os ovos de *S. mansoni* (Gomes *et al.*, 2022).

Em outro contexto, a pesquisa de Gomes e colaboradores (2022) conduziu os efeitos dos óleos sobre os esquistossômula *S. mansoni* demonstrando a redução da viabilidade em 56% e 80% após 6h de exposição a concentrações de 50 e 100 µg/mL do óleo essencial de *L. gracilis*. Em contraste, o OE de *L. alba* reduziu a viabilidade do parasita em torno de 16% após 6h de contato em sua concentração de 100µmL. Diante de tais resultados, o estudo decorre como o óleo essencial de *L. gracilis* ser eficaz contra a esquistossomose recém-transformada e vermes adultos, considerado um promissor composto para o tratamento antiparasitário, ao contrário do óleo essencial *L. alba* que se mostrou menos eficaz contra formas imaturas quando comparado aos parasitas adultos.

As atividades amebicida e citotóxica a partir dos óleos essenciais das plantas *Lippia alba*, *Lippia sidoides*, *Lippia gracilis* e *Lippia pedunculosa* contra trofozoítos de *Acanthamoeba polyphaga* foram analisados por Santos e colaboradores (2016), em que verificou-se a inibição do crescimento do microrganismo por meio da da verificação dos valores obtidos de IC<sub>50</sub> (Concentração Inibitória Média). Dessa forma, observou-se a inibição do crescimento dos trofozoítos de *A. polyphaga* com o tratamento dos óleos essenciais de todas as espécies de acordo com a concentração exposta. Os resultados apontado no estudos indicam valores de IC<sub>50</sub>: 10,08 µg/mL para *L. gracilis*, 18,19 µg/mL para *L. sidoides*, 31,79 µg/mL para *L. alba* e 71,47 µg/mL para *L. pedunculosa*. Diante dos resultados expostos, os óleos essenciais de *L. gracilis* e *L. sidoides* apresentaram efeitos inibitórios mais fortes, devido a eliminação de 100% dos trofozoítos na concentração de 40 µg/mL. Em contraste, no óleo de *L. alba* e *L. pedunculosa* o efeito inibitório semelhante foi encontrado somente com a exposição de concentração igual a 100 µg/mL e 400µg/mL, respectivamente.

Ademais, a pesquisa de Santos e colaboradores (2016), identificaram os principais constituintes químicos dos óleos essenciais das quatro plantas analisadas, caracterizando *L. sidoides* e *L. gracilis* com seus compostos majoritários o carvacrol, seguido do p -cimeno e do γ-terpineno. Além disso, Carvona e limoneno são os principais compostos do óleo essencial de *L. alba*, enquanto o óleo essencial de *L. pedunculosa* consiste principalmente de rotundifolona e limoneno. Dessa forma, a atividade amebicida foi correlacionada e analisada com os principais constituintes dessa plantas, sendo o carvacrol presente em *L. gracilis* e *L. sidoides* apresentando um melhor efeito amebicida devido a sua inibição de 100% dos trofozoítos na concentração de 75 µg/mL, diferente dos constituintes que necessitam de uma exposição maior para obter um efeito semelhante, como a rotundifolona presente na *L. pedunculosa* que apresentou uma inibição na concentração de 100 µg/mL.

Na pesquisa conduzida por Gomes *et al.*, (2022), a citotoxicidade de análise observou-se a baixa atividade citotóxica na linhagem celular NCI-H292, com exceção do óleo essencial de *L. alba*, que apresentou alta atividade citotóxica. Dessa forma, com o resultados expostos mostraram uma grande atividade amebicida e antiparasitária, tendo pouco efeito tóxico e considerado potenciais para tratamento, estando relacionada à interação dos componentes ativos com a parede celular do parasita ou com seu mecanismo de penetração nos parasitas através de canais de membrana.

No estudo realizado por Melo *et al.*, (2013), avaliaram a atividade anidematófito contra cepas selvagens e mutantes de *T. rubrum* e a atividade antileishmania *L.*

*chagasi* de três genótipos LGRA-106, LGRA-109 e LGRA-110, por meio da obtenção de teores de óleo essencial 1,63%, 2,1% e 2,4%, respectivamente. Notou-se a presença de 30 compostos presentes nos óleos essenciais das folhas, sendo de maior destaque o Timol no óleo essencial do genótipo LGRA-106, representando mais de 60% de sua composição e o Carvacrol com 50% na composição dos genótipos LGRA-109 e LGRA-110. Ademais, compostos como metil timol,  $\beta$ -cariofileno e p-cimeno também foram representativos, com concentrações superiores a 5,0%. Outros compostos químicos representativos foram o p-cimeno e o  $\gamma$ -terpineno, cujas concentrações foram superiores a 9,0%.

Verificando a atividade dos óleos essenciais o presente estudo demonstrou destaque da eficácia do genótipo LGRA-106 contra o dermatófito *T. rubrum* em comparação com o genótipo LGRA-109, devido a apresentação relevante de uma Concentração Inibitória Mínima (CIM) contra as cepas testadas. Em consonância, a pesquisa de Melo *et al.*, (2013), evidenciaram a atividade antifúngica do composto Timol, com valores de CIM de 23,44  $\mu\text{g/mL}$  para a cepa H6 do tipo selvagem e 11,72  $\mu\text{g/mL}$  para o mutante TruMDR2, além de expressivos valores da Concentração Fungicida Mínima (MFC) e também por ser elucidado como principal constituinte do óleo essencial do genótipo LGRA-106, podendo sugerir que este composto contribui substancialmente para a atividade antifúngica deste óleo.

O estudo indica ainda a sensibilidade maior da cepa mutante com o gene TruMDR2 aos óleos essenciais extraídos dos genótipos LGRA - 106 e LGRA -109 e ao Timol em comparação com a cepa H6 do tipo selvagem. Esse fato se deve a ação do gene TruMDR2 em codificar um transportador de membrana ABC (cassete de ligação de ATP) que está envolvido no efluxo de compostos, um fenômeno relevante para a resistência a múltiplos medicamentos em *T. rubrum*. Dessa forma, no caso do Carvacrol, sugeriu que o transportador TruMDR2 não estava envolvido no transporte deste composto devido à sua baixa sensibilidade, ao contrário do Timol, sugerindo seu envolvimento no transporte e a alta sensibilidade (Melo *et al.*, 2013).

No decorrer do estudo visando verificar a atividade leishmanicida, promastigotas de *L. chagasi* foram incubadas na presença de concentrações crescentes de LGRA-106 e LGRA-110 e a viabilidade celular foi determinada após um período de 72 horas. Nesse viés, os valores de  $\text{IC}_{50}$  obtidos foram 86,32  $\mu\text{g/mL}$  e 77,26  $\mu\text{g/mL}$  para LGRA-106 e LGRA-110, respectivamente, destacando que ambos os óleos essenciais inibiram o crescimento comprovando sua atividade antiparasitária. Além disso, o estudo avaliou os principais compostos do LGRA-106 e LGRA-110, Timol e do Carvacrol no contexto de atividade antileishmania, destacando valores  $\text{IC}_{50}$  de 9,8 $\mu\text{g/mL}$ , 2,3 $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Nesse contexto, demonstrou-se que o óleo essencial de ambos os genótipos de *L. gracilis* afetou de forma efetiva a viabilidade dos promastigotas. Em contrapartida, o  $\text{IC}_{50}$  obtido para o óleo essencial rico em Carvacrol (LGRA-110) foi inferior relação ao  $\text{IC}_{50}$  do óleo essencial rico em Timol (LGRA-106), sugerindo a maior eficiência do óleo essencial rico em Carvacrol contra promastigotas de *L. chagasi* devido ao seu componente em destaque (Melo *et al.*, 2013).

### Atividade Anti-inflamatória e Antinociceptiva

Mendes e seus colaboradores (2010), avaliaram os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios do Óleo Essencial (OE) obtido a partir das folhas de *Lippia gracilis*. Foram realizadas contorções abdominais induzidas por injeção intraperitoneal em camundongos, em que os animais foram pré-tratados com OE cerca de 1 hora antes da estimulação analgésica. Dessa forma, observou-se uma inibição 17,4 , 31,4 e

42,8% nas contorções induzidas por ácido acético nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg, respectivamente. Além disso, utilizou-se o modelo de edema de pata induzido por carragenina em ratos, no qual foi visto que o tratamento oral do OE 1 hora antes na dose de 200 mg/kg reduziu a formação do edema e inibiu a migração leucocitária induzida pela carragenina para a cavidade peritoneal.

O efeito antinociceptivo da *L. gracilis* também foi analisado por Guimarães *et al.*, (2012), por meio do seu extrato etanólico (ELg). Foi observado a redução dos movimentos de contorção induzidos por injeção intraperitoneal (ip) de ácido acético após o pré-tratamento com ELg 1 hora antes da administração do agente nociceptivo, com um efeito mais significativo na dose de 200 mg/kg. Ademais, ELg na dosagem de 400 mg/kg foi capaz de inibir a migração de leucócitos induzida pela carragenina para a cavidade peritoneal, além de ser capaz de bloquear a fase neurogênica e a fase inflamatória no teste da formalina, o que mostra sua capacidade anti-inflamatória. No teste da placa quente, notou-se que o ELg não promoveu um atraso prolongado no tempo de resposta nos ratos quando submetidos ao estímulo nociceptivo.

As atividades anti-inflamatória e antinociceptiva a partir do Óleo Essencial (OE) da *L. gracilis* foram caracterizadas por Guilhon *et al.*, (2011), em que observou-se a inibição de contorções induzidas por ácido acético, a partir do pré-tratamento oral com doses de 10, 30 e 100 mg/kg do OE de *Lippia gracilis*. Ademais, foi avaliado o envolvimento dos sistemas opioide, colinérgico e óxido nítrico (NO), em que verificou-se que 1 mg/kg da atropina, antagonista colinérgico, reduziu significativamente a atividade antinociceptiva do OE e 3 mg/kg do l-NAME, inibidor da óxido nítrico sintase, foi capaz de reduzir a anti-hiperalgesia induzida por *Lippia gracilis*. Para verificar a atividade anti-inflamatória da *L. gracilis*, utilizou-se o modelo de bolsa de ar subcutâneo, em que notou-se que o pré-tratamento com OE nas doses de 10, 30 ou 100 mg/kg do OE reduziu significativamente o volume de exsudados recuperados, inibiu o número de leucócitos e aumentou os níveis de proteína e das citocinas IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , além de aumentar os níveis de óxido nítrico (NO) e PGE2.

A partir dos resultados obtidos nos estudos, acredita-se que a resposta anti-inflamatória obtida com o uso da *L. gracilis* deva-se a interrupção da formação de mediadores ou a inibição da função do receptor. Ademais, foi visto que o mecanismo de ação da espécie pode estar envolvido com a via do NO, visto que ele é um importante mediador na atividade antinociceptiva (Guilhon *et al.*, 2011).

### Atividade Citotóxica

Ferraz e colaboradores (2013), analisaram a citotoxicidade do óleo essencial de *L. gracilis*, o qual foi obtido por hidrodestilação com uso do aparelho de tipo Clevenger, sendo submetido a tal procedimento por 2h. O OE foi armazenado a temperatura de - 4°C em vidro âmbar, até o momento da análise. No atual estudo notou-se a presença de 35 compostos presentes no Óleo essencial das folhas, sendo de maior destaque os monoterpenos. Nesse sentido o OE apresentou valor de IC<sub>50</sub> de 4,93  $\mu$ g/mL para linhagem HepG2 e 22,92  $\mu$ g/mL para linhagem K562, sendo que o mirceno, um de seus constituintes químicos, é o composto de maior toxicidade, segundo o estudo. Desse modo, ressalta-se que o OE é considerado um potente agente citotóxico, embora seus compostos timol, p -cimeno,  $\gamma$ -terpineno e mirceno, sejam considerados fracos agentes citotóxico. O estudo sugere, ainda, que a citotoxicidade pode ser devido à junção dos constituintes primários e secundários (Ferraz *et al.*, 2013).

Visando verificar a possibilidade de ação citotóxica, foram realizados experimentos *in vitro* para esse fim, primeiro 2 mL de solução de células HepG2 foram semeadas em placas de 24 poços e incubados *overnight*, em seguida as células foram tratadas com EO, na concentração final de 2,5 e 5,0 µg/mL. Nesse sentido, a proliferação celular foi verificada mediante teste de exclusão do corante azul Trypan, sendo as células contadas na câmara de Neubauer. Ademais, as alterações morfológicas foram observadas por meio de microscopia óptica sendo realizado teste de fluorescência e coloração por hematoxilina-eosina. Nesse viés, foram identificadas alterações morfológicas características de apoptose na presença de 5 µg/ml. Após 24 de exposição, evidenciou-se o aumento no número de células apoptóticas. Além disso, observou-se uma significativa ativação das caspase-3 em fragmentos de lise de células HepG2 tratadas com OE (Ferraz *et al.*, 2013).

O efeito antitumoral *in vivo* foi verificado por mediante implantação de células tumorais de ascite sarcoma 180, sendo aplicado OE diluído em DMSO em dois dos quatro grupo de camundongos, no qual variava a concentração, assim, o grupo 3 possui concentração de 40 mg/kg/dia e grupo 4 concentração de 80 mg/kg/dia, ambos com n=8 e tratamento por meio de injeção intraperitoneal, com uma aplicação durante 7 dias. Em tal experimento, houve significativa inibição tumoral (Guimarães *et al.*, 2012).

Outro estudo com mesmo eixo temático utilizou folhas de *L. gracilis* para extração do óleo essencial, também por hidrodestilação. Para o estudo de Melo e colaboradores (2014), foram utilizados três quimiotipos LGRA-106, LGRA-109 e LGRA-201. Entre os quimiotipos analisados, a LGRA - 201 obteve maior teor de óleo essencial.

Foi realizada a análise química dos compostos mediante cromatografia gasosa com espectrômetro de massas. O quimiotipo LGRA-106 teve como composto predominante Timol, seguido de g-terpineno, p-cimeno, metil timol e β-cariofileno. Já o quimiotipo LGRA-109, carvacrol, p-cimeno, γ-terpineno, β-cariofileno e metil timol. LGRA-201: carvacrol, γ-terpineno, pcimeno, β-cariofileno e timol. Desse modo, notou-se uma variação de composição dos óleos essenciais nos diferentes quimiotipos. Para o experimento *in vitro* foi utilizado 3T3 (embrionário de camundongo normal), MRC5 (fibroblasto humano normal), HeLa (carcinoma de útero cervical humano) e MCF-7 (câncer de mama), incubadas a 37°C, com atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> durante 24 a 72h. Entre os OE testados, o óleo de LGRA-106 obteve atividade contra linhagem de melanoma murino com CL<sub>50</sub> 15,62 µg/mL. Ademais, seu OE teve maior efeito citotóxico na concentração de 31,25 µg/mL e o timol, na concentração de 15,62 µg/mL, para linhagem de 3T3 e MRC5 (Melo *et al.*, 2014).

O Carvacrol apresentou CL<sub>50</sub> de 31,25 µg/mL contra câncer de mama, além disso a CL<sub>50</sub> para células MCF-7 foi metade do que a utilizada para células 3T3 e MRC5. Ademais, os resultados evidenciaram que o carvacrol é 4 vezes menos tóxico que o timol para as linhagens de células normais. O estudo indica, ainda, que a atividade citotóxica do OE de LGRA-106 pode ser consequência da concentração de timol. Somado a isso, este estudo demonstrou que α-humuleno e isocariofileno foram capazes de inibir a proliferação de células MCF-7 e tiveram sua atividade aumentada quando combinado com β-cariofileno (Melo *et al.*, 2014).

#### 4. Considerações Finais

Esta variedade específica de *Lippia* ganhou popularidade por sua eficácia relatada no tratamento de diversas doenças de pele, queimaduras, feridas, úlceras, gripe, tosse, sinusite, bronquite, congestão nasal, dores de cabeça e icterícia. As folhas desta planta são normalmente preparadas por infusão ou decocção e consumidas na forma de chás. Além disso, também podem ser embebidos em álcool para uso tópico.

Desta forma, para melhor compreender os atributos farmacológicos desta planta, extensas pesquisas foram realizadas. O foco principal destes estudos tem sido examinar os efeitos terapêuticos do óleo essencial da planta, particularmente quando extraído das suas folhas.

#### Referências

- BITU, V.C.N. *et al.* Effect of collection time on composition of essential oil of *Lippia gracilis* Schauer (Verbenaceae) growing in Northeast Brazil. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 18, n. 3, p. 647-653, 2015.
- BITU, V. *et al.* Phytochemical screening and antimicrobial activity phytochemical of essential oil from *Lippia gracilis*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, p. 69-75, 2012.
- BULHÕES, A.A.V.C. *et al.* Effects of the healing activity of rosemary-of-Chapada (*Lippia gracilis* Schauer) on cutaneous lesions in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 37, 2022.
- CAVALCANTI, J.T. F. *et al.* A utilização e importância da fitoterapia como política pública de saúde. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 3, p. 17-17, 2021.
- COSTA, P. S. *et al.* Atividade antimicrobiana e potencial terapêutico do gênero *Lippia sensu lato* (Verbenaceae). **Hoehnea**, v. 44, p. 158-171, 2017.
- FERRAZ, R.P.C. *et al.* Cytotoxic effect of leaf essential oil of *Lippia gracilis* Schauer (Verbenaceae). **Phytomedicine**, v. 20, n. 7, p. 615-621, 2013.
- FRANCO, C. S. *et al.* Composition and antioxidant and antifungal activities of the essential oil from *Lippia gracilis* Schauer. **African Journal of Biotechnology**, v. 13, n. 30, 2014.
- GOMES, D.S. *et al.* *Lippia alba* and *Lippia gracilis* essential oils affect the viability and oviposition of *Schistosoma mansoni*. **Acta Tropica**, v. 231, p. 106434, 2022.
- GOMES, S. V. F.; NOGUEIRA, P. C. L.; MORAES, V. R. S. Aspectos químicos e biológicos do gênero *Lippia* enfatizando *Lippia gracilis* Schauer. **Eclética Química**, v. 36, p. 64-77, 2011.
- GUILHON, C.C. *et al.* Characterisation of the anti-inflammatory and antinociceptive activities and the mechanism of the action of *Lippia gracilis* essential oil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 135, n. 2, p. 406-413, 2011.
- GUIMARAES, A.G. *et al.* Phytochemical characterization and antinociceptive effect of *Lippia gracilis* Schauer. **Journal of natural medicines**, v. 66, p. 428-434, 2012.

ISIDORO, S.R. *et al.* Óleo essencial de *Lippia gracilis*: atividade antioxidante e antimicrobiana contra *Clostridium botulinum*. **Hig. aliment**, p. 2539-2543, 2019.

MELO, J.O. *et al.* Antidermatophytic and antileishmanial activities of essential oils from *Lippia gracilis* Schauer genotypes. **Acta tropica**, v. 128, n. 1, p. 110-115, 2013.

MELO, J.O. *et al.* Content and chemical composition of the essential oil of *Lippia gracilis* Schauer accessions in different drying times. **Bioscience Journal**, v. 35, n. 6, p. 1821-1828, 2019.

MELO, J.O. *et al.* Cytotoxic effects of essential oils from three *Lippia gracilis* Schauer genotypes on HeLa, B16, and MCF-7 cells and normal human fibroblasts. **Genetics and Molecular Research**, 13 (2): 2691-2697, 2014.

MENDES, K.S; SILVEIRA, R.C.C.P; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

MENDES, S. S. *et al.* Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 129, n. 3, p. 391-397, 2010.

NETO, R.M. *et al.* The essential oil from *Lippia gracilis* Schauer, Verbenaceae, in diabetic rats. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 20, n. 2, p. 261-266, 2010.

NEVES, I.A. *et al.* Chemical composition of the leaf oils of *Lippia gracilis* Schauer from two localities of Pernambuco. **Journal of Essential Oil Research**, v. 20, n. 2, p. 157-160, 2008.

NONATO, C.F.A. *et al.* Antibacterial Activity and Anxiolytic Effect in Adult Zebrafish of Genus *Lippia* L. Species. **Plants**, v. 12, n. 8, p. 1675, 2023.

NONATO, C.F.A. *et al.* Comparative analysis of chemical profiles and antioxidant activities of essential oils obtained from species of *Lippia* L. by chemometrics. **Food Chemistry**, v. 384, p. 132614, 2022.

OLIVEIRA, T. N. S. *et al.* Antifungal and antibiofilm activities of the essential oil of leaves from *Lippia gracilis* Schauer against phytopathogenic fungi. **Journal of Applied Microbiology**, v. 130, n. 4, p. 1117-1129, 2021.

PENHA, T. *et al.* Effects of acaricidal essential oils from *Lippia sidoides* and *Lippia gracilis* and their main components on vitellogenesis in *Rhipicephalus microplus* (Canestrini, 1888) (Acari: Ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v. 299, p. 109584, nov. 2021.

RAGAGNIN, R.C.G. *et al.* Effect of salt stress on the growth of *Lippia gracilis* Schauer and on the quality of its essential oil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 28, p. 346-351, 2014.



SANTOS, I.G.A. *et al.* Amebicidal activity of the essential oils of *Lippia* spp.(Verbenaceae) against *Acanthamoeba polyphaga* trophozoites. **Parasitology research**, v. 115, p. 535-540, 2016.