

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E
TECNOLOGIA DO SERTÃO PERNAMBUCANO
CAMPUS PETROLINA ZONA RURAL**

CURSO DE BACHARELADO EM AGRONOMIA

**AGENTES ANTIBACTERIANOS DA CAATINGA: UM ESTUDO
FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana*.**

YURI KELVIN SILVA CAMACHO TAVARES

**PETROLINA, PE
2021**

YURI KELVIN SILVA CAMACHO TAVARES

**AGENTES ANTIBACTERIANOS DA CAATINGA: UM ESTUDO
FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana*.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao IF
SERTÃO-PE *Campus* Petrolina Zona Rural, exigido
para a obtenção de título de Engenheiro Agrônomo.

**PETROLINA, PE
2021**

T231

Tavares, Yuri Kelvin Silva Camacho.

Agentes bacterianos da caatinga: um estudo fitoquímico e biológico de *Lippia grata* e *Lantana cf. pohlana* / Yuri Kelvin Silva Camacho Tavares. - 2021.

71 f.: il.; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Agronomia)-Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sertão Pernambucano, Petrolina, 2021.

Bibliografia: f. 56-71.

1. Plantas medicinais. 2. Caatinga. 3. Produtos naturais. I. Título.

CDD 633.88



SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA
DO SERTÃO PERNAMBUCANO

FOLHA DE APROVAÇÃO

YURI KELVIN SILVA CAMACHO TAVARES

**AGENTES ANTIBACTERIANOS DA CAATINGA: UM ESTUDO
FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE *Lippia grata* E *Lantana cf.
pohliana*.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Engenheiro Agrônomo, pelo Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia Sertão Pernambucano, Campus Petrolina Zona Rural.

Aprovada em: 04 de novembro de 2021

Banca Examinadora

VITOR PRATES
LORENZO:05261851475

Assinado digitalmente por VITOR PRATES LORENZO:05261851475
DN: C=BR, O=ICP-Brasil, OU=Secretaria da Receita Federal do Brasil - RFB, OU=RFB e-CPF
AS, OU=(EM BRANCO), OU=10680051000165, CN=VITOR PRATES LORENZO:05261851475
Razão: Eu sou o autor deste documento
Localização: sua localização de assinatura aqui
Data: 2021.11.30 10:01:23-03'00'
Foxit PDF Reader Versão: 11.0.1

Orientador – Prof^ª. Dr^º. Vitor Prates Lorenzo – IF Sertão PE, Campus Petrolina
Zona Rural.

2^a Examinadora – Prof^ª Dr^ª Ana Paula de Oliveira – IF Sertão PE, Campus Santa
Maria da Boa Vista.



Documento assinado digitalmente
CAMILA DE SOUZA ARAUJO
Data: 30/11/2021 12:54:11-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

3^a Examinadora – Prof^ª Dr^ª Camilla de Souza Araujo – Universidade Federal do
Vale do São Francisco (UNIVASF).

RESUMO

As plantas medicinais vêm sendo usadas pelos seres humanos como os principais agentes curativos desde a medicina antiga, e esse uso reflete até os dias de hoje. O Brasil é considerado um país rico em biodiversidade, tanto no âmbito da flora, como da fauna. A Caatinga é um local altamente propício para estudos químicos e farmacológicos das espécies vegetais. Entretanto, estudos voltados para as espécies do bioma são muito limitados a citar, *Lippia grata* Schauer um arbusto, que pode medir entre 1-3 m de altura cuja distribuição é dada em todo nordeste brasileiro, e *Lantana pohliana* é um arbusto que pode atingir entre 1-3 metros e no Nordeste está distribuída nos estados de Pernambuco, Paraíba, Sergipe e Bahia. Assim, objetivou-se com este trabalho realizar um estudo fitoquímico do extrato etanólico bruto das espécies *Lippia grata* Schauer. e *Lantana cf. pohliana* Schauer e suas atividades biológicas. Para tanto, as espécies foram coletadas no IFSertaoPE, campus Zona Rural, secas, pulverizadas e os extratos etanólicos brutos obtidos por sonificação seguido de destilação em evaporador rotativo. Posteriormente, cada extrato foi submetido à triagem fitoquímica, ensaios *in vitro* de atividade antioxidante (DPPH e β -caroteno), fenóis totais, flavonoides totais, toxicidade preliminar frente à *Artemia salina*, fingerprint por CLAE-DAD bem como ensaios de atividade antibacteriana frente à cepas de *Staphylococcus aureus* e *Aeromonas hydrophila*. As principais classes identificadas pela triagem fitoquímica em ambas espécies foram triterpenos e esteroides. *Lippia grata* apresentou teores consideráveis de fenóis e flavonoides totais, moderada atividade antioxidante, e alta atividade antibacteriana frente aos patógenos testados. O método cromatográfico utilizado possibilitou a identificação do flavonóide naringenina na espécie *L. grata*. Conclui-se que *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana* são espécies promissoras e de elevado potencial antibacteriano, entretanto sugere-se que estudos mais aprofundados sejam realizados.

Palavras-chave: química de produtos naturais; atividade biológica de produtos naturais; *Staphylococcus aureus*; *Aeromonas hydrophila*

DEDICATÓRIA

A todos aqueles que em um mundo de negacionismo, acreditam na ciência.

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas foram essenciais durante minha graduação para que eu chegasse ao momento vivencio hoje, pessoas que me fizeram enxergar o valor do meu trabalho, e me ajudaram para que eu conseguisse concluí-lo com êxito.

Gostaria de agradecer em primeiro lugar, minha família, em especial meus pais Edinalva Maria da Silva e Ednei Watson Camacho Tavares, minhas irmãs Yasmim Tavares e Lara Tavares e meu tio Emerson Tadeu. Pessoas que foram extremamente cruciais para meu empenho tanto em âmbito profissional, quanto pessoal. Deixo aqui meu obrigado.

Ao IF Sertão *Campus* Petrolina Zona Rural, em especial todos os mestres e doutores que empenharam um papel fundamental na minha formação acadêmica, agradeço por todo o tempo dedicado na condução das mais diversas disciplinas, vocês merecem todo reconhecimento e valorização.

À toda equipe do Horto Medicinal Orgânico, em especial aos professores MsC. Adelmo Santana, Dr. Vitor Lorenzo e minha *forever* orientadora Dra. Flávia Cartaxo. Sou eternamente grato por todos os conselhos, puxões de orelha e incentivo que me deram, agradeço por acreditarem em mim e no meu potencial, e por ter confiado a mim, projetos, pesquisas, que muitas das vezes eu não acreditava que conseguisse conduzir, lembrarei de cada um, em sua singularidade, sempre.

Aos meus irmãos de graduação, e agora de vida, em especial Brena Suellen, Bárbara Luana e Gabriel Anastácio, vocês foram muito importantes. Agradeço por nunca terem descreditado do meu potencial, por toda ajuda, mensagem de apoio, conselho, risadas, etc. Amo vocês. Também aos meus amigos, Larissa Nonato, Amanda Ramos, Ana Paula Ribeiro, Danyela Coelho, Eloisa Emanuelle, Valmir Nogueira, Jéssika Vanessa, Jonas Natalino, Sabrina Késsia, Rhanna Pitta, Ingrid Cavalcante, Teonis Batista, Wallas Araújo, Victor Borges, Max Souza, Vinicius Rodrigues e Luan Caio. Meu muitíssimo obrigado.

À toda equipe do Núcleo de Estudos e Pesquisas de Plantas Medicinais, em especial ao Dr. Jackson Guedes, por todo ensinamento científico, confiança e respeito, o senhor é um exemplo no que faz, e convivendo com o mesmo, entendo o porquê. Não poderia esquecer minhas parceiras de laboratório, que em tão pouco espaço de tempo se tornaram muito especiais, minhas farmacêuticas preferidas, Juliane Santos e Cristiane Cerqueira, vocês são exemplos de profissionais e de

mulheres na ciência, obrigado pelas conversas tão enriquecedoras e por terem me acolhido tão bem dentro do laboratório, deixo aqui meu agradecimento.

À minha coorientadora incrível Dra. Ana Paula de Oliveira, a senhora é um exemplo de ética profissional, e fico muito grato por ter aceito esse desafio de me orientar durante a elaboração dessa monografia, agradeço muito por todas mensagens de conforto quando algum imprevisto acontecia, e acreditem, foram muitos, pelo apoio em minhas ideias, muitas das vezes mirabolantes. Lembrarei da senhora sempre como o exemplo de profissional e pessoa que és.

Muitas pessoas falam que os avós são anjos enviados para nos guiar neste mundo, e eu acredito muito nisso, então não poderia deixar de dedicar este parágrafo exclusivo para falar sobre eles. Gostaria de agradecer a minha avó Fátima Camacho, que até hoje, exerce papel de segunda mãe, por sempre ter me ensinado o valor dos estudos e respeito às pessoas, a senhora foi muitas vezes o motivo pelo qual eu lutei e luto até hoje, te amo além desta vida. Também aos meus avós (*In memoriam*), Maria de Fátima Camacho Lucas, Maria Julia dos Santos e José Amorim Tavares, tenho certeza que estariam muito orgulhosos neste momento, e lembrarei de cada um até meu último suspiro.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“First, we need to understand the workings of nature and then think about how to use it.”

(Otto Gottlileb)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01: Exemplar de <i>Lippia grata</i> Schauer coletado no <i>Campus</i> Petrolina Zona Rural do IF Sertão.....	14
Figura 02: <i>Lippia grata</i> Schauer: A. Aspectos gerais da planta; B. Detalhes da inflorescência; C. Brácteas apicais da inflorescência fundidas; D. Face adaxial da folha; E. Face abaxial da folha; F. Pubescência da face adaxial da folha; G. Distribuição geográfica da espécie.....	15
Figura 03: Aspectos florais e dos frutos de <i>Lantana cf. pohliana</i> Schauer coletada no <i>Campus</i> Petrolina Zona Rural do IF Sertão.....	17
Figura 04: Classes representativas dos antibióticos da era moderna.....	19
Figura 05: Pontos de coleta das espécies no IF Sertão <i>Campus</i> Petrolina Zona Rural.....	22
Figura 06: Processos de extração por sonificação e filtração da solução extrativa etanólica.....	23
Figura 07: Cuba de vidro utilizada para a eclosão dos ovos de <i>Artemia salina</i>	31
Figura 08: Esquema de microdiluição seriada para determinação de CIM e CBM.....	35
Figura 09: Mudança de coloração de violeta para amarelo devido a formação de hidrazina.....	38
Figura 10: Estrutura química do β -caroteno, evidenciando suas inúmeras ligações duplas.....	38
Figura 11: Ensaio da atividade antioxidante pelo método do β -caroteno.....	39
Figura 12: Reação do ácido gálico com molibdênio.....	41
Figura 13: Alteração da coloração da solução devido a formação do complexo molibdênio-tungstênio azul.....	42
Figura 14: Formação do complexo gerado entre o cloreto de alumínio e quercetina.....	42
Figura 15: Cromatograma obtido por meio de CLAE-DAD da espécie <i>Lippia grata</i> no comprimento de onda de 270nm.....	45
Figura 16: Sobreposição dos cromatogramas de <i>Lippia grata</i> e Naringenina no comprimento de onda de 270nm.....	46
Figura 17: Espectro de UV do pico 3 de <i>Lippia grata</i> no comprimento de onda de 270nm.....	47
Figura 18: Espectro de UV da Naringenina a 270nm.....	47
Figura 19: Estrutura química da Naringenina.....	48
Figura 20: Cromatograma do extrato etanólico bruto de <i>Lantana cf. pohliana</i> em 320nm, obtido por CLAE-DAD.....	49
Figura 21: Espectros de UV dos picos majoritários encontrados no extrato etanólico bruto de <i>Lantana cf. pohliana</i> no comprimento de onda de 320nm.....	50

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 PLANTAS MEDICINAIS.....	12
2.2 POTENCIAL TERAPEUTICO DA CAATINGA.....	12
2.3 <i>Lippia grata</i> Schauer.....	14
2.4 <i>Lantana pohliana</i> Schauer.....	17
2.5 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PRODUTOS NATURAIS.....	18
3. OBJETIVOS.....	21
3.1 OBJETIVO GERAL.....	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4. METODOLOGIA.....	22
4.1 COLETA E PREPARO DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO.....	22
4.2 ESTUDO FITOQUÍMICO.....	23
4.2.1 TRIAGEM FITOQUÍMICA.....	24
4.2.2 ENSAIO DE QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS TOTAIS.....	28
4.2.3 ENSAIO DE QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONOIDES TOTAIS (QUERCETINA).....	29
4.2.4 ANÁLISE POR CLAE-DAD.....	29
4.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA <i>IN VITRO</i>	31
4.3.1 TOXICIDADE PRELIMNIAR FRENTE A <i>Artemia salina</i>	31
4.3.2 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PELO MÉTODO DO SEQUESTRO DO RADICAL LIVRE DPPH.....	32
4.3.3 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE: INIBIÇÃO DA AUTOXIDAÇÃO DO β -CAROTENO.....	32
4.3.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA FRENTE À <i>Aeromonas hydrophila</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	33
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
5.1 TRIAGEM FITOQUÍMICA.....	35
5.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PELOS MÉTODOS DO SEQUESTRO DO RADICAL LIVRE DPPH E INIBIÇÃO DA AUTOXIDAÇÃO DO β -CAROTENO.....	38
5.3 ENSAIO DE QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS E FLAVONOIDES TOTAIS.....	41
5.4 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA POR CLAE-DAD.....	44
5.5 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE PRELIMINAR FRENTE A <i>Artemia salina</i>	51
5.6 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA FRENTE <i>Aeromonas hydrophila</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	52
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

1 INTRODUÇÃO

Apesar da medicina moderna está cosmopolitamente distribuída, o uso da medicina tradicional ainda é explorado em muitas partes do mundo, a Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 80% da população de países em desenvolvimento, dependem ainda da medicina tradicional, sendo que desse total 85% recorrem as plantas ou preparações delas para o cuidado básico de saúde (BRASIL, 2016).

Cada vez mais as pessoas vêm recorrendo a tratamentos alternativos de doenças, e isso se tornou ainda mais pertinente após a implementação da fitoterapia e plantas medicinais na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) do SUS (MELRO *et al.*, 2020).

Entende-se por planta medicinal, qualquer vegetal, seja ele cultivado ou não, que possua em sua composição química, moléculas com atividade terapêutica, sendo essas moléculas utilizadas na fabricação de fármacos semissintéticos, uso *in natura*, ou ser utilizadas como modelos para síntese de moléculas farmacologicamente ativas (BRASIL, 2016).

As plantas produzem inúmeras substâncias químicas que caracterizam seu fitocomplexo, estando presente nele inúmeras moléculas que serão responsáveis pelo efeito farmacológico desejado, entretanto, estarão presentes outras moléculas que poderão desencadear efeitos toxicológicos no organismo (SOUZA & RODRIGUES, 2016).

O conhecimento sobre a composição química de plantas de uso tradicional é de extrema importância, LEE *et al.*, (2019), apontam que apesar de ser datado o uso tradicional das plantas medicinais mundialmente, sendo muitas dessas informações compartilhadas a gerações, é necessário que a população tenha informações e orientações suficientes sobre sua administração, pois algumas plantas possuem alto potencial tóxico, e seu uso errôneo pode desencadear uma série de complicações no organismo, podendo causar até óbito.

JAMSHIDI-KIA *et al.*, (2018), relatam que devido o constante aumento da demanda e aceitação das plantas medicinais, é importante que a divulgação sobre o conhecimento nessa área seja difundida em todas as camadas da sociedade, garantindo o uso seguro das mesmas.

O Brasil é um país rico em biodiversidade, pelo qual estima-se que cerca de 20% da biodiversidade mundial esteja em terras brasileiras (SIMÕES *et al.*, 2003)

A família Verbenaceae no Brasil, compreende cerca de 16 gêneros e 286 espécies, sendo 187 endêmicas do Brasil, e se encontram distribuídas em todo território natural (SALIMENA *et al.*, 2015).

No Brasil, o gênero mais representativo é *Lippia* L., com 82 espécies, sendo 61 endêmicas. O gênero *Lantana* L. está representado por 21 espécies, sendo 21 endêmicas (Salimena & Múlgura, 2014; SILVA, 2015).

O potencial farmacológico de espécies da família Verbenaceae é explorado mundialmente, sua atividade antimicrobiana e potencial terapêutico é comprovado por diversos especialistas, COSTA *et al.*, (2017) mencionam que seu alto poder biológico é dado através de seus diversos compostos químicos como carvacrol, timol, citral, sesquiterpenóides e terpenóides. Além disso, afirmam que o isolamento de novos princípios ativos a partir de espécies da família é de grande importância científica, para a validação dos seus usos populares e desenvolvimento de fitofármacos e fitoterápicos.

Dentre a lista de 84 espécies de plantas medicinais da coleção do professor Francisco José de Abreu Matos, a *Lippia grata* ocupa a 44ª posição, sendo seu uso muitas vezes realizado como antimicrobiano (MAGALHÃES, 2019).

Apesar do uso recorrente e do potencial farmacológico de espécies de *Lippia*, em âmbito nacional, foi encontrada uma única patente depositada no INIPI pela qual a espécie *Lippia grata* está incluída, com IPC A61K 36/85. Apenas 614 relatos foram encontrados na base de dados do US National Library of Medicine do National Institutes of Health, e isso é mais escasso quando se trata de espécies nativas conhecidas popularmente como Alecrim-Pimenta, como é o caso de *Lippia sidoides*, *Lippia organoides* e *Lippia grata*. Sendo a quantidade de relatos encontrados: 82, 40 e 4 para as espécies, respectivamente.

Espécies do gênero *Lantana* também são estudadas por seu grande potencial farmacológico, Patil *et al.* (2017), realizaram estudos onde comprovaram a atividade antioxidante, citotóxica e antibacteriana de extratos de folhas de *Lantana camara* L.

Triterpenóides obtidos de *Lantana camara* demonstraram alto potencial anti-inflamatório em ensaios *in vivo* e *in vitro* (WU *et al.*, 2020).

Além disso, outras espécies do gênero, como *Lantana fucata*, encontrada amplamente na região nordeste, é usada de forma tradicional para o tratamento de

inflamação de garganta, tosse, gripe, bronquite e asma (AZEVEDO & SILVA, 2006; GUARIM NETO & MORAES, 2003; SILVA, 2012; SOUZA & FELFILI, 2006).

Tendo em vista a escassez de estudos, os potenciais biológicos e farmacológicos das espécies pertencentes aos gêneros *Lippia* e *Lantana*, o presente trabalho possui como objetivos avaliar a atividade biológica *in vitro* e o estudo fitoquímico dos extratos das espécies *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana*.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PLANTAS MEDICINAIS

Recorrer às plantas medicinais para o tratamento de doenças é uma prática observada desde a antiguidade nas mais diversas culturas, e ainda é praticada e perpetuada na sociedade atual, principalmente em países em subdesenvolvimento (MATTOS *et al.*, 2018).

O uso de plantas medicinais no Brasil é proveniente da miscigenação cultural, tanto de africanos, europeus e indígenas, sendo assim, o brasileiro utiliza-se desse conhecimento empírico passado entre gerações. (MARTELLI & CARVALHO *et al.*, 2019; MELRO, 2019).

A partir da Declaração de Alma-Ata, publicada em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) realizou reuniões e destacou a importância e necessidade da valorização da utilização de plantas medicinais para fins terapêuticos. Em âmbito nacional, é notório o interesse popular e institucional pela utilização de fitoterápicos e plantas medicinais (ANVISA, 2021).

SILVA & SILVANA (2018) e MENEZES FILHO & CASTRO (2019) justificam essa alta aceitação das plantas medicinais pela população devido ao fácil acesso e baixo custo de tratamento, além disso, muitas pessoas partem da premissa de que os produtos naturais são menos nocivos à saúde quando comparados aos medicamentos sintéticos.

Entretanto, os riscos relacionados à toxicidade pelo uso de plantas medicinais são tão usuais quanto imaginamos, CAMPOS *et al.* (2016) mencionam que o uso tradicional, ou popular, das plantas não garante sua efetividade ou segurança, pois dependendo da quantidade, modo de preparo, bem como parte da planta utilizada, pode apresentar riscos toxicológicos.

2.2 POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CAATINGA

O Brasil é considerado um dos países mais ricos em biodiversidade no mundo, onde acredita-se que cerca de 20% do número total de espécies vegetais encontradas no mundo estão em terras brasileiras. Dentre as 550.000 espécies estimadas, apenas 55.000 estão catalogadas, sendo que não há registro de atividade terapêutica para boa parte destas espécies (SIMÕES *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2009; CARTAXO *et al.*, 2010).

E dentre os biomas brasileiros que apresentam maior taxa de biodiversidade e endemismo, destaca-se a Caatinga.

A Caatinga é um bioma exclusivamente brasileiro, representando cerca de 13% do território nacional, ocupando uma área de cerca de 912.000 km², sendo descrita por uma vegetação arbustivo-arbórea, com folhas caducas no verão, com clima semiárido-quente, denominando assim, o semiárido nordestino. Tais mecanismos possibilitam que as espécies que estão inseridas neste bioma sobrevivam as condições de semiaridez durante boa parte do ano. O bioma é riquíssimo em diversidade de espécies vegetais e possui elevada incidência de endemismo, como mostra o levantamento florístico realizado, onde das 4.322 espécies encontradas na Caatinga, 744 são endêmicas da mesma (SILVA, 2020).

Estes fatores, tornam a Caatinga um local altamente propício para estudos químicos e farmacológicos das espécies vegetais. Entretanto, estudos voltados para as espécies do bioma são muito limitados, principalmente aqueles que abordam o seu potencial no fornecimento de compostos bioativos. (FERNANDES *et al.* 2018)

Pesquisadores estimam que apenas 8% da composição vegetal da Caatinga possui seus compostos bioativos caracterizados, sendo apenas 1.100 espécies avaliadas em relação aos seus potenciais medicinais (BRITO *et al.*, 2015).

Isso é ainda mais escasso quando se trata de espécies da família Verbenaceae, BARROS *et al.* (2021) realizaram o levantamento da frequência de famílias botânicas encontradas em artigos com espécies da caatinga, e mostrou que dentre as famílias listadas, a Verbenaceae era a que possuía menor frequência, apesar de demonstrar alto potencial antiparasitário e antibacteriano. Como mostra os trabalhos realizados por SOUZA *et al.* (2011) e FENALTI *et al.* (2016) onde confirmaram o potencial antiparasitário de *Lippia sidoides* frente *Haemonchus*, *Trichostrongylus* e *Oesophagostomu*.

Portanto, a valorização e realização de estudos voltados para espécies da Caatinga não só deve ao alto potencial terapêutico do bioma, mas também a conservação do mesmo. SILVA *et al* (2017) enfatizaram o efeito da degradação ambiental como um grande fator de risco a perda de plantas com potenciais terapêuticos na Caatinga, principalmente devido as constantes devastações por ações antrópicas de desmatamento, urbanização indevida, agropecuária e queimadas.

2.3 *Lippia grata* Schauer

Lippia grata Schauer é um arbusto, que pode medir entre 1-3 m de altura, aromático, com ramos cilíndricos, estrigosos e glandulosos. Possui folhas pecioladas, lâmina ovulada com ápice agudo ou obtuso e margem crenada e densamente coberta por tricomas glandulares sésseis em ambas as faces. Consiste em uma planta nativa do Brasil, cuja distribuição é dada em todo nordeste brasileiro e é geralmente encontrada em solos arenosos, calcáreos ou rochosos a 350-1600 m de elevação (SALIMENA *et al.*, 2015; O'LEARY *et al.*, 2012).



Figura 01: Exemplar de *Lippia grata* Schauer coletada no Campus Petrolina Zona Rural do IF Sertão. **Fonte:** Autoria própria.

A espécie pode ser comumente confundida com *Lippia origanoides* Kunth pelo hábito, formato das folhas e aroma, entretanto, as brácteas em *L. origanoides* são livres ao passo que em *L. grata* são fundidas (CARDOSO *et al.*, 2018).

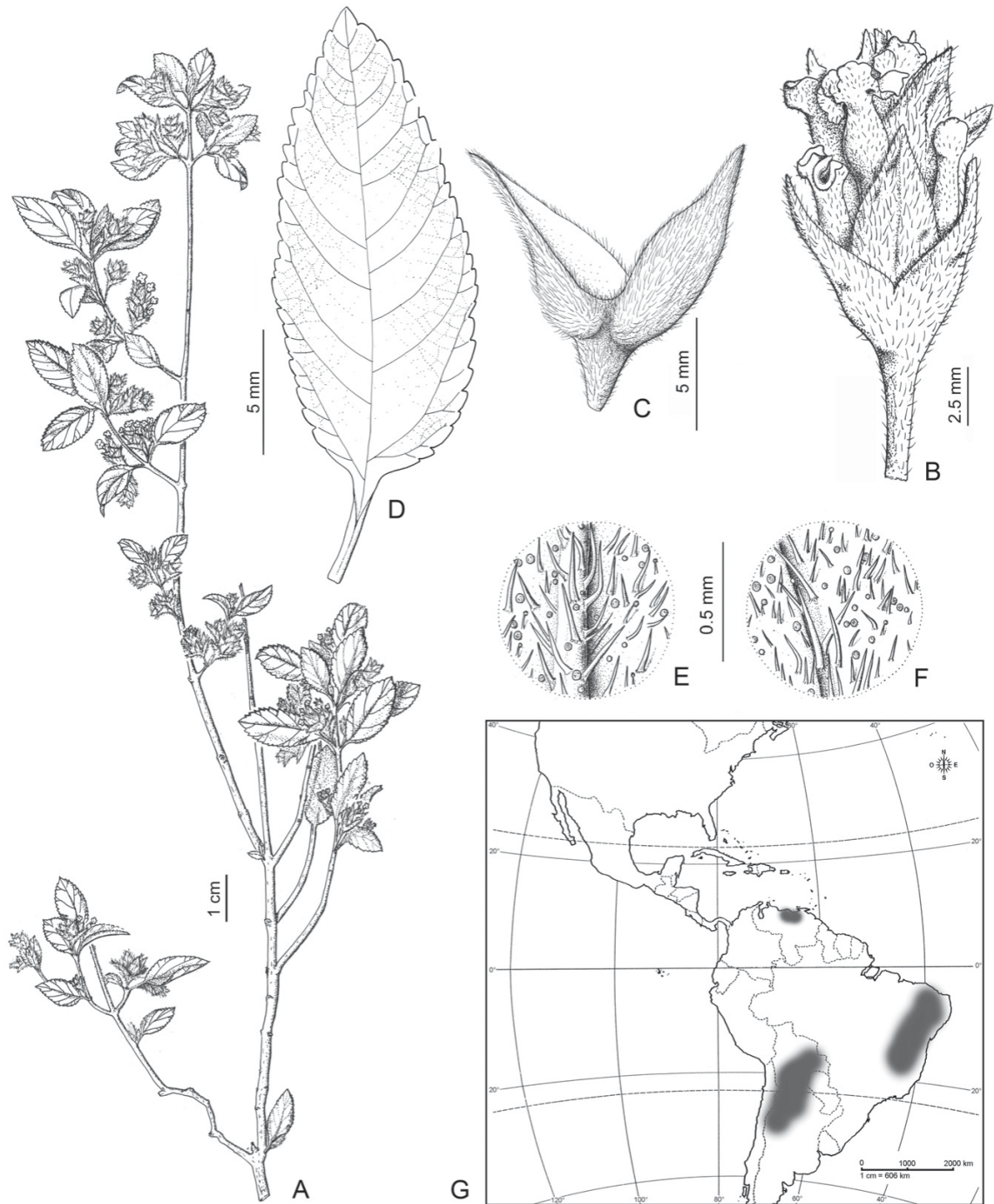


Figura 02: *Lippia grata* Schauer: A. Aspectos gerais da planta; B. Detalhes da inflorescência; C. Brácteas apicais da inflorescência fundidas; D. Face adaxial da folha; E. Face abaxial da folha; F. Pubescência da face adaxial da folha; G. Distribuição geográfica da espécie. **Fonte:** O'LEARY *et al.*, 2012.

A espécie é amplamente estudada pelo potencial do seu óleo essencial, um estudo realizado por FELIX *et al.* (2020) mostraram que o óleo essencial de *L. grata* coletada em épocas chuvosas apresenta maior variabilidade de constituintes químicos e melhor atividade larvívica contra *Aedes aegypti*, isso devido à presença em maiores concentração de 1,8 cineol e timol.

O óleo essencial também é conhecido por suas grandes potencialidades farmacológicas, principalmente no quesito de dor orofacial, SIQUEIRA-LIMA *et al.* (2014;2016) complexaram o óleo essencial de *L. grata* com β -ciclodextrina (um açúcar amplamente utilizando para aumentar a solubilidade em água e biodisponibilidade de moléculas como terpenos) e concluíram que o uso complexado do óleo essencial com β -ciclodextrina resultou na produção de uma atividade antinoceptiva maior.

E apesar dos óleos essenciais serem em boa parte parte das vezes o foco de estudos com plantas do gênero *Lippia*, e principalmente da espécie em questão, os extratos aquosos e etanólicos de *L. grata* também possuem grandes potencialidades antimicrobianas, MACEDO (2019) realizou um experimento e concluiu que o extrato hidroalcolico de partes aéreas de *Lippia grata* apresenta atividade bactericida frente à isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto nos ensaios biomonitorados o OE da espécie não apresentou nenhuma atividade bactericida, concluindo que o extrato de *L. grata* pode possuir importante aplicação na implementação de estratégias como agentes de suporte aos antimicrobianos e ação antibiofilme, sendo bastante promissor no combate de microrganismos patogênicos.

O extrato hidroalcolico das folhas de *Lippia grata* também demonstrou alto potencial antimicrobiano, devido a presença de flavonas, flavonoides e flavonóis, estes compostos conseguem formar complexos com proteínas extracelulares e com a parede celular bacteriana, acarretando assim, na ruptura da membrana (ARAÚJO, 2014).

Pouco ainda é estudado acerca dos potenciais biológicos do extrato da espécie, sendo estudos como este de suma importância para a compreensão e entendimento de quais moléculas estão possivelmente envolvidas nos mecanismos de ação relacionados às atividades que são reportadas na literatura para *Lippia grata*.

2.4 *Lantana pohliana* Schauer

Lantana pohliana (Figura 03) é um arbusto que pode atingir entre 1-3 metros de altura, possui ramos inermes longos, ramos e pecíolos glandulosos e hirsutos. Folhas decussadas, cartáceas, decíduas, base subcordada a cordada, margens serradas, com face adaxial hirsuta e glandular com tricomas simples e glandulares, face abaxial vilosa, tricomas simples e nervuras adpressas. Fruto ovóide, vináceo e com mesocarpo suculento. A espécie é endêmica do Brasil e no Nordeste está distribuída nos estados de Pernambuco, Paraíba, Sergipe e Bahia (SILVA, 2020).

Não há relatos de estudos fitoquímicos e etnofarmacológicos voltados para *L. pohliana*, reforçando ainda mais a importância do conhecimento das potencialidades da flora da Caatinga. Entretanto, o gênero *Lantana* é amplamente estudado por seus efeitos terapêuticos.



Figura 03: Aspectos florais e dos frutos de *Lantana pohliana* Schauer coletada no Campus Petrolina Zona Rural do IF Sertão. **Fonte:** Autoria própria.

NEA *et al.* (2021) investigaram a fitoquímica e a atividade biológica de *Lantana rhodesiensis*, espécie utilizada vastamente no tratamento de doenças como reumatismo, diabetes e malária pela medicina tradicional. Foi observado a presença majoritariamente de compostos fenólicos incluindo flavonoides no extrato das folhas da espécie, foram também detectados de forma moderada a presença de triterpenos e esteróides no extrato. Ensaio antimalárico e antioxidante foram também realizados e

foram observados resultados muito satisfatórios da atividade biológica, isso devido a presença de compostos polifenólicos no extrato.

Outra espécie do gênero *Lantana* que é bastante utilizada na medicina tradicional brasileira é a *Lantana canescens*, conhecida como “cidreirinha”, usada principalmente no tratamento de dor e inflamação. Estudos *in vivo* realizados por LENCINA *et al* (2021) avaliaram a fitoquímica e o potencial anti-inflamatório do extrato hidroalcolólico das partes aéreas da espécie, e observou a presença de iridoides glicosilados, verbacosídeo e flavonoides. Nos ensaios toxicológicos e farmacológicos, o extrato hidroalcolólico de *L. canescens* não apresentou toxicidade aguda na dose utilizada (200mg/kg) e o mesmo foi capaz de reduzir a formação de edema de pata em camundongos.

A espécie *Lantana camara* também é amplamente estudada pelas suas inúmeras atividades farmacológicas, e é a principal representante do gênero. Análises fitoquímicas mostraram a presença de alcalóides, flavonoides, compostos fenólicos, esteróides e glicosídeos cardiotônicos (ETUH *et al.*, 2021).

Estudos voltados a realização de investigações fitoquímicas e ensaios farmacológicos dos extratos de *Lantana cf. pohliana* é de suma importância, uma vez que a planta é endêmica do Brasil, e estudos prévios realizados com outras espécies do mesmo gênero demonstraram resultados promissores.

2.5 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PRODUTOS NATURAIS

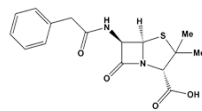
A resistência bacteriana à diferentes classes de antibióticos é algo pertinente e de grande preocupação na atualidade. Acredita-se que a resistência por estes microrganismos surge quando uma bactéria sensível a um tipo de medicamento é exposta a antibióticos num organismo hospedeiro de forma prolongada, desencadeando assim, processos de mutações (ANDERSSON *et al.*, 2020).

Além do uso desnecessariamente prolongado a prescrição de antibióticos visam o tratamento de infecções leves. A prescrição as vezes acontece de forma errônea, e casos como estes contribuem para a poluição global por antibióticos e principalmente a resistência (BAQUERO *et al.*, 2015).

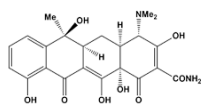
Mundialmente muitas moléculas oriundas de plantas, algas, fungos etc. são estudadas visando o seu potencial antibacteriano. Desde do descobrimento da penicilina nos anos 90, os produtos naturais vêm sendo vistos como uma grande fonte de desenvolvimento de drogas antibióticas. Dentre as 9 classes de antibióticos

conhecidas, 6 são representadas por compostos oriundos de forma natural, onde apenas 3 foram concedidas através da química sintética (Figura 04). É possível observar a complexidade e diversidade molecular dos compostos antibióticos oriundos de produtos naturais quando comparados com as classes sintéticas (ROSSITER *et al.*, 2017).

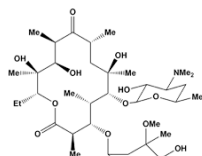
CLASSES DE ANTIBIÓTICOS ORIUNDOS DE FORMA NATURAL.



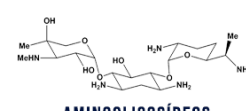
BETA-LACTÂMICOS
PENICILINA G



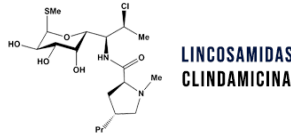
TETRACICLINA



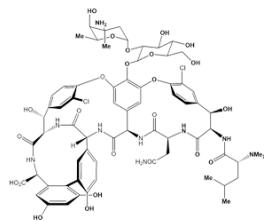
MACROLÍDEOS
ERITROMICINA



AMINOGLICOSÍDEOS
GENTAMICINA

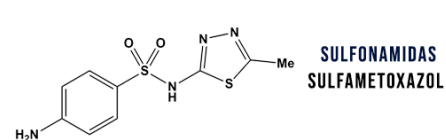


LINCOSAMIDAS
CLINDAMICINA



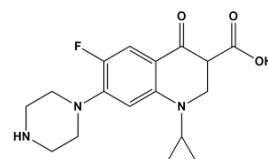
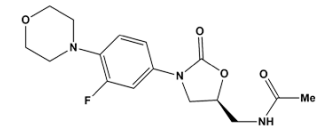
GLICOPEPTÍDEOS
VANCOMICINA

CLASSES DE ANTIBIÓTICOS ORIUNDOS DA QUÍMICA SINTÉTICA.



SULFONAMIDAS
SULFAMETOXAZOL

OXAZOLIDINONAS
LINEZOLIDA



FLUOROQUINOLONAS
CIPROFLOXACINA

Figura 04: Classes representativas dos antibióticos da era moderna. **Fonte:** Autoria própria.

A necessidade pela descoberta por novos antibióticos está aumentando de forma drástica atualmente, pois além do uso humano, os antibióticos são também utilizados na pecuária de forma profilática no aumento de peso dos animais e prevenção de doenças (VENTOLA, 2015). Cepas de *Salmonella* resistentes à antibióticos vêm sendo identificadas em carnes moídas (WHITE, 2001) e acredita-se que isto esteja diretamente relacionado ao uso de antibióticos de forma constante pela indústria agropecuária.

Tendo em vista isso, diariamente os cientistas procuram incansavelmente novas moléculas com alto potencial antibacteriano e seguras para o uso em animais e humanos. Visando evitar o uso da antibioticoterapia em casos de infecções leves.

ROSSITER *et al* (2017) mencionam que os produtos naturais apresentam altos índices de atividade biológica, e estes, podem ser utilizados em combinação com a química de síntese visando criar novas moléculas que consigam agir sob os mais diferentes mecanismos de resistência bacteriana.

Muitos estudos mostram que a combinação de produtos naturais e antibióticos podem efetivamente prolongar a vida útil dos medicamentos já existentes e minimizar o impacto e o surgimento de novas bactérias resistentes. Um exemplo claro seria a combinação de constituintes de óleos essenciais como carvacrol, ferruginol e uvaol e antibióticos, uma vez que esta combinação se demonstrou extremamente eficiente na inibição da bomba de efluxo. Compostos derivados de plantas como o ácido gálico e ácido tânico são também grandes potencializadores de antibióticos, aumentando em até 4 vezes a potência de fármacos como novobiocina e rifampicina (SADEER *et al.*, 2021).

Sendo assim, a descoberta de novas moléculas, ou combinações destas se faz de grande importância, uma vez que as espécies da família Verbenaceae são amplamente estudadas pelo seu grande potencial antimicrobiano.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar um estudo fitoquímico do extrato etanólico bruto das espécies *Lippia grata* Schauer. e *Lantana cf. pohliana* Schauer e suas atividades biológicas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as principais classes de compostos presentes nos extratos a partir dos testes preliminares;
- Avaliar a atividade antioxidante dos extratos pelos métodos DPPH e β -caroteno;
- Realizar a toxicidade preliminar dos extratos frente a *Artemia salina*;
- Efetuar a avaliação antibacteriana dos extratos frente a *Staphylococcus aureus* e *Aeromonas hydrophila*;
- Identificar os marcadores químicos dos extratos pelo método de CLAE-DAD.

4 METODOLOGIA

As análises laboratoriais foram realizadas no laboratório de Bioquímica da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), localizado na Av. José de Sá Maniçoba, s/n - Centro, Petrolina - PE, 56304-205.

4.1 COLETA E PREPARO DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO

As partes aéreas de *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana* foram coletadas no IF Sertão *Campus* Petrolina Zona Rural (Figura 05) no mês de maio de 2021, sob as seguintes coordenadas geográficas, 9°20'13,51"S 40°41'36,96"O e 9°20'22,57"S 40°41'38,37"O, respectivamente. Posteriormente foram devidamente identificadas seguindo as normas de taxonomia vegetal da família Verbenaceae. O material botânico fresco foi seco em estufa de aquecimento com circulação de ar contínua na temperatura de 45 °C até a estabilização da massa, obtendo massa final de 172 g e 123 g, respectivamente, para *L. grata* e *L. cf. pohliana*. Em seguida, as drogas vegetais foram pulverizadas em moinho de facas utilizando uma malha fina.



Figura 05: Pontos de coleta das espécies no IF Sertão *Campus* Petrolina Zona Rural. **Fonte:** Google Earth.

Após pulverizados, os materiais foram submetidos à extração por sonificação em etanol >95%, utilizando um banho ultrassônico. Foram realizados 10 ciclos com 10 minutos de duração cada foram realizados ao total, a fim da obtenção da solução extrativa, que foi filtrada em filtro de papel e concentrada em rotaevaporador na temperatura de 50 °C.



Figura 06: Processos de extração por sonificação e filtragem da solução extrativa etanólica. **Fonte:** Autoria própria

Em seguida, os extratos etanólicos bruto das espécies foram armazenados em potes de vidro e levados a estufa de circulação de ar contínuo a 35 °C por três dias visando a evaporação total do solvente, e posteriormente armazenados em freezer até a realização dos ensaios previstos.

4.2 ESTUDO FITOQUÍMICO

4.2.1 TRIAGEM FITOQUÍMICA

A triagem fitoquímica dos extratos etanólicos brutos de ambas espécies foi realizada utilizando placas de cromatografia delgada Silicycle TLC – Aluminum F254, no tamanho de 4 cm de comprimento e 5 cm de altura. As amostras foram solubilizadas de acordo com sua polaridade, e uma alíquota de cada extrato foi aplicado, com um auxílio de um capilar de vidro, a 1 cm da borda inferior, posteriormente as placas foram eluidas utilizando diferentes sistemas de solventes (Tabela 01), visando a identificação das principais classes de metabólitos especiais, seguindo a metodologia descrita por WAGNER e BLADT (1996).

Tabela 01 - Sistemas de solventes, padrões, reveladores, e forma de detecção dos compostos na triagem fitoquímica por CCDA.

Classe de metabólitos	Sistema eluente	Padrão	Revelador	Deteção (λ)
Lignanas	Clorofórmio: metanol: água (70:30:4)	-	Sem revelador	UV-254: mancha escura sobre a placa UV-365: azul (eleuterosídeo)
			Vanilina sulfúrica 5-10 min a 100 °C	Vis: violeta e marrom UV-365: azul e violeta
Mono, sesqui e diterpenos	Tolueno: acetato de etila (93:7)	Timol	Sem revelador	UV-254: mancha escura (mínimo duas C=C)
			Vanilina sulfúrica 5-10 min a 100 °C	Vis: Azul, violeta, laranja, verde, vermelho e marrom
Naftoquinonas	Tolueno: ácido fórmico (99:1)	Lapachol	Sem revelador	UV-254: mancha escura
			KOH etanólico 10%	Vis: violeta e marrom UV-365: Amarelo e marrom
Saponinas	Clorofórmio: ácido acético:	Saponina	Sem revelador	UV-254: mancha escura sobre a placa
			Vanilina sulfúrica 5-	Vis: verde, azul, violeta e

	metanol: água (64:32:12:8)		10 min a 100 °C	vermelho- marrom UV-365: verde, escuro, azul, violeta
Taninos Condensados	Acetato de etila: ácido acético glacial: ácido fórmico: água (100:11:11:26)	Catequina	Vanilina sulfúrica 5-10 min a 100 °C	Vis: vermelho
Taninos hidrolisáveis	n-butanol: acetona: tampão fosfato pH 5,0 (40:50:10) (XAVIER,2001)	Ácido gálico	Sem revelador Sulfato ferroso amoniacoal (1%)	Vis: vermeho, marelo-marrom ou verde UV-365: azul, violeta
Triterpenos e esteroides	Tolueno: clorofórmio: etanol (40:40:10)	Stigmasterol	Lieberman- Burchard 5- 10 min a 110 °C	Vis: cinza a vermelho- marrom UV-365: azul, azul-violeta
Xantinas	Acetato de etila: metanol: água (100:13,5:10)	Cafeína (extrato contendo chá preto)	Dragendorff	Vis: marrom
Alcalóides	Tolueno: acetato de etila: dietilamina (70:20:10)	-	Sem revelador Dragendorff	UV-254: mancha escura sobre a placa UV-365: azul, verde, violeta e amarelo Vis: marrom, laranja- amarronzado

Antocianinas	Acetato de etila: ácido fórmico: ácido acético glacial: água (100:11:11:26)	Azul de metileno	Sem revelador	Vis: Azul-violeta, vermelho e amarelo
			Vanilina sulfúrica 5-10 min a 100°C	Vis: amarelo. vermelho-violeta e azul-violeta
Antraquinonas	Éter de petróleo: acetato de etila: ácido fórmico (75:25:1)	Antraquinona	Sem revelador	Vis: amarelo UV-254: mancha escura
			H ₂ SO ₄ etanólico 10%	Vis: amarelo UV-365: Amarelo e laranja-amarronzado – Azul (estilbenos agliconas)
Compostos fenólicos	Acetato de etila: ácido fórmico: ácido acético glacial: água (100:11:11:26)	Ácido gálico	Sem revelador	UV-254: fluorescência escura UV-365: amarelo, laranja. Azul (cumarinas e fenilpropanóides)
			Folin ciocalteu	VIS: mancha escura
			Sem revelador	UV-254: manchas escuras

Cumarinas	Tolueno: éter (1:1 saturado com ácido acético 10%)	Cumarina		UV-365: azul, verde, amarelo e violeta-azulado
			Vanilina sulfúrica 5- 10 min a 100 °C	UV-365: azul, - azul-esverdeado (cumarinas simples) amarelo, azul e marrom (derivados)
Derivados antracênicos	Acetato de etila: metanol: água (100:13,5: 10)	Antraquinona	Sem revelador	Vis: vermeho, marelo UV-254: manchas escuras UV-365: azul, amarelo e laranja
			KOH etanólico 10%	Antraquinonas: vermelho (Vis/UV-365) Antrona e antranol: amarelo (Vis/UV- 365)
				Aloe-resina: azul (Vis/UV-254/UV- 365)

Os resultados foram expressos de acordo com a intensidade da coloração das manchas obtidas após a eluição utilizando os critérios estabelecidos na tabela 02.

Tabela 02 - Método de avaliação da presença de metabólitos especiais.

GRAU DE INTENSIDADE	CRITÉRIOS
Fortemente positivo	(+++)
Moderadamente positivo	(++)
Fracamente positivo	(+)
Ausente	(-)

4.2.2 ENSAIO DE QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS TOTAIS

A metodologia utilizada neste experimento foi sugerida por ALMEIDA e colaboradores (2011) onde no dia anterior a análise, foi preparado uma solução de carbonato de sódio a 20%, para tal solução foi pesado 40 g de Na_2CO_3 e adicionado 160 mL de água e homogeneizado, esta solução foi aquecida até fervura, e mantida durante 5 minutos. Em seguida, a mistura ficou em temperatura ambiente durante 24h até precipitação. Após o tempo estimado, foi realizado a filtração utilizando papel filtro e o volume completado para 200 mL.

No dia da análise, foi realizado o preparo de soluções estoque a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para isto foi pesado 6 mg dos extratos e do ácido gálico e solubilizado em 120 μL de etanol absoluto, em seguida, para diluir a solução, foi adicionado 1080 μL de água destilada para a obtenção da solução na concentração desejada.

Após o preparo das soluções estoque, foi preparado 6 concentrações com volume final de 2,5 mL, sendo elas 50, 100, 150, 250, 500, 1000 mL/L. O preparo das cubetas foi realizado adicionando 40 μL das soluções nas concentrações mencionadas, 3,16 mL de água destilada, 600 μL do reagente Folin-Ciocalteu, e 200 μL da solução de carbonato de sódio. Para o branco foi adicionado todos os reagentes na cubeta de vidro, substituindo as amostras por água destilada. Todo o experimento foi realizado em triplicata.

Em seguida, as misturas reacionais permaneceram em repouso por 2 horas no escuro em temperatura ambiente, a leitura foi realizada em espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 765 nm e o resultado foi expresso como mg equivalentes de ácido gálico por g de extrato (mg.EqAG/g) utilizando a equação obtida na elaboração da curva de calibração.

4.2.3 ENSAIO DE QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONOIDES TOTAIS (QUERCETINA)

O presente ensaio foi realizado seguindo a metodologia sugerida por MARQUES *et al* (2012) com modificações. Inicialmente, uma solução estoque de quercetina à 5 mg/mL foi preparada, sendo assim, foi pesado 30 mg de quercetina e realizado a solubilização em 6 mL de etanol absoluto. Em seguida, uma solução hidroalcolica do reagente colorimétrico, AlCl_3 a 2,5%, foi preparada.

Em seguida, uma curva de calibração foi preparada a partir da mistura de alíquotas de diferentes volumes da solução estoque de quercetina e um volume fixo 0,4 mL do agente colorimétrico, que permaneceram em repouso durante 30 min no escuro.

Após o tempo de reação, as soluções foram novamente diluídas para a obtenção das concentrações finais da solução padrão de quercetina: 20; 15; 10; 5 e 2,5 $\mu\text{g/mL}$ e com volume final de 5 mL, para isso uma alíquota de 100 μL de cada concentração foi adicionado à um tubo de ensaio contendo 4900 μL de etanol. O branco foi preparado adicionando 70 μL da solução de AlCl_3 e 3,430 mL de etanol.

As soluções dos extratos foram preparadas numa concentração final de 0,2 mg/mL. Em seguida, 1000 μL de cada solução foram transferidos para tubos de ensaio juntamente com 200 μL da solução de cloreto de alumínio e 3,8 mL de etanol absoluto. Decorridos 30 minutos de reação, as absorvâncias foram lidas em espectrofotômetro a 408 nm. Um branco, para cada amostra foi preparado, substituindo-se o volume do reagente colorimétrico por etanol absoluto. Todo experimento foi realizado em triplicata.

O resultado foi obtido através da equação da reta da curva de calibração da quercetina, sendo expresso em mg equivalentes de quercetina por grama de extrato.

4.2.4 ANÁLISE POR CLAE-DAD.

A análise cromatográfica dos extratos etanólico bruto de *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana* foi realizada na Central Analítica de Fármacos, Medicamentos e Alimentos (CAFMA) da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). As amostras e os padrões foram analisados no cromatógrafo Shimadzu® LC-20 equipado com um sistema quaternário de bombas modelo DGU-20A DVP, degaseificador modelo DGU-20A, detector PDA modelo SPD-20ASVP, injetor automático modelo SIL-20ADVP e

controlador modelo SLC-20AVP e acoplado a um detector de arranjo de diodos (DAD). Os dados obtidos foram tratados através do software Shimadzu® LC solution 1.0 (Japão).

Para obtenção de soluções mães, 25 mg de cada extrato foram solubilizado em acetonitrila 99,8% grau HPLC para obtenção de soluções de 5 mg/mL para *Lippia grata* e 1 mg/mL para *Lantana cf. pohliana*. As amostras foram filtradas utilizando um filtro para seringa de nylon PTFE 0,22 µm. As condições cromatográficas foram escolhidas seguindo a metodologia sugerida por VALERIO (2018) com adaptações. Para a fase estacionária foi utilizada uma coluna C18 Supelco® Ascentis 25 cm x 4,6 mm x 5 µm com pré-coluna acoplada. A fase móvel foi composta por 2 soluções: Solvente A (água ultrapurificada acidificada com ácido fórmico 0,1%) e solvente B (acetonitrila acidificada com ácido fórmico 0,1%), obedecendo o gradiente descrito na tabela 03. O fluxo foi de 0,6 mL/min e volume de injeção de 2 µL para *Lippia grata* e 5 µL para *Lantana cf. pohliana* e padrões analíticos. A temperatura do forno foi mantida constante em 30 °C durante toda a análise e as amostras foram realizadas em triplicata.

Tabela 03 - Sistema gradiente utilizado nas análises por HPLC-DAD

Tempo (min)	Solução A (%)	Solução B (2%)
0,01	95	5
37,0	50	50
50,0	0	100
55,0	0	100
60,0	95	5
65,0	95	5

Fonte: Autoria própria

Os padrões analíticos utilizados nesta metodologia foram: ácido cafeico, ácido clorogênico, ácido elágico, ácido gálico, ácido tânico, apigenina, catequina, crisina, cumarina, epigallocatequina, fisetina, galocatequina, harmana, harmina, lupeol, hesperitina, estigmasterol, kaempfenol, narigenina, friedelina, quercetina di-hidratada, quercetina 3β, resveratrol, rutina e vitexina. Após o tempo de corrida das amostras e dos padrões, foi realizado a comparação analisando o tempo de retenção (RT) e o espectro de UV dos picos encontrados nas amostras, com o RT e espectro de UV dos padrões analíticos. *Lippia grata* foi analisada no comprimento de onda de 270 nm e *Lantana cf. pohliana* 320 nm.

4.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA *IN VITRO*

4.3.1 TOXICIDADE PRELIMINAR FRENTE A *Artemia salina*.

O ensaio de toxicidade preliminar foi realizado utilizando a metodologia sugerida por MEYER *et al* (1982), onde inicialmente foi preparado uma solução salina com sal marinho para a eclosão dos ovos, na concentração de 38 g.L⁻¹. Posteriormente 40 mg de ovos de artêmia foram colocados para eclodir, e colocados para eclodir por 48h em uma cuba de vidro dividida por uma placa perfurada, onde em um dos lados foi criado um ambiente escuro, ao passo que no lado oposto foi utilizado uma luminária de mesa com luz branca visando a obtenção de um ambiente claro (Figura 7). Os ovos de *A. salina* foram dispostos no ambiente escuro e mantidos a 25 °C durante todo o período até a migração total dos náuplios para a parte clara da cuba.

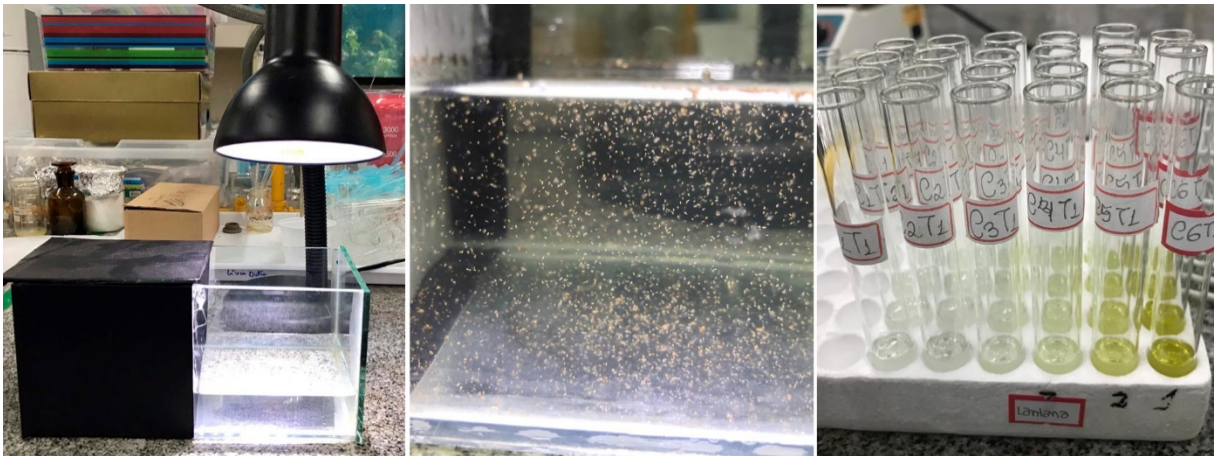


Figura 07: Cuba de vidro utilizada para a eclosão dos ovos de *Artemia salina*.

Fonte: Autoria própria.

Após a eclosão dos ovos, foram transferidos 10 náuplios de artêmias para tubos de ensaios, contendo uma solução dos extratos. 30 mg de cada extrato foram diluídos em 15 mL de água salina. Em seguida foram realizadas as diluições a fim de obter 6 concentrações nos valores de 1, 50, 100, 250, 500 e 1000 µg/mL em solução salina. Para controle negativo foi utilizado apenas a solução salina e o controle positivo foi realizado utilizando Paracetamol 750 mg/L.

Os tubos de ensaio foram mantidos a 25 °C com incidência de luz constante, e a quantidade de náuplios mortos foram avaliados durante o período de 24 e 48h. Os resultados estão expressos em CL₅₀ e foi obtido utilizando uma regressão não linear com intervalo de confiança de 95% utilizando o programa estatístico GraphPad Prism 8.0.

4.3.2 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PELO MÉTODO DO SEQUESTRO DO RADICAL LIVRE DPPH⁺

Foi utilizada a metodologia sugerida por BRAND-WILLIAMS *et al.*, (2010), onde inicialmente foi preparada uma solução etanólica na concentração de 1 mg/mL com volume final de 10 mL das amostras e padrões. Os padrões utilizados neste experimento foram BHA, BHT e ácido ascórbico.

As amostras e os padrões foram diluídos em etanol até a obtenção das soluções com volume final de 10 mL nas concentrações 1,3,9,27,81 e 243 µg/mL.

Posteriormente foi elaborada uma solução padrão do radical livre DPPH. Foram pesados 5 mg de DPPH e solubilizado o mesmo em etanol com o auxílio do banho ultrassônico, completando seu volume para 100 mL em balão volumétrico. A solução foi preparada no dia do experimento e mantida ao abrigo da luz para evitar a degradação do radical e foi padronizada para que possuísse absorvância média em torno de 0,460-0,470 no comprimento de onda de 518 nm.

Após a padronização da solução do radical, foram adicionadas 2,5 mL das soluções das amostras e dos padrões, e 1,0 mL da solução de DPPH em cubetas de vidro. Para cada concentração foi preparado um branco para zerar o espectrofotômetro, sendo este obtido pela adição de 2,5 mL das amostras e 1,0 mL de etanol. O controle negativo foi obtido através da adição de 2,5 mL de etanol e 1,0 mL da solução de DPPH. Após o preparo e homogeneização das cubetas, as soluções ficaram em repouso por 30 minutos no escuro, e sua leitura foi realizada no espectrofotômetro UV-Vis a 518 nm. Os resultados da atividade antioxidante foram expressos em CE₅₀ com auxílio do programa estatístico GraphPad Prism 8.0.

4.3.3 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE: INIBIÇÃO DA AUTO-OXIDAÇÃO DO β -CAROTENO.

Foi adotada a metodologia sugerida por DUARTE-ALMEIDA *et al.* (2006), onde inicialmente foi preparado uma solução na concentração de 1 mg/mL com volume final de 10 mL dos extratos e dos padrões, os padrões utilizados para as avaliações foram BHA, BHT e ácido ascórbico.

Posteriormente, foi obtido a solução mãe de β -caroteno a 0,2 mg/mL, para isto foi pesado 2 mg de β -caroteno e solubilizado em 10 mL de clorofórmio.

Para a obtenção do meio oxidante de β -caroteno foi adicionado em um balão 200 μ L da solução de β -caroteno, 44 μ L (40 mg) de ácido linoleico e 380 μ L (400 mg) de Tween 40. Todos os componentes foram devidamente homogeneizados e a mistura foi levada ao rotaevaporador na temperatura de 50 °C e rotação de 47RPM até total eliminação do clorofórmio. Após a eliminação foi adicionado 100 mL de água destilada a este mesmo balão e realizado uma agitação vigorosa durante 2 minutos visando promover a aeração do meio.

Para o preparo das cubetas, foram adicionados 120 μ L da solução dos extratos e dos padrões e 3000 μ L do meio oxidante. O branco foi obtido através da adição de 120 μ L de etanol e 300 μ L do meio oxidante, todas as amostras foram analisadas em triplicata.

A leitura inicial foi realizada em espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 470 nm e foi utilizado etanol para zerar o equipamento. Após a realização da leitura inicial, as cubetas foram submetidas à banho maria a 50 °C por 2 horas, e realizada a leitura final das amostras no mesmo comprimento de onda.

O percentual da atividade antioxidante foi calculado utilizando a fórmula matemática seguinte:

$$\text{Atividade Antioxidante (\%)} = \left[1 - \frac{A_0 - A_1}{A^{\circ 0} - A^{\circ 1}} \right] \times 100$$

Onde: **A0** = Absorbância inicial da amostra; **A1** = Absorbância final da amostra; **A°0** = Absorbância inicial do controle negativo (branco); **A°1** = absorbância final do controle negativo (branco).

4.3.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA FRENTE À *Aeromonas hydrophila* e *Staphylococcus aureus*.

A cepa bacteriana de *A. hydrophila* foi cedida pelo laboratório de microbiologia e imunologia animal da UNIVASF. A cepa foi isolada a partir de rim de peixe Pacamã (*Batrachoides surinamensis*) localizados na CODEVASF, Projeto Bebedouro em Petrolina-PE. A espécie foi identificada por testes bioquímicos e sequenciamento genético.

A cepa de *S. aureus* foi obtida do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/FIOCRUZ – Brasil), sob código de ATCC 13880.

Visando a avaliação da atividade antimicrobiana dos extratos, foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração bactericida mínima (CBM) pelo método da microdiluição como sugere SANTOS *et al* (2012) com adaptações.

Inicialmente, foi preparado uma solução a 25 mg/mL dos extratos e controle positivo. Para o controle positivo foram utilizados os fármacos Gentamicina e Cloranfenicol. Foi pesado 25 mg dos extratos e dos controles positivos, onde os extratos foram solubilizados em uma solução aquosa de DMSO 3% com volume final de 1 mL, seguindo a metodologia de SANTOS (2021).

Posteriormente, 100 µL de caldo estéril Brain Heart Infusion (BHI) foram adicionados nas microplacas de 96 poços e em seguida 100 µL das soluções das amostras e dos fármacos foram adicionados nos primeiros poços, logo após foi realizada diluições seriadas para a obtenção das concentrações 500, 250, 125, 62,5, 33, 12,5 e 6,25 µg/mL.

Após a realização da diluição seriada, foram obtidas duas suspensões bacterianas de *A. hydrophila* e *S. aureus* contendo aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL. Para obter essa solução foi realizada o repique de ambas as cepas bacterianas em meio BHI e Ágar 24h antes da análise. Uma alíquota da colônia das bactérias foi retirada com o auxílio de uma alça estéril e transferidas para um tubo de ensaio contendo uma solução salina a 0,9% até a obtenção de uma suspensão bacteriana com absorbância entre 0,08 e 0,1, a 625 nm, em espectrofotômetro UV-Vis, o que corresponde a 0,5 na escala de McFarland. Foi utilizado somente a solução salina para zerar o espectro.

Em seguida, 100 µL dessa suspensão foi transferida para um tubo de ensaio contendo 9,90 mL de meio de cultura BHI estéril, para obtenção do inóculo bacteriano.

Logo após, foram transferidos 10 μ L do inóculo para cada poço da microplaca contendo o meio de cultura e amostras recém diluídas, os últimos poços foram reservados para o controle negativo e controle de esterilidade do meio (Figura 14). As microplacas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37 °C por 24h. Após este período 100 μ L de solução de Cloreto de 2,3,5-trifenil-tetrazólio a 1% foram adicionados a cada poço, a alteração de coloração do reagente de incolor para um tom róseo, indica a presença de bactérias metabolicamente ativas. A menor concentração da amostra capaz de inibir o crescimento bacteriano foi determinado como a CIM.

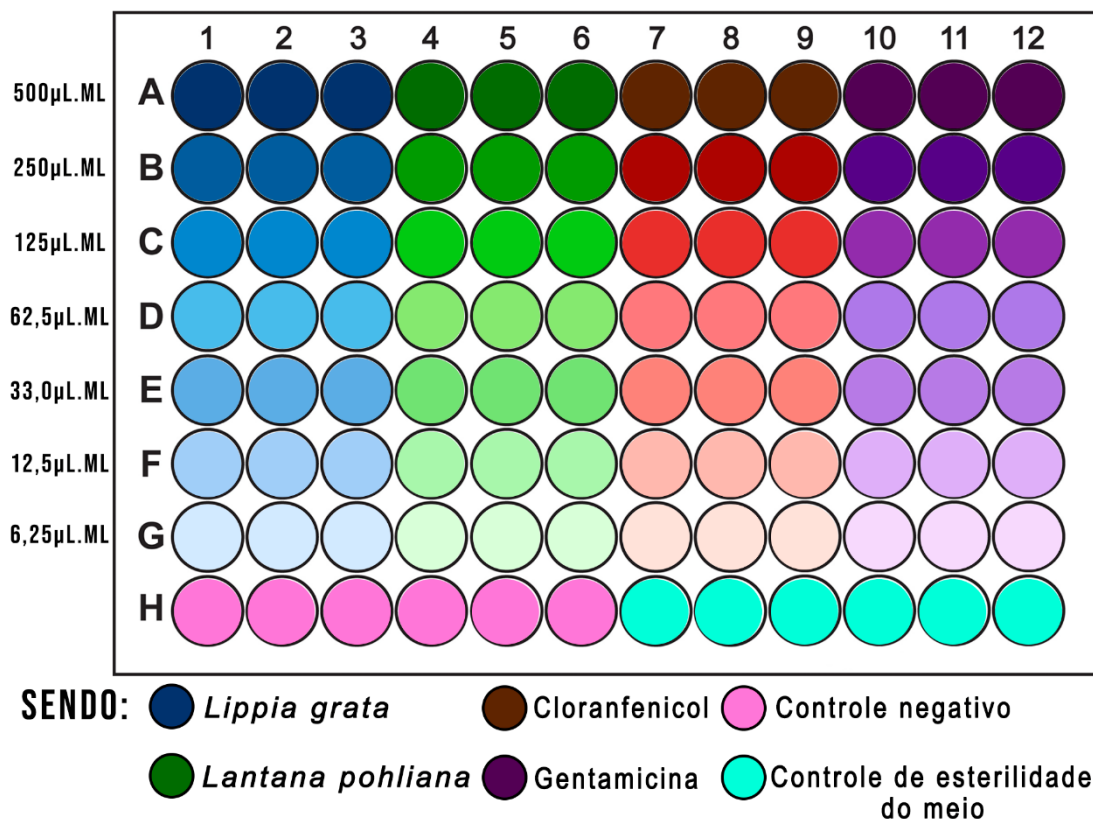


Figura 08: Esquema de microdiluição seriada na placa de 96 poços para determinação de CIM e CBM. **Fonte:** Autoria própria.

Já a determinação da CBM foi realizada retirando 10 μ L de cada poço antes da adição do CTT, com o auxílio de um replicador e transferindo para placas de Petri contendo o meio BHI e Ágar, em seguida, incubadas durante 24h em estufa bacteriológica a 37 °C. A ausência de colônias bacterianas no meio de cultura, indica a capacidade das amostras testadas em matar 99,9% ou mais do inóculo bacteriano utilizado, correspondendo esse dado assim a CBM. Todas as amostras foram testadas em triplicata.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. TRIAGEM FITOQUÍMICA

Após a realização da Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA), as placas foram avaliadas no visível e em câmaras de luz ultravioleta no comprimento de onda de 365 e 254 nanômetros, sendo os resultados expressos na intensidade da coloração comparado com o padrão analítico de cada classe de compostos. Os resultados estão expressos na Tabela 04.

Tabela 04 - Resultado qualitativo da triagem fitoquímica realizada pelo método da cromatografia em camada delgada – 2021.

Triagem Fitoquímica por CCDA		
Classes de metabólitos	<i>Lippia grata</i>	<i>Lantana cf. pohliana</i>
Lignanas	-	-
Mono, Sesqui e Diterpenos	++	++
Naftoquinonas	-	-
Saponinas	-	++
Taninos condensados	-	-
Taninos hidrolisáveis	+	+
Triterpenos e esteroides	+++	+++
Xantinas	-	-
Alcalóides	-	+
Antocianinas	-	-
Antraquinonas	+++	+++
	+	+
Compostos Fenólicos	(Fenilpropanoides)	(Fenilpropanoides)
Cumarinas	+ (Derivados)	-
Derivados Antracênicos	+	+ (Antrona/Antranol)

Fonte: Autoria própria.

A triagem fitoquímica dos extratos etanólicos de ambas as espécies apontou a presença em forte grau de positividade triterpenos e esteroides e antraquinonas, onde em apenas *Lantana cf. pohliana* foi possível detectar a presença de saponinas e alcaloides. Já em *Lippia grata* foi possível identificar a presença em níveis baixos de derivados cumarínicos.

Em espécies do gênero *Lippia* como *Lippia javanica* foram identificados a presença de compostos como alcaloides, flavonoides, iridoides, cumarinas e triterpenos no extrato das partes áreas da espécie (MAROYI *et al.*, 2017).

A variação das classes de compostos e suas concentrações está diretamente relacionada a fatores endógenos como a espécie a ser estudada, bem como fatores exógenos como o meio ambiente pelo qual o indivíduo está inserido.

PERÉZ *et al* (2021) identificaram a presença de outros compostos como alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos, quinonas, cumarinas e carotenoides no extrato etanólico bruto da espécie *Lippia graveolens*.

Apesar dos poucos estudos voltados à fitoquímica da espécie, em *L. grata* também foi identificado a presença de compostos fenólicos, cumarinas, quinonas (antraquinonas), taninos, triterpenos, mono, sesqui e diterpenos como menciona a literatura para o gênero *Lippia* (MAKONNEN *et al.*, 2003; PESSOA *et al.*, 2005; MENDES *et al.*, 2010; GUILHON *et al.*, 2011). Esses compostos possuem diferentes atividades no metabolismo da planta, sendo responsáveis boa parte das vezes pela defesa do vegetal à ataques de pragas, doenças, estresses bióticos e abióticos, podendo ser também correlacionados as inúmeras atividades biológicas que são descritas na literatura para o gênero.

Em *Lantana cf. pohliana* foi identificado a presença de mono, sesqui e diterpenos, saponinas, taninos hidrolisáveis, triterpenos, esteroides, alcaloides, atraquinonas, compostos fenólicos e derivados antracênicos. Assim como em *L. grata*, os estudos voltados para a fitoquímica da espécie são extremamente escassos, entretanto, PEREIRA *et al* (2008) identificou um fenilpropanoide glicosídeo, extraído de *Lantana lilacina* denominado actosídeo.

Em *Lantana camara* foi também identificado a presença de triterpenos, como o ácido oleanoico, lantadeno e o lancamarolídeo, todos com alta atividade nematocida (BEGUM *et al.*, 2015). A espécie é amplamente estudada por ser rica em triterpenos, assim como mostra também os resultados de *Lantana cf pohliana*. Os triterpenos de *L. camara* já demonstraram potentes atividades leishimanicidas e filaricida (NGWEWONDO *et al.*, 2018; DELGADO-ALTAMIRANO *et al.*, 2019).

BHAKTA & GANJEWALA (2009) reportaram que flavonoides, alcaloides, glicosídeos, saponinas, taninos, esteroides e triterpenos são os grupos fitoquímicos majoritários encontrados em espécies do gênero *Lantana*.

A presença destes compostos está correlacionada com a atividade biológica que é encontrada na literatura de ambas espécies do gênero *Lippia* e *Lantana*, sugerindo que *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana* são possíveis fontes de compostos bioativos

5.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PELOS MÉTODOS DO SEQUESTRO DO RADICAL LIVRE DPPH E INIBIÇÃO DA AUTOXIDAÇÃO DO β -CAROTENO

O método da avaliação da atividade antioxidante de produtos naturais pelo método do sequestro do radical livre DPPH⁺ consiste na medida da capacidade antioxidante de uma determinada substância sequestrar o radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil), reduzindo-o a hidrazina. Se as substâncias testadas possuírem a capacidade de doar prótons, ao serem adicionadas a uma solução de DPPH, a hidrazina será obtida com a mudança simultânea na coloração violeta para amarelo (Figura 09) (ALVES *et al.*, 2010).

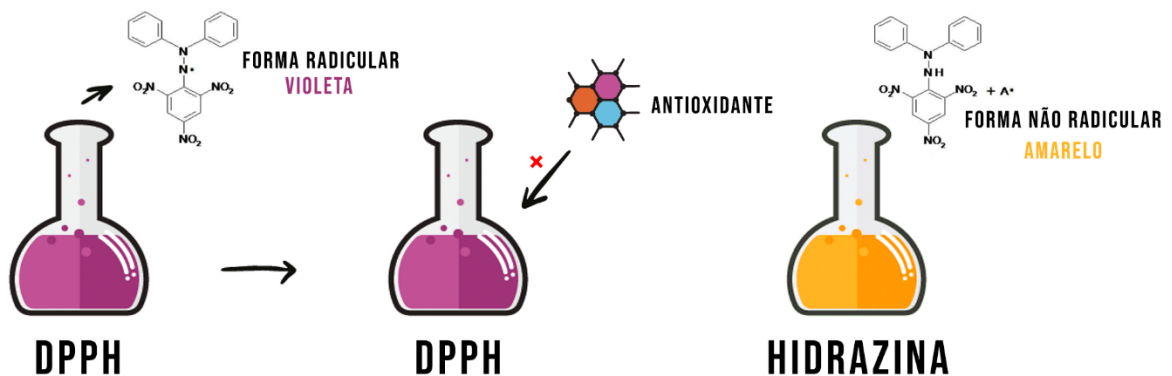


Figura 09: Mudança de coloração de violeta para amarelo devido a formação de hidrazina **Fonte:** Adaptado de OLIVEIRA (2014).

O método da inibição da auto oxidação do β -caroteno consiste na capacidade que produtos naturais possuem e inibir os radicais livres gerados durante a peroxidação do ácido linoleico, preservando a molécula do β -caroteno (DUARTE-ALMEIDA *et al.*, 2006), sendo que o menor descoloramento da solução de β -caroteno significa que o extrato foi capaz de proteger o mesmo (Figura 10).

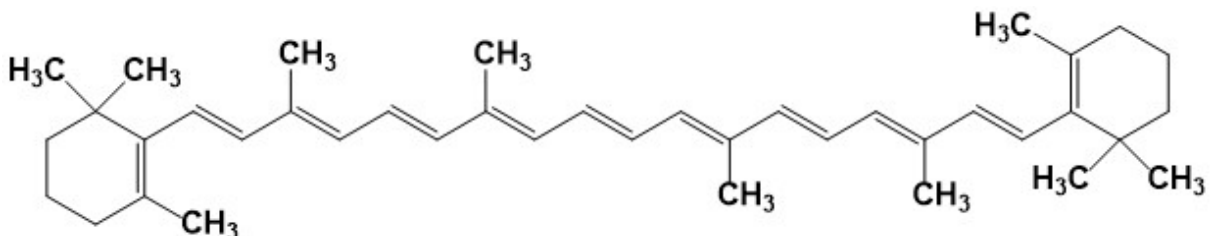


Figura 10: Estrutura química do β -caroteno, evidenciando suas inúmeras ligações duplas. **Fonte:** Autoria própria.

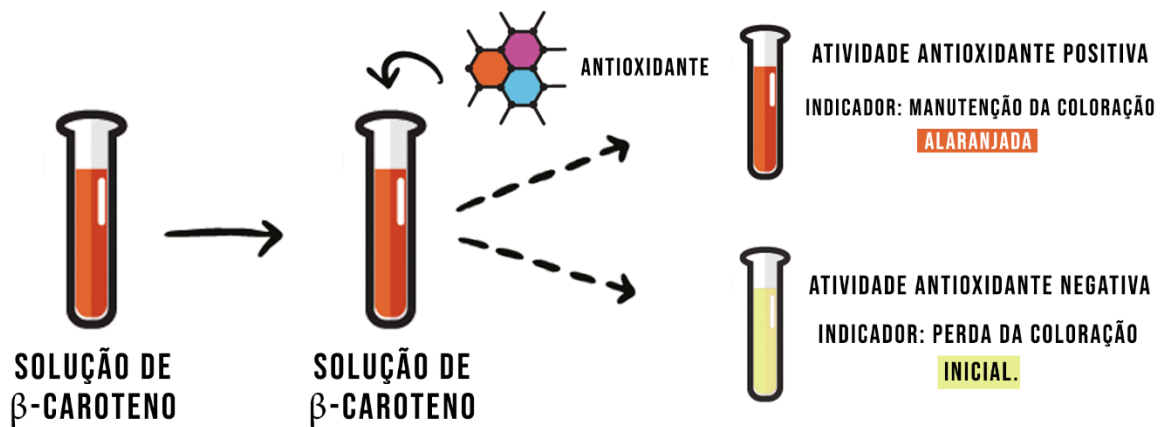


Figura 11: Ensaio da atividade antioxidante pelo método do β -caroteno. **Fonte:** Autoria própria

Foi considerado como valor de referência para avaliar a atividade antioxidante dos extratos, a concentração efetiva que causa 50% do efeito antioxidante (CE_{50}) para a metodologia do DPPH e Atividade Antioxidante (%) para a metodologia do β -caroteno.

Os resultados quantitativos da atividade antioxidante dos extratos etanólicos bruto pelo método DPPH e β -caroteno estão expressados na tabela 09.

Tabela 09 - Atividade antioxidante de *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana* pelas metodologias do sequestro do radical livre DPPH e inibição da autoxidação do β -caroteno.

AMOSTRAS	Atividade Antioxidante	
	DPPH CE_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	β -Caroteno AA%
BHA (Butil Hidroxianisol)	5,88 \pm 0,238	89,09 \pm 0,57
BHT (Butil Hidroxitolueno)	157,4 \pm 3,32	88,97 \pm 0,90
<i>Lippia grata</i>	33,59 \pm 1,24	80,99 \pm 0,68
<i>Lantana cf. pohliana</i>	64,55 \pm 1,69	32,1 \pm 14,36

Os valores de CE_{50} foram obtidos por regressão linear com intervalo de confiança de 95%. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão da média ($n = 3$). AA = atividade antioxidante.

Fonte: Autoria própria.

Os resultados da atividade antioxidante em ambas metodologias mostram que *Lippia grata* foi a espécie que apresentou melhores resultados nos ensaios realizados, obtendo valores de CE_{50} e AA% de 33,59 $\mu\text{g/mL}$ e 80,99%, ao passo que *Lantana cf. pohliana* apresentou 64,55 $\mu\text{g/mL}$ e 32,1% respectivamente.

A atividade antioxidante *in vitro* de extratos vegetais são, em sua grande maioria, relacionadas a presença de compostos fenólicos na amostra, entretanto, os

terpenos em sua forma geral, também são responsáveis por esta atividade biológica (SANTOS, 2021).

Lippia grata demonstrou apresentar maior atividade antioxidante quando comparada com outras espécies do mesmo gênero, como é o caso de *Lippia cf. microphylla*, onde o extrato das partes aéreas da espécie apresentou atividade antioxidante pelo método da inibição da autooxidação do β -caroteno de 50,1%, ao passo que *L. grata* conseguiu atingir valores de 80,9% (DAVID, 2007).

O mesmo acontece quando comparamos os valores da atividade antioxidante, pela metodologia do β -caroteno, para espécies do gênero *Lantana*, DAVID e colaboradores (2007) avaliaram a atividade antioxidante de *Lantana canescens*, e a espécie apresentou valores de AA% de 36,9%.

A atividade antioxidante de espécies do gênero *Lantana* e *Lippia* é algo bastante explorado na literatura. Essa atividade está relacionada a presença de fenóis, flavonoides, fenilpropanoides, triterpenos e outros compostos no extrato. Como mostra o estudo realizado por MAHDI-POUR *et al.* (2012), onde avaliaram a atividade antioxidante do extrato metanólico de *Lantana camara*, obtendo valor de CE₅₀ de 16,02 $\mu\text{g/mL}$. Os autores correlacionaram tal atividade à presença de polifenóis no extrato metanólico da espécie, uma vez que estes compostos atuam reduzindo agentes antioxidantes devidos a sua capacidade de doar hidrogênios dos seus grupamentos hidroxilas (ABEROUMAND *et al.*, 2007).

KUMAR *et al.*, (2014) também realizaram o ensaio da avaliação antioxidante de diferentes variedades de *Lantana camara*, onde o mesmo observou que as variedades PRV e CYP foram a que apresentaram melhores valores de CE₅₀, sendo eles 40,32 $\mu\text{g/mL}$ e 33,30 $\mu\text{g/mL}$, conseqüentemente, essas variedades foram a que apresentaram teores maiores de fenóis e flavonoides, confirmando novamente a atividade biológica destes compostos.

Os extratos aquosos de *Lantana montevidensis* e *Lippia multiflora* também apresentaram valores de CE₅₀ bastante promissores, 29,1 $\mu\text{g/mL}$ para *L. montevidensis* e 7,56 $\mu\text{g/mL}$ para *L. multiflora*. Esse baixo valor de CE₅₀ de *L. multiflora* é correlacionado pelos autores devido a presença do composto verbacosídeo no extrato aquoso da espécie, (KAPEPULA *et al.*, 2016; ARTHUR *et al.*, 2011).

O potencial antioxidante do gênero *Lippia* também é observado em outras espécies. O estudo realizado por MARCIAL *et al.* (2014) com a espécie *Lippia*

integrifolia apresentou valores de IC₅₀ e AA% de 18,8 ppm/mL e 58,4% respectivamente.

Lippia adoensis também é bastante estudada por seu grande potencial antioxidante, um estudo realizado em 2020 com diversas espécies de plantas medicinais utilizadas na etiópia, mostrou que dentre as espécies selecionadas, *L. adoensis* foi a que apresentou melhor valor de IC₅₀ 20,99 µg/mL, devido ao seu grande teor de compostos fenólicos, que chegava a 720 mgEq.A.G./100g (SASIKUMAR *et al.*, 2020).

Sendo assim, assim como mostra a literatura, *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana* possuem grande potencial antioxidante, podendo ser possíveis agentes substitutos dos antioxidantes sintéticos utilizados na indústria como BHA e BHT ou associados com eles.

5.3 ENSAIO DE QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS E FLAVONOIDES TOTAIS

O ensaio de quantificação de fenóis totais consiste na quantificação dos compostos fenólicos pela redução do reagente Folin-Ciocalteu. O reagente é constituído de uma mistura dos ácidos fosfomolibídico e fosfotungstístico, no qual o molibdênio encontra-se na forma complexada Na₂MoO₄.H₂O e de coloração amarela devido estar no estado de oxidação 6⁺. Quando este composto está na presença de agentes redutores e em meio básico, estes metais formam os complexos molibdênio-tungstênio azuis, cujo estado de oxidação médio é entre 5⁺ e 6⁺ (Figura 12). A mudança de coloração amarela para azul (Figura 13) permite a quantificação destes compostos redutores por métodos espectrofotométricos (OLIVEIRA, 2014).

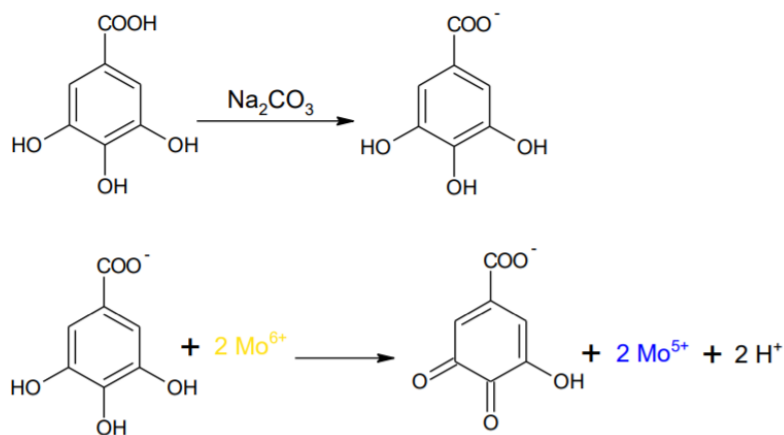


Figura 12: Reação do ácido gálico com molibdênio. **Fonte:** OLIVEIRA *et al.*, 2009.

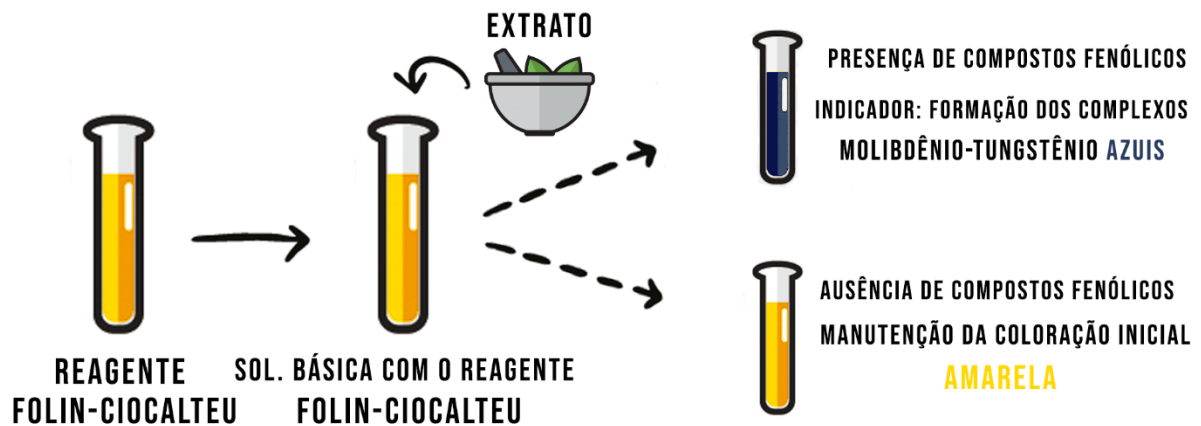


Figura 13: Alteração da coloração da solução devido a formação do complexo molibdênio-tungstênio azul. **Fonte:** Autoria própria

O ensaio de quantificação de flavonoides totais consiste da análise espectrofotométrica do complexo gerado entre o alumínio e os flavonoides presentes em uma determinada amostra (Figura 14), utilizando quercetina como padrão.

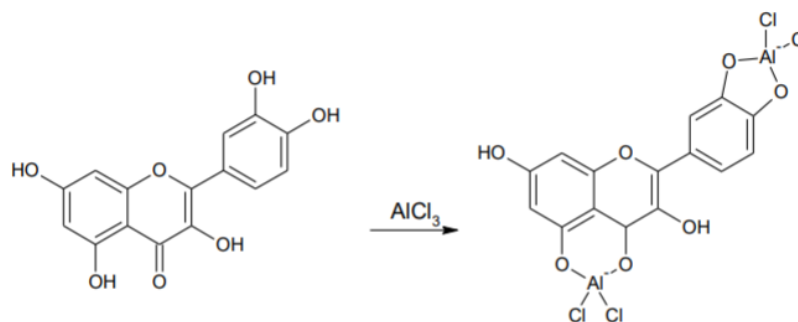


Figura 14: Formação do complexo gerado entre o cloreto de alumínio e quercetina. **Fonte:** SANTOS *et al.*, 1998.

Os resultados dos ensaios de quantificação de fenóis e flavonoides totais estão expressos na tabela 05.

Tabela 05 - Teores de fenóis totais e flavonoides totais encontrados nos extratos etanólicos bruto de *Lippia grata* e *Lantana cf. pohlana*.

Amostras	Teor	
	Fenóis Totais MgEq.AG/g	Flavonoides Totais MgEq.Quercetina/g
<i>Lippia grata</i>	102,5±13,26	13,69±0,52
<i>Lantana cf. pohlana</i>	90,14±36,73	18,55±1,91

Os valores de fenóis totais e flavonoides totais foram obtidos a partir da equação da reta de calibração do ácido gálico e quercetina respectivamente, com intervalo de confiança de 95%. Os valores são apresentados como média ± desvio padrão da média (n=3). **Fonte:** Autoria própria.

No ensaio de fenóis totais a espécie *Lippia grata* apresentou maior teor, chegando a valores de 102,5 mgEq.AG/g, ao passo que *Lantana cf. pohliana* apresentou teor de 90,14 mgEq.AG/g.

Já no ensaio de flavonoides totais, *Lantana cf. pohliana* apresentou teores de 18,55 mgEq.Quer/g e *Lippia grata* 13,69 mgEq.Quer/g.

O gênero *Lippia* é conhecido por apresentar teores consideráveis de compostos fenólicos, um estudo realizado por SINGULANI (2012) com diversas espécies do gênero, concluiu que os teores de fenóis totais variam desde 105,5 mgEq.AG/g para *Lippia pseudo-thea* até 234,1 mgEq.AG/g para *Lippia corymbosa*.

Apesar de apresentar teor de fenóis totais menor do que os encontrados por SINGULANI (2012) em diversas espécies do gênero, *Lippia grata* ainda consegue superar outras espécies. Um estudo realizado por DESSALEGN *et al.* (2020), avaliou os teores de fenóis totais presentes nas folhas de *Lippia adoensis var. Koseret Sebsebe*, onde foi encontrado 67,6±9,9 mgEq.AG/g. Entretanto, os teores de flavonoides em *Lippia grata* são menores quando comparados com esta mesma espécie. O mesmo estudo quantificou 22,8±0,3 mgEq.Quercetina/g para *Lippia adoensis var. Koseret Sebsebe* ao passo que em *L. grata* foi quantificado 13,69±0,52 mgEq.Quercetina/g.

MAROYI *et al.* (2017) quantificaram 12,46±4,31 mgEq.AG/100g para a espécie *Lippia javanica*. A espécie na literatura é conhecida por apresentar teores de compostos fenólicos superiores ao de *C. sinensis*, espécie utilizada cosmopolitamente por seu grande potencial antioxidante, que muitas das vezes é relacionado ao teor de compostos fenólicos (BHEBHE *et al.*, 2016).

Lippia grata e *Lantana cf. pohliana* também tem demonstrado teores superiores de compostos fenólicos e flavonoides quando comparado com *C. sinensis*, PEREIRA *et al.* (2014) determinaram os teores de compostos fenólicos dos chás verde, preto e branco de *Camellia sinensis*, cujo variavam de 30,55-60,85 mgEq.AP/g para fenóis e 6,35-8,92 mgEq.Quercetina/g.

SLOWING BARILLAS (1992) menciona que grande parte dos compostos fenólicos encontrados em espécies do gênero *Lippia* são derivados do ácido *p*-cumárico, ácido ferúlico e ácido sinápico, entretanto, outros autores também identificaram a presença de compostos derivados do ácido cafeico (PHAM HUU CHANH *et al.*, 1988; KANEDA *et al.*, 1992; NAKAMURA *et al.*, 1997; TAOUBI *et al.*, 1997).

SOUSA *et al.* (2015) quantificaram os fenóis totais do extrato etanólico bruto de *Lantana camara* e *Lantana montevidensis*, chegando ao resultado de $227,10 \pm 9,07$ $\mu\text{gEqA.G/mg}$ e $325,80 \pm 6,80$ $\mu\text{gEqA.G/mg}$ para as espécies respectivamente, quando comparado com os valores encontrados em *L. cf. pohliana*, a mesma tem demonstrado apresentar teores de compostos fenólicos superiores a aqueles encontrados nas espécies estudadas. Isso também pode ser observado no teor de flavonoides totais, onde no mesmo estudo, os autores quantificaram $46,55 \pm 1,50$ $\mu\text{gEq.Quer/mg}$ e $71,71 \pm 2,99$ $\mu\text{gEq.Quer/mg}$ para *Lantana camara* e *Lantana montevidensis*.

A quantificação de compostos fenólicos e flavonoides são importantes, pelo fato de a atividade antioxidante de diversos extratos de plantas estarem atribuídas a presença desses compostos, especialmente os flavonoides (GRAMZA *et al.*, 2004).

Lantana cf. pohliana também tem demonstrado possuir teores de fenóis totais superiores à outras espécies, como é o caso de *Lantana trifolia*, IMBEZI *et al* (2014) mensuraram o teor de compostos fenólicos totais nas folhas de *L. trifolia* utilizando a metodologia do reagente Folin Ciocalteu, onde em termos de ácido gálico foi possível quantificar $29,97 \pm 1,46$ mg/g.

Portanto, *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana*, apresentam teores de fenóis e flavonoides totais bastantes promissores quando comparadas com outras espécies dos gêneros na qual estão inseridas.

5.4 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA POR CLAE-DAD

O extrato etanólico bruto de *Lippia grata* apresentou 62 picos, dentre estes 5 foram os majoritários (Figura 15), a tabela 06 apresenta seus tempos de retenção (TR) e suas respectivas áreas. Foi possível identificar apenas uma substância no extrato da espécie quando realizada a comparação do tempo de retenção e espectro de UV com as substâncias químicas de referência no comprimento de onda de 270 nm. O composto identificado se tratava da flavanona Naringenina (RT: 30,32min, λ_{max} : 231 e 288), sendo um dos compostos majoritários no extrato da espécie no comprimento de onda avaliado (pico 3).

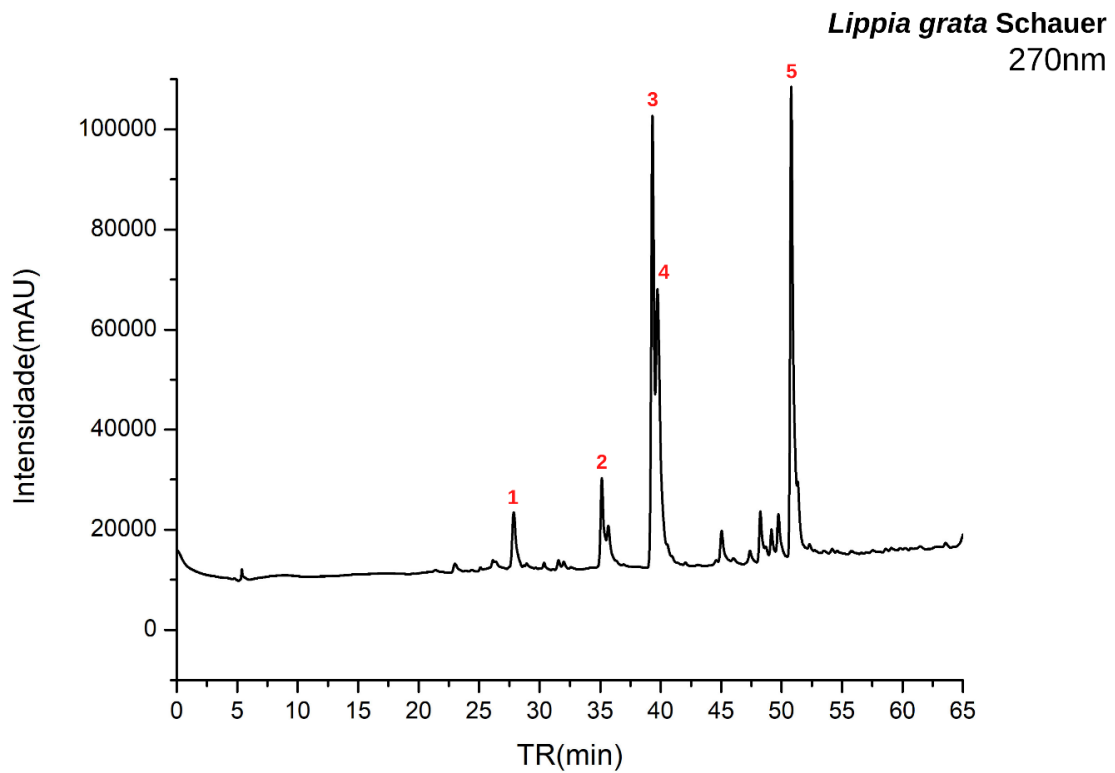


Figura 15: Cromatograma obtido por de CLAE-DAD da espécie *Lippia grata* no comprimento de onda de 270nm. **Fonte:** Autoria própria.

Tabela 06 - Tempo de retenção (min) e área dos compostos majoritários encontrados em *Lippia grata*.

COMPOSTOS MAJORITÁRIOS <i>Lippia grata</i> Schauer		
Picos	TR (min)	Área
1	27,06	8160
2	35,12	336846
3	39,32	1458162
4	39,73	1615532
5	50,78	1706367

Fonte: Autoria própria

A figura 16 mostra a comparação por sobreposição dos cromatogramas da amostra e da Naringenina e os espectros de UV de ambas respectivamente (Figura 17 e 18), o tempo de retenção, conformidade e a λ_{max} do espectro de UV confirma a presença da Naringenina em *Lippia grata*.

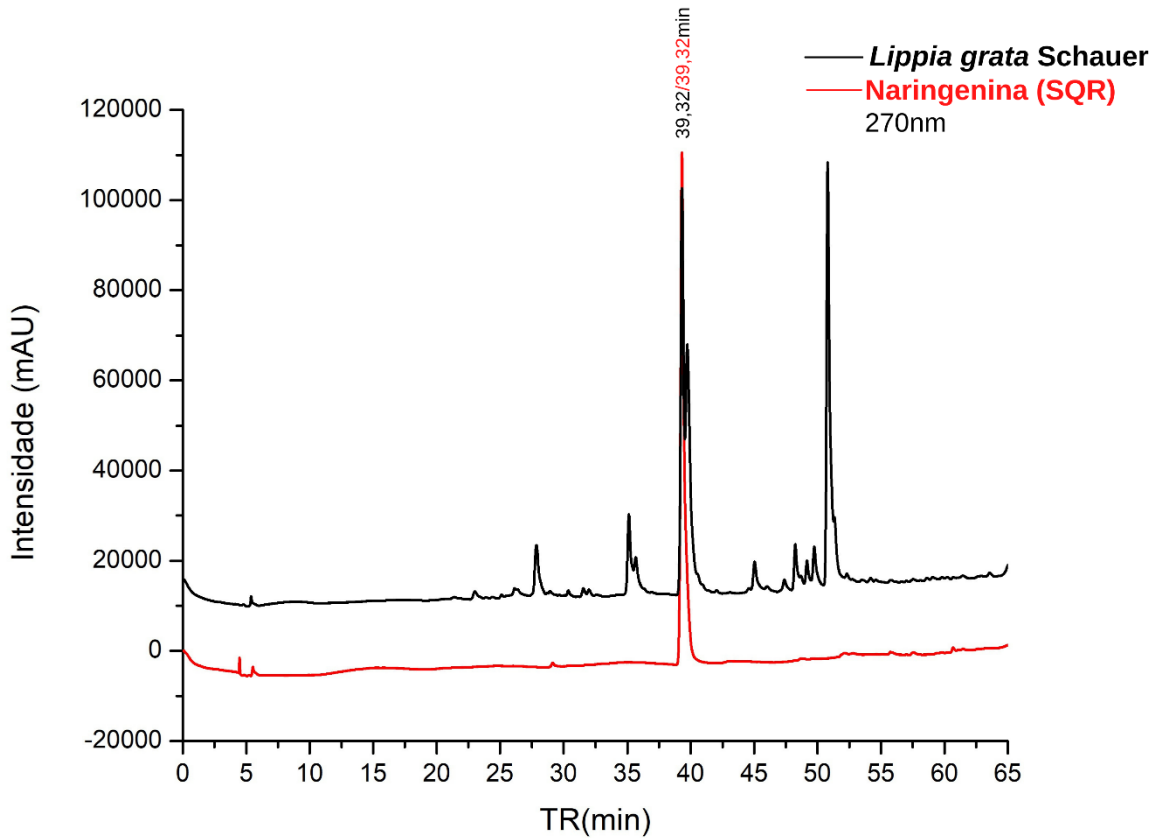
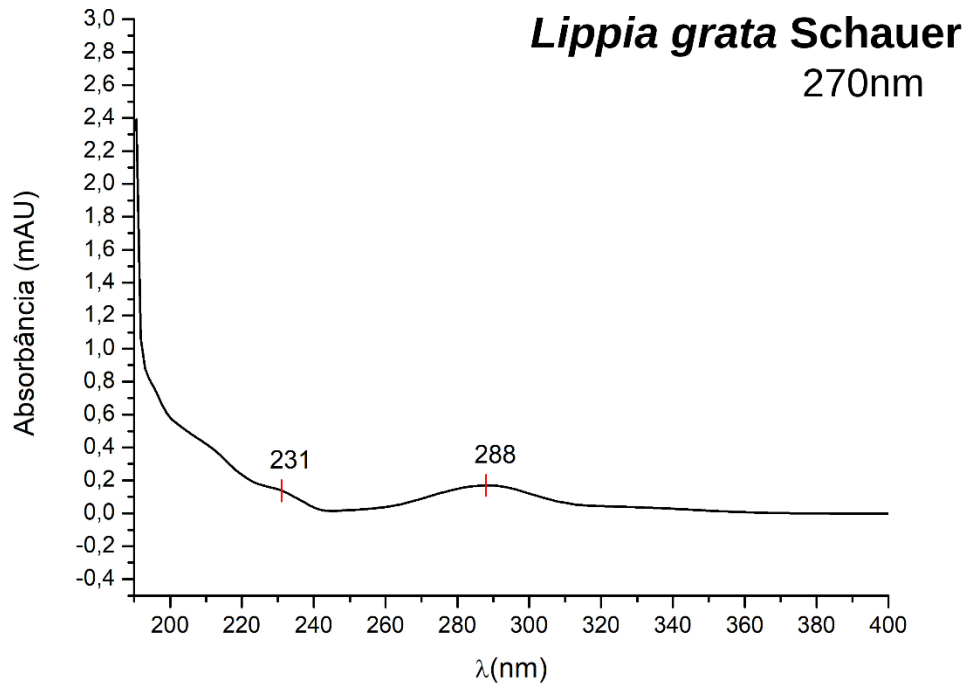


Figura 16: Sobreposição dos cromatogramas de *Lippia grata* e Naringenina no comprimento de onda de 270 nm. **Fonte:** Autoria própria.



Fonte 17: Espectro de UV do pico 3 de *Lippia grata* no comprimento de onda de 270nm. **Fonte:** Autoria própria.

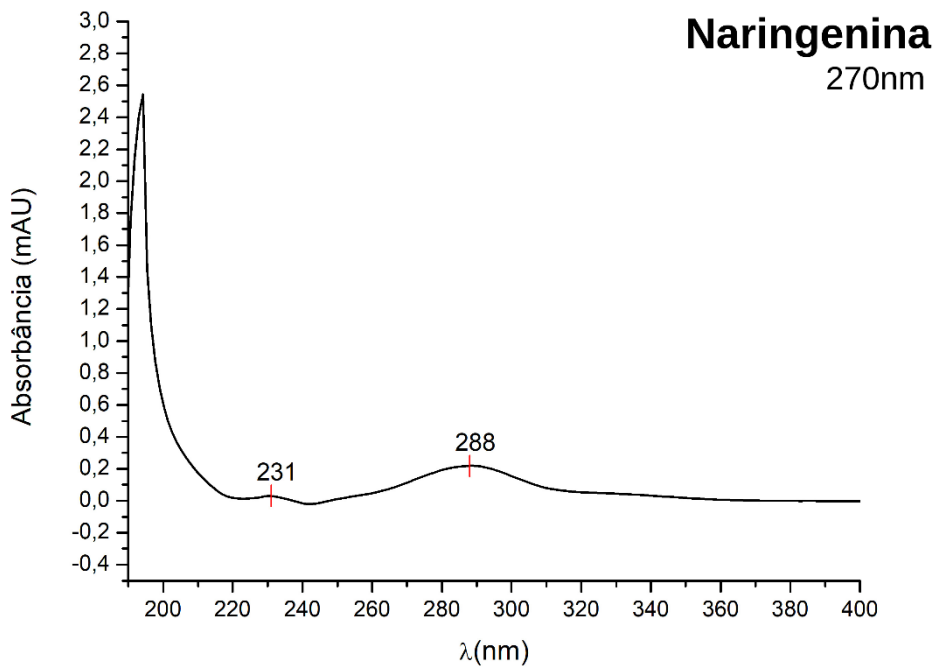


Figura 18: Espectro de UV da Naringenina no comprimento de onda de 270nm. **Fonte:** Autoria própria.

A presença da naringenina (figura 19) em espécies do gênero *Lippia* já é reportada por outros autores, como mostra o trabalho realizado por ALMEIDA *et al.* (2010) onde conseguiram isolar e identificar o composto do extrato etanólico de *Lippia sidoides*, sendo o mesmo inédito na espécie.

PASCUAL e colaboradores (2001) também relataram a presença da flavonona naringenina na espécie *Lippia graveolens*. GUIMARÃES *et al.* (2012) correlacionam a atividade antinoceptiva e antiinflamatória de *Lippia gracilis* a presença também desta flavonona.

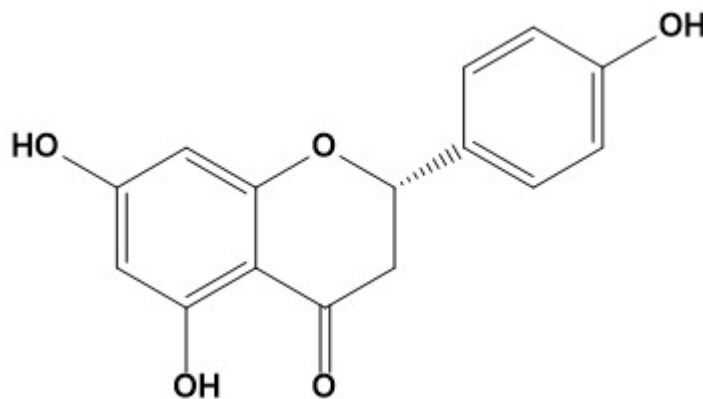


Figura 19: Estrutura química da Naringenina. **Fonte:** Autoria própria.

A naringenina foi identificada como um dos compostos majoritários no extrato hidroalcolólico de *Lippia origanoides* coletada no Pará, este mesmo extrato apresentou atividade hipoglicêmica em ratos diabéticos (MIRANDA, 2021).

COELHO (2015) determinou a naringenina como um possível biomarcador da espécie *Lippia origanoides*, e correlacionando a atividade anti-hipertensiva da espécie com o biomarcador.

Os relatos das atividades biológicas e farmacológicas da naringenina são bem reportadas na literatura. Dentre as atividades, estão mencionadas o potencial antiinflamatório, neuroprotetor, antioxidativo, além do seu uso no tratamento de doenças cardiovasculares (MOGHADDAM *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021; DENG *et al.*, 2021).

Para *Lantana cf. pohliana* foram detectados 33 picos cromatográficos (Figura 20), dentre eles, 5 eram majoritários (Tabela 07).

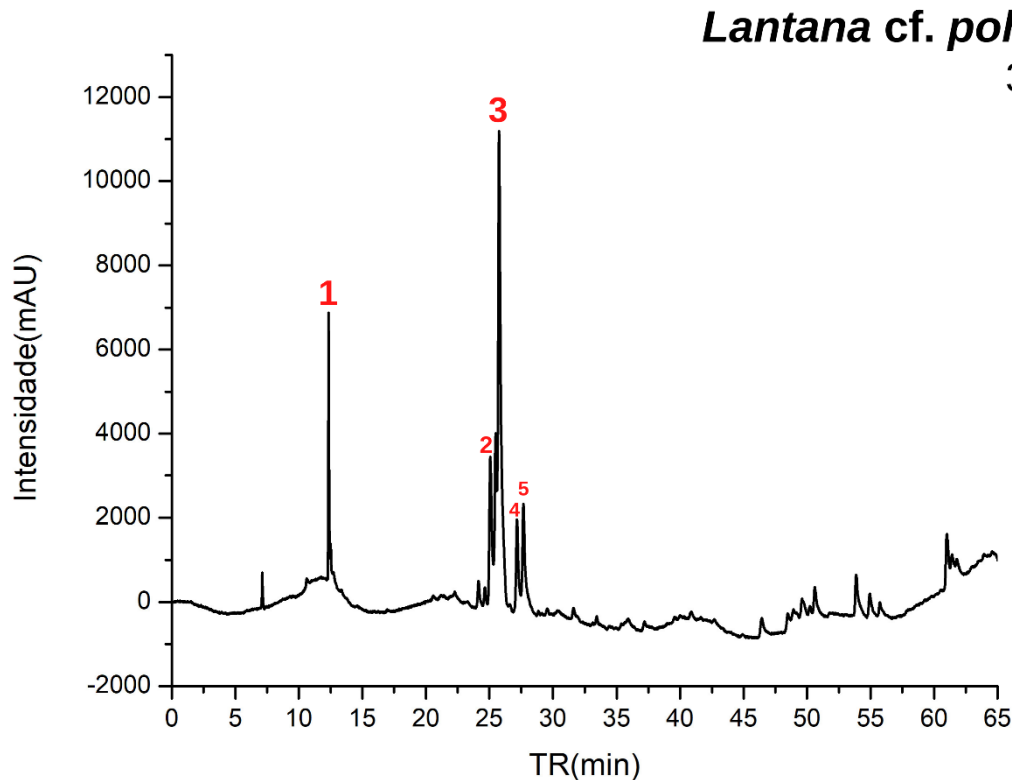


Figura 20: Cromatograma do extrato etanólico bruto de *Lantana cf. pohliana* em 320 nm, obtido por CLAE-DAD. **Fonte:** Autoria própria.

Tabela 07 - Tempo de retenção (min) e área dos compostos majoritários encontrados em *Lantana cf. pohliana*.

COMPOSTOS MAJORITÁRIOS <i>Lantana cf. pohliana</i> Schauer		
Picos	TR (min)	Área
1	12,32	8160
2	24,13	336846
3	25,06	1615532
4	27,15	1706367
5	27,65	44807

Fonte: Autoria própria

Ao passo que na *L. grata* foi possível identificar um composto, em *L. cf. pohliana* não foi possível identificar nenhum quando comparado o TR e espectro de UV com os das SQR. Isso reforça a limitação do uso da técnica de HPLC-DAD em níveis exploratórios, entretanto, ambas as amostras foram enviadas para análises por LC-MS, e até o momento da apresentação deste trabalho, os resultados não foram obtidos.

A figura 21 mostra os espectros de UV dos compostos majoritários encontrados no extrato etanólico bruto de *Lantana cf. pohliana* por HPLC-DAD.

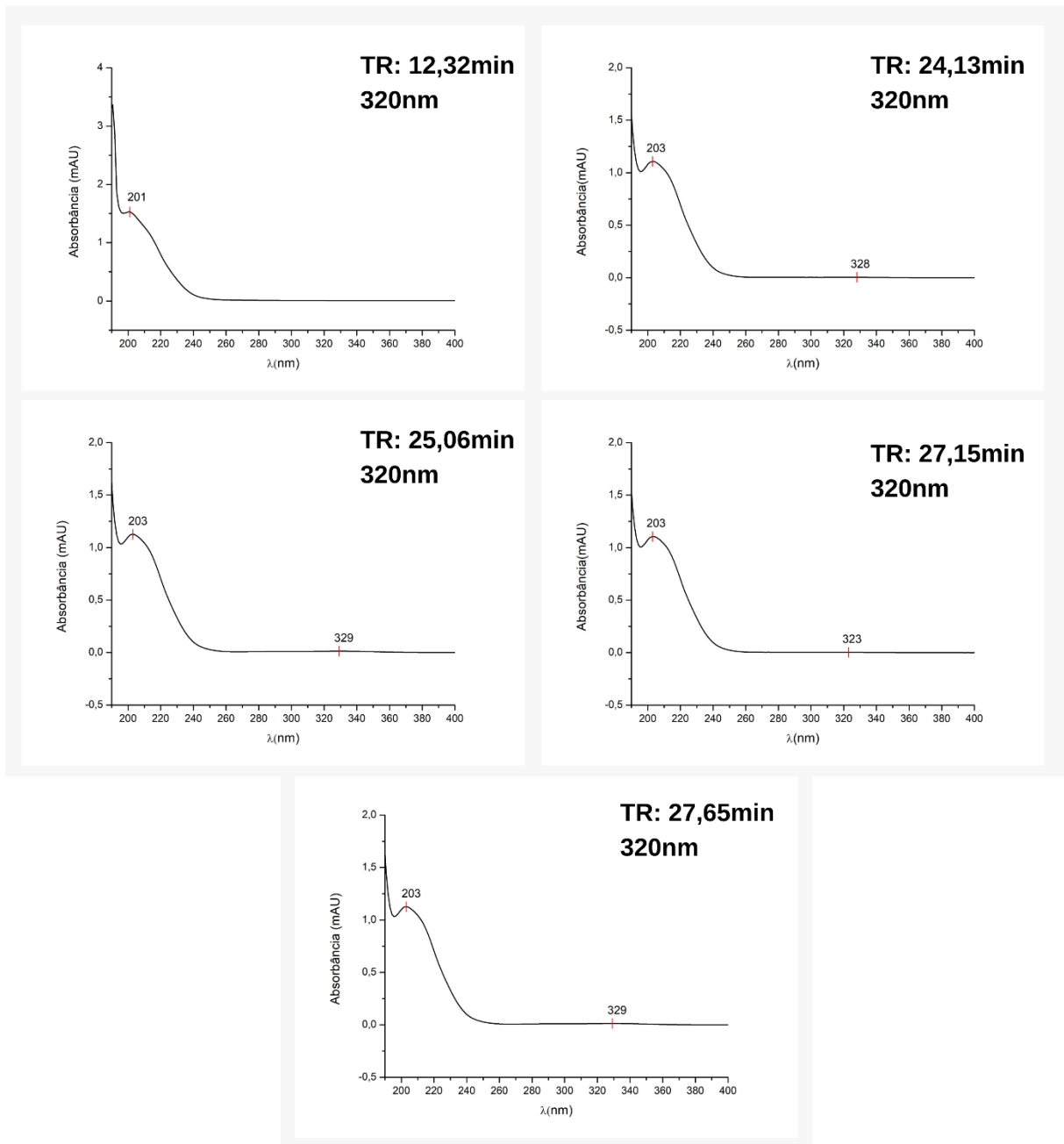


Figura 21: Espectros de UV dos picos majoritários encontrados no extrato etanólico bruto de *Lantana cf. pohliana* no comprimento de onda de 320nm. **Fonte:** Autoria própria

5.5 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE PRELIMINAR FRENTE À *Artemia salina*

A avaliação da toxicidade preliminar de produtos naturais frente à *Artemia salina*, consiste na exposição dos náuplios do microcrustáceo durante 48h com a amostra, e posteriormente é realizado o cálculo para determinar a concentração letal mínima para causar a morte de 50% da população. Segundo McLaughlin, Ching-Jer e Smith (1993), os produtos naturais podem ser classificados de acordo com sua CL₅₀ em três classes: Produtos naturais que apresentam toxicidade baixa (CL₅₀ ≥ 500 µg/mL), toxicidade moderada (CL₅₀ 100 ≥ 500 µg/mL), elevada toxicidade (CL₅₀ < 100 µg/mL).

O resultado do teste de toxicidade preliminar frente à *Artemia salina* estão expressos na tabela 08.

Tabela 08 - Concentração letal 50 em µg/mL dos extratos etanólicos bruto de *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana* frente a *Artemia salina*.

Amostras	CL ₅₀ (µg/mL)	
	Após 24h	Após 48h
<i>Lippia grata</i>	3,22±2,12	3,22±2,12
<i>Lantana cf. pohliana</i>	64,36±12,74	1,46±0,30

Resultados expressos como média, ±SD, n=3

Fonte: Autoria própria.

Seguindo a classificação sugerida por McLaughlin, Ching-Jer e Smith (1993), os extratos etanólicos de ambas espécies apresentaram elevada toxicidade. Essa toxicidade elevada também é observada em outras espécies dos gêneros *Lippia* e *Lantana*.

Lippia grata apresentou valor de CL₅₀ de 3,22 µg/mL nas primeiras 24h o que permaneceu até 48h, já em *Lantana cf. pohliana* foi possível observar valores de CL₅₀ nas primeiras 24h de 64,36 µg/mL, chegando a valores de 1,46 µg/mL após 48h.

AJAIYEOBA *et al.* (2006) realizaram o teste de toxicidade preliminar com *Lippia multiflora* onde a mesma se demonstrou apresentar elevada citotoxicidade, com CL₅₀ de 1,1 µg/mL frente à *Artemia salina*.

DAVID *et al* (2007) realizaram estudos de diversas plantas da Caatinga, incluindo duas espécies de Verbenaceae do gênero *Lippia* e *Lantana*, sendo elas *Lippia cf. microphylla* e *Lantana canescens*, onde também observaram toxicidade elevada para *L. cf. microphylla* (73,7 µg.mL⁻¹) e toxicidade moderada para *L. canescens* (124,4 µg.mL⁻¹)

Lippia javanica, uma espécie amplamente utilizada na África em forma de infuso também apresentou toxicidade elevada em estudos de toxicidade com *A. salina*, como comprova RAMULONDI *et al.* (2019), onde a espécie apresentou CL₅₀ de 52,0 µg.mL⁻¹.

Os extratos vegetais em geral apresentam alta toxicidade contra *Artemia salina*, isso pode estar diretamente associado à atividade citotóxica do produto natural (AMARANTE *et al.*, 2011; OLIVARES-BAÑUELOS *et al.*, 2019).

Sendo assim, é importante o desenvolvimento de estudos com as espécies, visando avaliar a toxicidade dos extratos etanólicos bruto em animais superiores, uma vez que os testes de letalidade com *A. salina* são utilizados vastamente para direcionar outros testes de toxicidade, por ser um método preliminar e de baixo custo. Como a letalidade em testes realizados com *A. salina* podem ser correlacionados à atividade citotóxica de extratos e substância frente alguns tumores humanos (MEYER *et al.*, 1982), supõe que as espécies se demonstram promissoras para a descoberta de novos fármacos antitumorais derivados de plantas, como já vem acontecendo, JÚNIOR e colaboradores (2010), avaliaram a atividade anticâncer de diversas plantas brasileiras, e apenas *Lantana fucata* apresentou atividade antitumoral bastante promissora contra diversas linhagens de células, além disso, a espécie também apresentou resultados promissores quando submetida à testes de inibição do desenvolvimento de ovos de ouriço do mar, tal resultado supõe que os extratos de *L. fucata* conseguem inibir a síntese de DNA, síntese proteica e montagem de microtúbulos (JACOBS *et al.*, 1981; FUSETANI, 1987).

5.6 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA FRENTE *Aeromonas hydrophila* E *Staphylococcus aureus*.

Os resultados da atividade antibacteriana dos extratos etanólicos bruto de *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana* estão expressos em CIM e CBM na tabela 10.

Ambas as espécies apresentaram resultados bastante promissores frente aos patógenos testados. TAMOKOU e colaboradores (2017) mencionam que extratos com CIM inferiores a 100 µg/mL apresentam elevada atividade antibacteriana. Sendo assim, ambos os extratos apresentaram elevada atividade antibacteriana frente *A. hydrophila* e *S. aureus*, chegando a valores de 6,25 µg/mL para *Lantana cf pohliana*

Tabela 10 - Concentração inibitória mínima e concentração bactericida mínima dos extratos de *L. grata* e *L. cf. pohliana* frente *Aeromonas hydrophila* e *Staphylococcus aureus*.

AMOSTRAS	<i>Aeromonas hydrophila</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	CIM	CBM	CIM	CBM
<i>Lippia grata</i>	33 µg/mL	12,5 µg/mL	62,5 µg/mL	500 µg/mL
<i>Lantana cf. pohliana</i>	6,25 µg/mL	12,5 µg/mL	6,25 µg/mL	-
Gentamicina	125 µg/mL	125 µg/mL	6,25 µg/mL	6,25 µg/mL
Cloranfenicol	33 µg/mL	6,25 µg/mL	500 µg/mL	-

CIM= concentração inibitória mínima; CBM = concentração bactericida mínima. As CIMs e CBMs são expressas em µg/mL . (-) ausência de atividade em todas as concentrações testadas.

Espécies do gênero *Lantana* já são estudadas por seu grande potencial antibacteriano, como mostra o estudo realizado por BARRETO *et al.* (2010), onde os autores avaliaram a CIM de *Lantana camara* e *Lantana montevidensis* frente *P. aeruginosa* e *E. coli*, os resultados mostram que *L. montevidensis* obteve valores de CIM de 8 µg/mL e 16 µg/mL para os microrganismos respectivamente.

Os extratos etanólicos e diclorometano de *Lippia origanoides* demonstraram alto potencial como fonte de compostos capazes de modificar os fenótipos de resistência a aminoglicosídeos frente à *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (BARRETO *et al.*, 2014).

O gênero *Lippia* já é utilizado etnofarmacologicamente no tratamento de infecções fúngicas e bacterianas, como é o caso da espécie *Lippia alba*, conhecida popularmente no nordeste brasileiro como erva cidreira, esta espécie tem demonstrado grande potencial antibacteriano, onde muitas das vezes são

relacionados à presença de flavonoides na composição química da mesma, sendo *L. alba* altamente eficiente contra bactérias gram-positivas (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Grande parte dos relatos de atividade antibacteriana das espécies de ambos os gêneros em questão, são relacionados aos seus óleos essenciais.

HERNÁNDEZ *et al.* (2005) demonstraram a eficiência do óleo essencial de *Lantana achyranthifolia* frente à 14 espécies de bactérias gram-positivas e gram-negativas, como exemplo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhi*.

SALGUEIRO e colaboradores (2003), investigaram que os óleos essenciais de *Lippia graveolens* com maiores teores de carvacrol foram bastante eficazes contra diferentes cepas de bactérias gram-positivas e gram-negativas quando comparados com a atividade do OE da mesma espécie, entretanto com maior teor de timol.

O uso dietético do óleo essencial de *Lippia sidoides* demonstrou ser eficaz no aumento da respiração dos leucócitos em peixes infectados com *Aeromonas hydrophila*, sugerindo que o mesmo pode ser utilizado em dietas para o tratamento de aeromonose (MONTEIRO *et al.*, 2021).

SALOMÓN *et al.* (2020) avaliaram o potencial imunomodulatório do extrato das folhas de *Lippia citriodora*, mostrando que o extrato rico em triterpenóides e compostos polifenólicos, principalmente ácido ursólico e verbacósídeo, possui propriedades imunomodulatória que pode ser incorporado em dietas para peixes.

Há poucos relatos do uso de espécie do gênero *Lantana* frente à *Aeromonas hydrophila*, entretanto, OLIVEIRA *et al.* (2007) testou o extrato de 13 espécies frente à cepas de *A. hydrophila* e *S. aureus*, e dentre as espécies testadas a que apresentou melhor resultados de CIM e CBM foi a *Lantana lilacina*.

Assim como acontece para o gênero *Lantana*, existem poucos relatos na literatura do uso e testes *in vitro* de *Lippia* frente a *Aeromonas hydrophila*, entretanto, os OE de suas espécies são bastante estudados e muito promissores, como mostra o trabalho realizado SUTILI *et al.* (2015), que concluíram que o óleo essencial de *Lippia alba* promove em até 90% a taxa de sobrevivência de *Rhamdia quelen* infectados com aeromonas.

Diante do que é mencionado na literatura e os resultados obtidos com *Lippia grata* e *Lantana cf. pohliana*, é possível observar que ambas as espécies possuem grande potencial que precisam ser melhor explorados para o desenvolvimento de futuros produtos tecnológicos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da triagem fitoquímica mostram que as classes de compostos encontradas de forma majoritária em ambas as espécies são triterpenos e esteróides, antraquinonas, mono, sesqui e diterpenos.

Os teores de flavonoides e fenóis totais foram bastante promissores quando comparados com outras espécies de ambos os gêneros e de origem exótica.

Ambas as espécies possuem moderada atividade antioxidante, sendo que *Lippia grata* foi a que apresentou melhores resultados nos ensaios realizados

Apesar de apresentar alta toxicidade nos testes com *Artemia salina*, é necessário a realização de testes toxicológicos mais aprofundados, visando avaliar este comportamento em animais superiores.

As espécies *Lippia grata* Schauer e *Lantana cf. pohliana* Schauer apresentaram alto potencial antibacteriano frente à *Staphylococcus aureus* e *Aeromonas hydrophila*, é importante avaliar esse potencial frente a outros microrganismos patogênicos bem com sua atividade imunomodulatória.

Não foi possível identificar de forma preliminar os possíveis marcadores químicos das espécies, entretanto é importante estudos futuros visando o desenvolvimento de métodos analíticos, além da identificação dos compostos presentes em *Lantana cf. pohliana*.

Os resultados deste trabalho contribuem para a validação da diversidade química e terapêutica da Caatinga, um bioma que constantemente é alvo de cegueira científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEROUMAND A, DEOKULE, SS. Comparison of phenolic compounds of some edible plants of Iran and India. **Pakistan J Nut**; 7:582-585. 2008.

AJAIYEOBA, E. O.; ABIODUN, O. O.; FALADE, M. O.; OGBOLE, N. O.; ASHIDI, J. S.; HAPPI, C. T.; AKINBOYE, D. O. In vitro cytotoxicity studies of 20 plants used in Nigerian antimalarial ethnomedicine. **Phytomedicine**, vol. 13, nº 4, p. 295–298, mar. 2006.

ALAHMARI F, DEY S, EMWAS A-H, DAVAASUREN B, ROTHENBERGER A (2019) Layered copper thioaluminate K₂Cu₃AlS₄: synthesis, crystal structure, characterization and solid-state ²⁷Al and ³⁹K NMR studies. **J Alloys Compd** 776:1041–1047

ALMEIDA, J. R. G. S.; OLIVEIRA, M. R.; GUIMARÃES, A. L.; OLIVEIRA, A. P.; RIBEIRO, L. A. A.; LÚCIO, A. S. S. C.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Phenolic quantification and antioxidant activity of *Anaxagorea dolichocarpa* and *Duguetia chrysocarpa* (Annonaceae). **International Journal of Pharma and BioSciences**, v. 2, n. 4, p. 367-374, 2011.

ALMEIDA, M. C. S. de; ALVES, L. A.; SOUZA, L. G. da S.; MACHADO, L. L.; MATOS, M. C. de; OLIVEIRA, M. C. F. de; LEMOS, T. L. G.; BRAZ-FILHO, R. Flavonoides e outras substâncias de *Lippia sidoides* e suas atividades antioxidantes. **Química Nova**, vol. 33, nº 9, p. 1877–1881, 2010.

AMARANTE, C. B. DO et al. Estudo fitoquímico biomonitorado pelos ensaios de toxicidade frente à *Artemia salina* e de atividade antiplasmódica do caule de aninga (*Montrichardia linifera*). **Acta Amazonica**, v. 41, n. 3, p. 431-434, 2011.

ANDERSSON, Dan I *et al.* Antibiotic resistance: turning evolutionary principles into clinical reality. **FEMS Microbiology Reviews**, vol. 44, nº 2, p. 171–188, 25 jan. 2020.

ANDRÉS, A.I., PETRÓN, M.J., ADÁMEZ, J.D., LÓPEZ, M., TIMÓN, M.L. (2017). Food by-products as potential antioxidant and antimicrobial additives in chill stored raw lamb patties. **Meat Science**, v.129, p. 62-70.

ANVISA, Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira 2 ed. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2021.

ARAÚJO, G. M. Avaliação da atividade anti-Helicobacter pylori e citotóxica in vitro de extratos orgânicos obtidos das folhas de Encholirium spectabile e Syzygium cumini. **Mestr em Ciências Biológicas**—Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, mar. 2014.

ARTHUR H, JOUBERT E, DE BEER D, MALHERBE CJ, WITTHUHN RC. Phenylethanoid glycosides as major antioxidants in Lippia multiflora herbal infusion and their stability during steam pasteurisation of plant material. **Food Chem.** 127:581–588. 2011.

AZEVEDO, S.K.S.; SILVA, I.M. Plantas medicinais e de uso religioso comercializadas em mercado e feiras livres no Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 1, p. 185-194, 2006.

BANERJEE, R., VERMA, A. K., SIDDIQUI, M. W. (EDS.). (2017). Natural Antioxidants: Applications in Foods of Animal Origin. **CRC Press**.

BAQUERO F, LANZA VF, CANTON R & COQUE TM (2015) Public health evolutionary biology of antimicrobial resistance: priorities for intervention. **Evol Appl** 8: 223-239.

BARRETO, F. S.; SOUSA, E. O.; RODRIGUES, F. F. G.; COSTA, J. G. M.; CAMPOS, A. R. Antibacterial Activity of Lantana camara Linn Lantana montevidensis Brig Extracts from Cariri-Ceara, Brazil. **Journal of Young Pharmacists**, vol. 2, nº 1, p. 42–44, jan. 2010.

BARROS, A.V.D *et al.* RIQUEZAS DA CAATINGA E SEU POTENCIAL FARMACOLÓGICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **South American Journal**, Rio Branco, UFACv.8 n.1(2021):Edição jan/abr.ISSN: 2446-4821AS

BHAKTA D, GANJEWALA D. Effect of leaf positions on total phenolics, flavonoids and proantho-cyanidins content and antioxidant activities in *Lantana camara* L. **J Sci Res.**;1(2):363-369. 2009.

BRASIL, M. DA S. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **ANVISA**. 2016.

BRITO, S.M.O;et al. Analysis of bioactivities and chemical composition of *Ziziphusjoazeiro* Mart. using HPLC–DAD. **Food Chem**, v. 186, n. 21, p. 185-191, 2015

CAMPOS, S. C., SILVA, C. G., CAMPANA, P. R. V., & ALMEIDA, V. L. Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, 18(1), 373–382. 2016.

CARDOSO, Pedro Henrique; O'LEARY, Nataly; SALIMENA, Fátima Regina Gonçalves. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Verbenaceae. **Rodriguésia**, vol. 69, nº 3, p. 1397–1403, set. 2018.

CARTAXO, S.L.; SOUZA, M.M.A.; ALBUQUERQUE, U.P. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**. v.131, p. 326-342, 2010.

COELHO, A.G. *Lippia organoides* H.B.K.: Obtenção do extrato padronizado, avaliação do efeito hipotensor e desenvolvimento de comprimidos. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI. 2014.

DAVAASUREN B, EMWAS A-H, ROTHENBERGER A (2017) MAu2GeS4-Chalcogel (M = Co, Ni): heterogeneous intra- and intermolecular hydroamination catalysts. **Inorg Chem** 56(16):9609–9616 121.

DAVID, J. P.; MEIRA, M.; DAVID, J. M.; BRANDÃO, H. N.; BRANCO, A.; DE FÁTIMA AGRA, M.; BARBOSA, M. R. V.; DE QUEIROZ, L. P.; GIULIETTI, A. M. Radical scavenging, antioxidant and cytotoxic activity of Brazilian Caatinga plants. **Fitoterapia**, vol. 78, nº 3, p. 215–218, abr. 2007.

DELGADO-ALTAMIRANO, Ronna; LÓPEZ-PALMA, Rosa; MONZOTE, Lianet; DELGADO-DOMÍNGUEZ, José; BECKER, Ingeborg; RIVERO-CRUZ, José; ESTURAU-ESCOFET, Nuria; VÁZQUEZ-LANDAVERDE, Pedro; ROJAS-MOLINA, Alejandra. Chemical Constituents with Leishmanicidal Activity from a Pink-Yellow Cultivar of *Lantana camara* var. *aculeata* (L.) Collected in Central Mexico. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 20, nº 4, p. 872, 18 fev. 2019.

DENG, C.; YI, R.; FEI, M.; LI, T.; HAN, Y.; WANG, H. Naringenin attenuates endoplasmic reticulum stress, reduces apoptosis, and improves functional recovery in experimental traumatic brain injury. **Brain Research**, vol. 1769, p. 147591, out. 2021.

DESSALEGN, ENGIDA & BULTOSA, GEREMEW & DESSE HAKI, GULELAT & RUPASINGHE, H P VASANTHA. Effect of Extraction Solvents on Total Phenolic Contents and in vitro Antioxidant Activity of the Leaves of *Lippia adoensis* var. *Koseret Sebsebe*. 10.7176/FSQM/94-04. 2020.

DOS SANTOS JÚNIOR, H. M.; OLIVEIRA, D. F.; DE CARVALHO, D. A.; PINTO, J. M. A.; CAMPOS, V. A. C.; MOURÃO, A. R. B.; PESSOA, C.; DE MORAES, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V. Evaluation of native and exotic Brazilian plants for anticancer activity. **Journal of Natural Medicines**, vol. 64, nº 2, p. 231–238, 4 fev. 2010.

DUARTE-ALMEIDA, J. M.; SANTOS, R. J. dos; GENOVESE, M. I.; LAJOLO, F. M. Avaliação da atividade antioxidante utilizando sistema beta-caroteno/ácido linoléico e método de seqüestro de radicais DPPH. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**. [S. l.]: FapUNIFESP (SciELO), jun. 2006.

ETUH, M A *et al.* “*Lantana camara* ethanolic leaves extracts exhibit anti-aging properties in *Drosophila melanogaster*: survival-rate and life span studies.” **Toxicology research** vol. 10,1 79-83. 12 Jan. 2021, doi:10.1093/toxres/tfaa098

FELIX, Stênio Freitas; RODRIGUES, Alzeir Machado; RODRIGUES, Ana Livya Moreira; DE FREITAS, José Claudio Carneiro; ALVES, Daniela Ribeiro; DA SILVA, Alice Araújo; DOS SANTOS, Dayanne Lima; DE OLIVEIRA, Kethelly Rayne Lima; MONTES, Renato Almeida; DA SILVA, Marcus Vinicius Ferreira; DA SILVA LOPES,

Francisco Flávio; DE MORAIS, Selene Maia. Chemical Composition, Larvicidal Activity, and Enzyme Inhibition of the Essential Oil of *Lippia grata* Schauer from the Caatinga Biome against Dengue Vectors. **Pharmaceuticals**, vol. 14, nº 3, p. 250, 10 mar. 2021.

FENALTI, J.M;ET AL. Diversidade das plantas brasileiras com potencial anti -helmíntico. *Vittale*.**Rev Bras Ciênc Saúde**, v. 28, n. 6 p. 38-48, 2016.

FERNANDES, M.F; QUEIROZ, L.P. Vegetação e flora da Caatinga. **Ciênc Cult**, v. 70, n. 4, p. 51-56, 2018.

FRIMODT-MOLLER J, ROSSI E, HAAGENSEN JAJ, FALCONE M, MOLIN S & JOHANSEN HK (2018) Mutations causing low level antibiotic resistance ensure bacterial survival in antibiotic-treated hosts. **Sci Rep** 8: 12512.

FUNARI, C.S *et al.*,. Metabolômica, uma abordagem otimizada para exploração da biodiversidade brasileira: estado da arte, perspectivas e desafios. **Quim Nova**. 2013;36(10):1605-9.

FUSETANI N. Marine metabolites which inhibit development of echinoderm embryos. In: Scheuer PJ (ed) **Bioorganic marine chemistry**. Springer, Berlin, pp 61–91. 1987.

GUARIM NETO, G.; MORAIS, R.G. Recursos Medicinais de Espécies do Cerrado de Mato Grosso: Um estudo bibliográfico. **Acta Botanica Brasilica**, v. 17, n. 4, p. 561-584, 2003.

GUILHON, C.C., RAYMUNDO, L.J.R.P., ALVIANO, D.S., BLANK, A.F., ARRIGONI-BLANK, M.F., MATHEUS, M.E., CAVALCANTI, S.C.H., ALVIANO, C.S., FERNANDES, P.D. Characterisation of the anti-inflammatory and antinociceptive activities and the mechanism of the action of *Lippia gracilis* essential oil. **J. Ethnopharmacol.** 135, 406-413. 2010.

GUIMARÃES, A. G.; GOMES, S. V. F.; MORAES, V. R. S.; NOGUEIRA, P. C. L.; FERREIRA, A. G.; BLANK, A. F.; SANTOS, A. D. C.; VIANA, M. D.; SILVA, G. H.;

QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Phytochemical characterization and antinociceptive effect of *Lippia gracilis* Schauer. **Journal of Natural Medicines**, v. 66, p. 428-434, 2012.

HERNÁNDEZ, T.; CANALES, M.; AVILA, J. G.; GARCÍA, A. M.; MARTÍNEZ, A.; CABALLERO, J.; VIVAR, A. R. de; LIRA, R. Composition and antibacterial activity of essential oil of *Lantana achyranthifolia* Desf. (Verbenaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 96, nº 3, p. 551–554, jan. 2005.

JACOBS RS, WHITE S, WILSON L. Selective compounds derived from marine organisms: effects on cell division in fertilized sea urchin eggs. **Fed Proc** 40:26–29. 1981

JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal of HerbMed Pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2018.

JUNYA DE LACORTE SINGULANI,. Chemical composition and antioxidant activity of *Lippia* species. **Journal of Medicinal Plants Research**, vol. 6, nº 27, 18 jul. 2012.

KANEDA, N., LEE, I.-S., GUPTA, M.P., SOEJARTO, D.D., KINGHORN, D., 1992. (+)-4-Hydroxy-hernandulcin, a new sweet sesquiterpene from the leaves and flowers of *Lippia dulcis*. **Journal of Natural Products** 55, 1136–1141. 1988.

KAPEPULA, P. M.; MBOMBO MUNGITSHI, P.; FRANCK, T.; MOUITHYS-MICKALAD, A.; MUMBA NGOYI, D.; KALENDA, P. D. T.; KABAMBA NGOMBE, N.; SERTEYN, D.; TITS, M.; FRÉDÉRICH, M.; TAMFUM MUYEMBE, J.-J. Antioxidant potentiality of three herbal teas consumed in Bandundu rural areas of Congo. **Natural Product Research**, vol. 31, nº 16, p. 1940–1943, 1 dez. 2016.

KUMAR, S.; SANDHIR, R.; OJHA, S. Evaluation of antioxidant activity and total phenol in different varieties of *Lantana camara* leaves. **BMC Research Notes**, vol. 7, nº 1, 22 ago. 2014.

LEAL, T. T. B., OLIVEIRA, F. É. R., OLIVEIRA, V. C., GONZALEZ, S. D. P., SILVA, R. M. S. REIS, A. S., SILVA, R. (2016/ abril). Extrato de pimenta dioica no

controle in vitro de *Aspergillus niger*, patógeno da cultura do sisal. **Magistra**, 28, 2, 254-260.

LEE, W.; LEE, C.; KIM, Y.; KIM, C. The Methodological Trends of Traditional Herbal Medicine Employing Network Pharmacology., 2019.

LENCINA, JÓYCE DOS SANTOS *et al.* “Lantana canescens (Kunth) inhibits inflammatory and hyperalgesic responses in murine models.” **Journal of ethnopharmacology**, vol. 280 114461. 29 Jul. 2021, doi:10.1016/j.jep.2021.114461

MACEDO, C.A. atividade antibacteriana e antibiofilme da lippia grata frente a isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. **Mestrado em Ciências Biológicas—** Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2019.

MAGALHÃES, K. N. Plantas medicinais da caatinga do Nordeste brasileiro: etnofarmacopeia do Professor Francisco José De Abreu Matos. 2019. 220 f. **Tese** (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

MAHDI-POUR, B.; JOTHY, S. L.; LATHA, L. Y.; CHEN, Y.; SASIDHARAN, S. Antioxidant activity of methanol extracts of different parts of *Lantana camara*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, vol. 2, nº 12, p. 960–965, dez. 2012.

MAKONNEN, E., DEBELLA, A., ABEBE, D., TEKA, F.,. Analgesic properties of some Ethiopian medicinal plants in different models of nociception in mice. **Phytother. Res.** 17, 1108-1112. 2003.

MAR, J. M. *et al.* *Lippia organoides* essential oil: An efficient alternative to control *Aedes aegypti*, *Tetranychus urticae* and *Cerataphis lataniae*. **Industrial Crops and Products**, jan. 2018. v. 111, p. 292–297. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.10.033>>.

MARCIAL, G.; SENDKER, J.; BRANDT, S.; DE LAMPASONA, M. P.; CATALÁN, C. A. N.; DE VALDEZ, G. F.; HENSEL, A. Gastroprotection as an example: Antiadhesion against *Helicobacter pylori*, anti-inflammatory and antioxidant activities

of aqueous extracts from the aerial parts of *Lippia integrifolia* Hieron. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 155, nº 2, p. 1125–1133, set. 2014.

MARQUES, G.S.; MONTEIRO, R.P.M.; LEÃO, W.F.; LYRA, M.A.M.; PEIXOTO, M.S.; ROLIM-NETO, P.J.; XAVIER, H.S.; SOARES, L.A.L. Avaliação de procedimentos para quantificação espectrofotométrica de flavonoides totais em folhas de *Bauhinia forficata* link. **Química Nova**. v. 35, n. 3, p. 517-522, 2012.

MARTELLI, A., & CARVALHO, L. A. H. B. DE. Percepção dos moradores do distrito de Eleutério, município de Itapira-SP, acerca da utilização de plantas medicinais. **Archives of Health Investigation**, 8(2), 79–84. 2019

MATTOS, G., CAMARGO, A., DE SOUSA, C. A., & ZENI, A. L. B. Medicinal plants and herbal medicines in primary health care: The perception of the professionals. **Ciência e Saúde Coletiva**, 23(11), 3735–3744. 2018

MCLAUGHLIN, J. L. .; CHING-JER, C.; SMITH, D. L. Simple Bench-Top Bioassays (Brine Shrimp and Potato Discs) for the Discovery of Plant Antitumor Compounds Review of Recent Progress. In: In **Human Medicinal Agents from Plants**; Kinghorn. [s.l: s.n.]. p. 112-137, 1993.

MEDEIROS BARRETO, H.; CERQUEIRA FONTINELE, F.; PEREIRA DE OLIVEIRA, A.; ARCANJO, D. D. R.; CAVALCANTI DOS SANTOS, B. H.; DE ABREU, A. P. L.; DOUGLAS MELO COUTINHO, H.; ALVES CARVALHO DA SILVA, R.; OLIVEIRA DE SOUSA, T.; FREIRE DE MEDEIROS, M. das G.; LOPES CITÓ, A. M. das G.; DANTAS LOPES, J. A. Phytochemical Prospection and Modulation of Antibiotic Activity In Vitro by *Lippia organoides*H.B.K. in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. **BioMed Research International**, vol. 2014, p. 1–7, 2014.

MELRO, J. C. L., *et al.* Erratum: Ethnodirigid study of Medicinal plants used by the population assisted by the “Programa de Saúde da Família” (Family Health Program) in Marechal Deodoro -AL. **Brazilian Journal of Biology**, 80(1), 231. 2019.

MELRO, J. C. Lima *et al.*, Ethnorigid study of Medicinal plants used by the population assisted by the “Programa de Saúde da Família” (Family Health Program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. **Braz. J. Biol.**, São Carlos, v. 80, n. 2, p. 410-423, June 2020.

MENDES, S.S., BOMFIM, R.R., JESUS, H.C.R., ALVES, P.B., BLANK, A.F., ESTEVAM, C.S., ANTONIOLLI, A.R., THOMAZZI, S.M. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **J. Ethnopharmacol.** 129, 391-397. 2010.

MENEZES FILHO, A. C. P., & CASTRO, C. F. S. (2019). Identificação de classes metabólicas secundárias em extratos etanólicos foliares de *Byrsonima verbascifolia*, *Cardiopetalum calophyllum*, *Curatella americanae* *Qualea grandiflora*. **Coloquium Agrariae**, 15(4), 39-50.

MEYER, B. N. et al. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 1, p. 31-34, 1982.

MIRANDA, V.C. Atividade hipoglicêmica da *Lippia organoides* Kunth. em animais diabéticos. **Dissertação de mestrado**, Universidade Federal do Pará, Belém-PA. 2021.

MOGHADDAM, R. H.; SAMIMI, Z.; MORADI, S. Z.; LITTLE, P. J.; XU, S.; FARZAEI, M. H. Naringenin and naringin in cardiovascular disease prevention: A preclinical review. **European Journal of Pharmacology**, vol. 887, p. 173535, nov. 2020.

MONTEIRO, P. C.; BRANDÃO, F. R.; FARIAS, C. F. S.; DE ALEXANDRE SEBASTIÃO, F.; MAJOLO, C.; DAIRIKI, J. K.; DE OLIVEIRA, M. R.; CHAVES, F. C. M.; DE ALMEIDA O’SULLIVAN, F. L.; MARTINS, M. L.; CHAGAS, E. C. Dietary supplementation with essential oils of *Lippia sidoides*, *Ocimum gratissimum* and *Zingiber officinale* on the growth and hemato-immunological parameters of *Colossoma macropomum* challenged with *Aeromonas hydrophila*. **Aquaculture Reports**, vol. 19, p. 100561, mar. 2021.

NAKAMURA, T., OKUYAMA, E., TSUKADA, A., YAMAZAKI, M., SATAKE, M., NISHIBE, S., DEYAMA, T., MORIYA, A., MARUNO, M., NISHIMURA, H. Acteoside as the analgesic principle of Cedron (*Lippia triphylla*), a Peruvian medicinal plant. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin** 45, 499–504. 1997

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2021). **PubChem Compound Summary** for CID 5280489, beta-Carotene. Retrieved August 30, 2021.

NEA, FATIMATA *et al.* "Phytochemical Investigation and Biological Activities of *Lantana rhodesiensis*." **Molecules** (*Basel, Switzerland*) vol. 26,4 846. 5 Feb. 2021, doi:10.3390/molecules26040846

NGWEWONDO, Adela; WANG, Meng; MANFO, Faustin Pascal T.; SAMJE, Moses; GANIN'S, Jessie N'kam; NDI, Emmanuel; ANDERSEN, Raymond J.; CHO-NGWA, Fidelis. Filaricidal properties of *Lantana camara* and *Tamarindus indica* extracts, and Lantadene A from *L. camara* against *Onchocerca ochengi* and *Loa loa*. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, vol. 12, nº 6, p. e0006565, 13 jun. 2018.

O'LEARY, N, DENHAM, S.S., SALIMENA, F. & MÚLGURA, M.E. Species delimitation in *Lippia* section *Goniostachyum*.(Verbenaceae) using the phylogenetic species concept. 2012. **Botanical Journal of the Linnean Society** 170: 197–219

O'LEARY, N., DENHAM, S.S., SALIMENA, F., MÚLGURA, M.E., 2012, Species delimitation in *Lippia* section *Goniostachyum* (Verbenaceae) using the phylogenetic species concept. **Bot. J. Linn. Soc.** 170, 197-219.

OLIVARES-BAÑUELOS, T. *et al.* Brown Seaweed *Egregia menziesii*'s Cytotoxic Activity against Brain Cancer Cell Lines. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 1-14, 2019.

OLIVEIRA, A.P. Estudo Fitoquímico E Atividade Biológica De *Leonotis Nepetifolia* L. Br. Cultivada E Selvagem: Um Estudo Comparativo. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina-PE. 2014.

OLIVEIRA, D. F.; PEREIRA, A. C.; FIGUEIREDO, H. C. P.; CARVALHO, D. A.; SILVA, G.; NUNES, A. S.; ALVES, D. S.; CARVALHO, H. W. P. Antibacterial activity of plant extracts from Brazilian southeast region. **Fitoterapia**, vol. 78, nº 2, p. 142–145, fev. 2007.

OLIVEIRA, F.C., ALBUQUERQUE, U.P., FONSECAKRUDEL, V.S., HANAZAKI, N. Avanços nas pesquisas etnobotânicas no Brasil. **Acta Botanica Brasilica** v.23, p.590–605, 2009.

OLIVEIRA-JUNIOR *et al.* In vitro antioxidant and photoprotective activities of dried extracts from *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae). **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, 28 jan. 2013.

PASCUAL, K. SLOWING, E. CARRETERO, D. SÁNCHEZ MATA, A. VILLAR, **J Ethnopharmacol.** 76 201. 2001

PATIL, Shrinivas P., KUMBHAR, Subhash T. Antioxidant, antibacterial and cytotoxic potential of silver nanoparticles synthesized using terpenes rich extract of *Lantana camara* L. leaves. **Biochem. Biophys. Rep.** 2017;10:76–81.

PEREIRA, V. P.; KNOR, F. J.; VELLOSA, J. C. R.; BELTRAME, F. L. Determination of phenolic compounds and antioxidant activity of green, black and white teas of *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Theaceae. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, vol. 16, nº 3, p. 490–498, set. 2014.

PESSOA, O.D.L., DE CARVALHO, C.B.M., SILVESTRE, J.O.V.L., LIMA, M.C.L., NETO, R.M., MATOS, F.J.A., LEMOS, T.L.G.,. Antibacterial activity of the essential oil from *Lippia aff. gracillis*. **Fitoterapia** 76, 712-714. 2005

PHAM HUU CHANH, KOFFI, Y., PHAM HUU CHANH, A.. Comparative hypotensive effects of compounds extracted from *Lippia multiflora* leaves. **Planta Medica** 54, 294–296.

RAMULONDI, M.; DE WET, H.; VAN VUUREN, S. Toxicology of medicinal plants and combinations used in rural northern KwaZulu-Natal (South Africa) for the treatment of hypertension. **Journal of Herbal Medicine**, vol. 16, p. 100251, jun. 2019.

REGINALDO, F. P. S., BUENO, P. C. P., DE MATOS COSTA, I.C., DE ARAÚJO ROQUE, A., FETT-NETO, A. G., CAVALHEIRO, A. J., & GIORDANI, R. B. (2020). Molecular Networking Discloses the Chemical Diversity of Flavonoids and Selaginellins in *Selaginella convoluta*. **Planta Medica**.

REZENDE, Y. R. R. S., NOGUEIRA, J. P., NARAIN, N. (2017). Comparison and optimization of conventional and ultrasound assisted extraction for bioactive compounds and antioxidante activity from agro-industrial acerola (*Malpighia emarginata* DC) residue. **LWT-Food Science and Technology**, v.85, p.158-169.

ROCHA, E.C.; SARTORI, C.A.; NAVARRO, F.F. A aplicação de alimentos antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Revista Científica da FHO|UNIARARAS** v. 4, n. 1, 2016.

ROSSITER, Sean E.; FLETCHER, Madison H.; WUEST, William M. Natural Products as Platforms To Overcome Antibiotic Resistance. **Chemical Reviews**, vol. 117, nº 19, p. 12415–12474, 27 set. 2017.

SAAD, GLAUCIA DE AZEVEDO; LÉDA, PAULO HENRIQUE DE OLIVEIRA; SÁ, IVONE MANZALI DE; SEIXLACK, ANTONIO CARLOS DE CARVALHO. Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na clínica prática. 2ª edição. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2016.

SADDEER, NABEELAH BIBI, AND MOHAMAD FAWZI MAHOMOODALLY. "Antibiotic Potentiation of Natural Products: A Promising Target to Fight Pathogenic Bacteria." *Current drug targets* vol. 22, 2021

SAHLOUL N, EMWAS A, POWER W, PENLIDIS A (2005) Ethyl acrylatehydroxyethyl acrylate and hydroxyethyl acrylate-methacrylic acid: reactivity ratio estimation from cross-linked polymer using high resolution magic angle spinning spectroscopy. **J Macromol Sci Pure Appl Chem** A42(10):1369–1385

SALGUEIRO, L.; CAVALEIRO, C.; GONÇALVES, M.; PROENÇA DA CUNHA, A. Antimicrobial Activity and Chemical Composition of the Essential Oil of *Lippia graveolens* from Guatemala. **Planta Medica**, vol. 69, nº 01, p. 80–83, 4 fev. 2003.

SALIMENA, F.R.G. & MÚLGURA, M. 2014. *Lippia*. In: Lista de espécies da flora do Brasil. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**.

SALIMENA, F.R.G.,MULGURA, M. 2015. *Lippia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. BFG. Growing knowledge: an overview of Seed Plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, v.66, n.4, p.1085-1113. 2015. (DOI: 10.1590/2175-7860201566411)

SALIMENA, F.R.G.; CARDOSO, P.H. 2020. *Lippia* in Flora do Brasil 2020. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**.

SALIMENA, F.R.G.; THODE, V.; MULGURA, M.; O'LEARY, N.; FRANÇA, F.; SILVA, T.R.S.; SOUZA, V.C. 2015 *Verbenaceae* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**.

SALOMÓN, R.; FIRMINO, J. P.; REYES-LÓPEZ, F. E.; ANDREE, K. B.; GONZÁLEZ-SILVERA, D.; ESTEBAN, M. A.; TORT, L.; QUINTELA, J. C.; PINILLAROSAS, J. M.; VALLEJOS-VIDAL, E.; GISBERT, E. The growth promoting and immunomodulatory effects of a medicinal plant leaf extract obtained from *Salvia officinalis* and *Lippia citriodora* in gilthead seabream (*Sparus aurata*). **Aquaculture**, vol. 524, p. 735291, jul. 2020.

SANTOS, E. N. *et al.* USO DE ANTIOXIDANTES NATURAIS EM CARNES E DERIVADOS: UMA REVISÃO. In: IV CONGRESSO INTERNACIONAL DE GESTÃO E TECNOLOGIAS, 2020, , [s.l.] . **Anais eletrônicos...** [S.l.]: Instituto internacional Despertando Vocações, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.31692/2526-7701.VCOINTERPDVAgro.0348>>.

SANTOS, M.D.; BLATT, C.T.T. Teor de flavonóides e fenóis totais em folhas de *Pyrostegia venusta* Miers. de mata e de cerrado. **Rev. bras. Bot.** vol. 21 n. 2, 1998.

SASIKUMAR, J. M.; ERBA, O.; EGIGU, M. C. In vitro antioxidant activity and polyphenolic content of commonly used spices from Ethiopia. **Heliyon**, vol. 6, nº 9, p. e05027, set. 2020.

SCHRIPSEMA J. Application of NMR in plant metabolomics: techniques, problems and prospects. **Phytochem Anal.** 2010;21(1):14-21.

SILVA, GE. Análise dos jovens regenerantes em área de mata ciliar de caatinga degradada em riacho intermitente no Cariri Paraibano. 2020. 101f. **Mestrado** Profissional em Rede Nacional em Gestão e Regulação de Recursos Hídricos, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, Universidade Federal de Campina Grande –Campus de Sumé – Paraíba Brasil, 2020.

SILVA, Fabrício Souza. Estudo fitoquímico e farmacológico de *Lippia thymoides* Mart. & Schauer (Verbenaceae). 2012. 173 f. **Tese** (Doutorado Acadêmico em Biotecnologia)- Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2012.

SILVA, J. M. D. da; VERÇOSA, B. M. G.; NOBRE, F. C.; AZEVEDO, L. de M.; SILVA, M. L. T.; BELO, Z. S.; COTA, A. L. S. Utilization of phytotherapics in Dentistry: integrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. e209985370, 2020.

SILVA, T.R.D.S.; SCHAEFER, J.; SILVA, G.B. *Lantana* in Flora do Brasil 2020. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro.** 2020

SILVA, T.R.S.; SALIMENA, F.R.G. *Lantana* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro.** 2015

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora UFSC, 2003.

SLOWING BARILLAS, K.V. Estudio de la Actividad Antiinflamatoria de Diversas Especies de la Flora de Guatemala. Facultad de Farmacia. **Memoria Doctoral.** Universidad Complutense de Madrid. 1992

SOUSA G. F. M.; SILVA M. R. A.; MOTA E. T.; TORRE A. M.; GOMES J. P. Plantas medicinais x raizeiros: uso na odontologia. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, 2016, v. 16, n. 3, p. 21-29.

SOUZA, C.D.; FELFILI, J.M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. **Acta Botanica Brasilica** v. 20, n. 1, p. 135-142, 2006.

SOUZA, D. R.; RODRIGUES, E. C. A. M. DE S. Medicinal plants: traditional healers' indications for the treatment of wounds. **Revista Brasileira em Promocao da Saude**, v. 29, n. 2, p. 197–203, 2016.

SOUZA, W.M.A;ET AL. Atividade in vitro do extrato hidroalcoólico de *Lippiasidoidescham* sobre larvas de terceiro estágio de nematódeos gastrintestinais (família Trichostrongylidae) de caprinos. **Arq Inst Bio**, v. 78, n. 4, p. 119-122, 2011.

SUTILI, F. J.; CUNHA, M. A.; ZIECH, R. E.; KREWER, C. C.; ZEPPENFELD, C. C.; HELDWEIN, C. G.; GRESSLER, L. T.; HEINZMANN, B. M.; VARGAS, A. C.; BALDISSEROTTO, B. *Lippia alba* essential oil promotes survival of silver catfish (*Rhamdia quelen*) infected with *Aeromonassp.* **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, vol. 87, nº 1, p. 95–100, 13 mar. 2015.

TAOUBI, K., FAUVEL, M.T., GLEYE, J., MOULIS, C., FOURASTE', I. Phenylpropanoid glycosides from *Lantana camara* and *Lippia multiflora*. **Planta Medica** 63, 192–193. 1997

TEIXEIRA DE OLIVEIRA, G.; SIQUEIRA FERREIRA, J. M.; LIMA, W. G.; FERREIRA ALVES, L.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; ALVES RODRIGUES DOS SANTOS LIMA, L. Phytochemical characterisation and bioprospection for antibacterial and antioxidant activities of *Lippia alba* Brown ex Britton & Wilson (Verbenaceae). **Natural Product Research**, vol. 32, nº 6, p. 723–731, 1 jun. 2017.

TUCUCH-PEREZ, Marco Antonio; ARREDONDO-VALDES, Roberto; HERNANDEZ-CASTILLO, Francisco Daniel. Antifungal activity of phytochemical compounds of extracts from Mexican semi-desert plants against *Fusarium oxysporum* from tomato by microdilution in plate method. **Nova Scientia**, vol. 12, nº 25, 6 out. 2020.

VALERIO, G.B. Estudo dos Compostos Fenólicos das Folhas e Frutos de *Lantana trillifolia* L. (Verbenaceae). **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberada-MG. 2018.

VENTOLA, C.L. The Antibiotic Resistant Crisis: Part 1: Causes and Threats. PTA peer-reviewed **J.Formul. Manag.** 40, 27-283. 2015

WAGNER, H. AND BLADT, S. (1996) Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas. 2nd Edition, **Springer-Verlag**, Berlin.

WHITE, D.G.; ZHAO S.; SUDLER, R.; AYERS, S.; FRIEDMAN, S.; CHEN,S.; MCDERMOTT, P.F.; MCDERMOTT, S.; WAGNER, D.D.; MENG, J. The Isolation of Antibiotic-Resistant Salmonella from Retail Ground Meats. **N. Engl. J. Med**, 345, 1147-1154. 2001.

WU P, SONG Z, WANG X, LI Y, LI Y, CUI J, TUERHONG M, JIN DQ, ABUDUKEREMU M, LEE D, XU J, GUO Y. Bioactive triterpenoids from Lantana camara showing anti-inflammatory activities in vitro and in vivo. **Bioorg Chem.** Aug;101:104004. 2020

YANG, J.; LIU, L.; LI, M.; HUANG, X.; YANG, H.; LI, K. Naringenin inhibits pro-inflammatory cytokine production in macrophages through inducing MT1G to suppress the activation of NF- κ B. **Molecular Immunology**, vol. 137, p. 155–162, set. 2021.