



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AGRICULTURA E BIODIVERSIDADE



**ANÁLISES QUÍMICA, ANTIOXIDANTE E
CITOTOXICIDADE EM LINHAGENS TUMORAIS DE
GERMOPLASMA DE *Eplingiella fruticosa***

JÉSSIKA ANDREZA OLIVEIRA PINTO

2022



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AGRICULTURA E BIODIVERSIDADE**



JÉSSIKA ANDREZA OLIVEIRA PINTO

**ANÁLISES QUÍMICA, ANTIOXIDANTE E CITOTOXICIDADE EM LINHAGENS
TUMORAIS DE GERMOPLASMA DE *Eplingiella fruticosa***

Tese apresentada à Universidade Federal de Sergipe, como parte das exigências do Curso de Doutorado em Agricultura e Biodiversidade, área de concentração em Agricultura e Biodiversidade, para obtenção do título de “Doutora em Ciências”.

Orientador
Profa. Dra. Maria de Fátima Arrigoni-Blank

SÃO CRISTÓVÃO
SERGIPE – BRASIL
2022

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

P659a Pinto, Jéssika Andreza Oliveira
 Análises química, antioxidante e e citotoxicidade em linhagens tumorais de
 germoplasma de *Eplingiella fruticosa*/ Jéssika Andreza Oliveira Pinto. – São
 Cristóvão, 2022.
 54f. : il.

 Tese (Doutorado em Agricultura e Biodiversidade) – Programa de Pós-
 Graduação em Agricultura e Biodiversidade, Universidade Federal de Sergipe,
 2022.

 Orientador: Prof. Dra. Maria de Fátima Arrigoni-Blank

 1. *Eplingiella fruticosa*. 2. óleo essencial. 3. extratos. 4. atividade biológica. I.
 Análises química, antioxidante e citotóxica de germoplasma de *Eplingiella fruticosa*

CDU: 665.52/.54

JÉSSIKA ANDREZA OLIVEIRA PINTO

**ANÁLISES QUÍMICA, ANTIOXIDANTE E CITOTOXICIDADE EM LINHAGENS
TUMORAIS DE GERMOPLASMA DE *Eplingiella fruticosa***

Tese apresentada à Universidade Federal de Sergipe, como parte das exigências do Curso de Doutorado em Agricultura e Biodiversidade, área de concentração em Agricultura e Biodiversidade, para obtenção do título de “Doutora em Ciências”.

APROVADA em 28 de janeiro de 2022.

Profa. Dra. Maria das Graças Cardoso
UFLA

Profa. Dra. Rejane Rodrigues da Costa e Carvalho
UFRPE

Prof. Dr. Arie Fitzgerald Blank
UFS

Profa. Dra. Cristiane Bani Corrêa
UFS



Profa. Dra. Maria de Fátima Arrigoni-Blank
UFS
(Orientadora)

SÃO CRISTÓVÃO
SERGIPE – BRASIL

*À minha família, em especial, aos meus pais
por todo apoio, carinho e amor.*
Dedico

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, sempre, pela oportunidade da vida, pela força, saúde, coragem e sabedoria.

À Universidade Federal de Sergipe (UFS) e ao Programa de Pós-Graduação em Agricultura e Biodiversidade (PPGAGRI) pela minha formação acadêmica ao longo desses anos.

Aos meus pais, Rubem e Magnólia, a quem devo tudo, são meus maiores exemplos de amor, carinho, coragem, dedicação e profissionalismo. Os mais profundos agradecimentos pelas horas que estiveram ao meu lado, pela amizade, paciência, compreensão e apoio incondicional na superação dos obstáculos que surgiram ao longo da vida. Pelas palavras de carinho e conforto quando as coisas pareciam difíceis demais, pelas orações e ensinamentos que sempre me acompanharam.

Aos meus irmãos, Rômulo, Rodrigo e Romário, pela amizade, carinho e amor de sempre.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria de Fátima Arrigoni-Blank, meus sinceros agradecimentos pela amizade, carinho, respeito e confiança no meu trabalho, contribuindo como referência para a minha formação profissional e acadêmica.

Ao Prof. Dr. Arie Fitzgerald Blank, agradecendo a paciência, ensinamentos e a enorme experiência adquirida nesses anos. Foi uma imensa alegria e satisfação trabalhar com o senhor.

Aos colegas do Laboratório de Cultura de Tecidos e Melhoramento Vegetal (LCTMV) pela amizade, companheirismo e auxílio mútuo, em especial a Andrea, Carol, Itamara, Sara, Cris, Thays e Milenna.

Ao Grupo de Plantas Medicinais Aromáticas, Condimentares e Olerícolas (GPMACO), em especial aos amigos Dani, Luís, Carlos, Willian e Vanderson, por todo auxílio durante a condução da pesquisa, assim como a todos os funcionários do Campus Rural da UFS.

Ao Laboratório de Biologia e Imunologia do Câncer e Leishmania da UFS, em particular à Profa. Dra. Cristiane Bani Corrêa e Willian, pela ajuda na condução dos experimentos.

Ao Laboratório de Bromatologia da UFS, em particular à Profa. Dra. Ana Mara de Oliveira e Silva e Anne, pela confiança e auxílio na condução dos experimentos.

Ao Laboratório de Pesquisa em Química Orgânica de Sergipe da UFS, em particular à Profa. Dra. Valéria Regina de Souza Moraes, Prof. Dr. Paulo Cesar de Lima Nogueira, Raphael e Vilma, pelo acompanhamento e orientação nos experimentos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela concessão de bolsa de Doutorado.

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente na realização desse trabalho.

Obrigada!

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	ii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
1. INTRODUÇÃO GERAL	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
4. ARTIGO 1: ÓLEOS ESSENCIAIS DE POPULAÇÕES DE <i>Eplingiella fruticosa</i> : ANÁLISE QUÍMICA, ANTIOXIDANTE E CITOTÓXICA	24
Resumo.....	24
Abstract	25
4.1. Introdução	25
4.2. Material e Métodos	26
4.3. Resultados	28
4.4. Discussão.....	32
4.5. Conclusão	33
4.6. Referências	33
5. ARTIGO 2: PERFIL QUÍMICO DE EXTRATOS AQUOSOS E ETANÓLICOS DE <i>Eplingiella fruticosa</i> , ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E CITOTOXICIDADE EM LINHAGENS TUMORAIS	38
Resumo.....	38
Abstract	39
5.1. Introdução	39
5.2. Material e Métodos	40
5.3. Resultados	43
5.4. Discussão.....	48
5.5. Conclusão	49
5.6. Referências	49
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
ANEXO	55

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Planta de <i>E. fruticosa</i> em campo (A), detalhes da folha (B) e variação da inflorescência (C).....	3
2	Uma visão simplificada das vias de produção de três grupos principais de compostos bioativos de plantas e suas inter-relações com o metabolismo primário.....	4
3	Esquema simplificado da síntese de mono e sesquiterpenos pelas vias MEV e MEP.....	5
4	Exemplos de classes e compostos extraídos do metabolismo secundário de plantas medicinais.....	6
5	Desequilíbrio entre os radicais livres e os sistemas antioxidantes induz lesão celular com consequentes patogêneses.....	9
6	Plantas como fonte de moléculas anticâncer.....	11

ARTIGO 1

Figura		Página
1	Dendrograma bidimensional que representa a similaridade de populações de <i>E. fruticosa</i> com a composição química dos óleos essenciais.....	30
2	Distribuição dos constituintes químicos do óleo essencial de plantas de <i>E. fruticosa</i> em relação aos dois componentes principais por meio da análise de componente principal (ACP).....	30
3	Médias dos principais constituintes químicos dos óleos essenciais das plantas de <i>E. fruticosa</i> , grupos 1 e 2.....	31
4	Grau de inibição do crescimento em A549, B16F10 e C6 após o tratamento com o óleo essencial de populações de <i>E. fruticosa</i> . Valores médios $\pm$ desvio padrão de pelo menos três experimentos independentes. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$). A doxorrubicina 10 μ M foi usada como controle positivo.....	32

ARTIGO 2

Figura		Página
1	Triagem das classes de compostos (A), cromatogramas correspondentes aos extratos aquosos (B), etanólicos (C) e etanólicos hidrodestilado (D) de seis populações de <i>E. fruticosa</i> . SC-São Cristóvão, Pi-Pirambu, MB-Moita Bonita, MdB-Malhada dos Bois, Ja-Japarutuba e It-Itaporanga d'Ajuda.....	43
2	Cromatogramas correspondentes à plotagem dos extratos aquosos (preto), etanólicos (vermelho) e etanólicos hidrodestilado (azul) das populações de Japarutuba (A), Pirambu (B), São Cristóvão (C), Itaporanga d'Ajuda (D), Moita Bonita (E) e Malhada dos Bois (F) de <i>E. fruticosa</i>	43
3	Cromatogramas correspondentes à sobreposição entre o cromatograma do extrato etanólico de <i>E. fruticosa</i> (preto) e a coinjeção do quercitrina (vermelho) (Pico 3).....	44
4	Espectros UV-s do pico 3 (A) do extrato etanólico de <i>E. fruticosa</i> e do padrão quercitrina (B).....	44
5	Grau de inibição do crescimento em B16F10, A549 e C6 após o tratamento com extratos aquosos (A), etanólicos (B) e etanólicos hidrodestilados (C) de <i>E. fruticosa</i> . Valores médios $\pm$ desvio padrão de pelo menos três experimentos independentes. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$). A doxorrubicina 10 μ M foi usada como controle positivo.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela		Página
1	Atividade antioxidante <i>in vitro</i> de metabólitos secundários de plantas medicinais.....	11
ARTIGO 1		
Tabela		Página
1	Teores (%) dos principais compostos químicos encontrados no óleo essencial de populações de <i>E. fruticosa</i>	29
2	Atividade antioxidante dos óleos essenciais de <i>E. fruticosa</i> segundo os métodos de Captura dos Radicais (DPPH e ABTS); β -caroteno/ácido linoleico e redução do ferro.....	31
ARTIGO 2		
Tabela		Página
1	Capacidade antioxidante dos extratos aquosos, etanólicos e etanólicos hidrodestilados (Et Hidro) <i>in vitro</i> de <i>E. fruticosa</i> segundo os métodos de Captura dos Radicais (DPPH e ABTS ⁺), β -caroteno/ácido linoleico e redução do ferro (FRAP).....	45

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

UFS	Universidade Federal de Sergipe
CG/EM-DIC	Cromatografia Gasosa acoplada a um Espectrômetro de Massa e a um Detector de Ionização em Chama
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazila
FRAP	<i>Ferric Reducing Ability Power</i>
ABTS	2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)
SRB	Sulforodamina B
OMS	Organização Mundial da Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
IPP	Isopentenil Difosfato
DMAPP	Dimetilalil Difosfato
MEV	Ácido Mevalônico
MEP	Metileritritol fosfato
GPP	Geranil difosfato
FPP	Farnesil difosfato
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
$\mu\text{M}/\text{mL}$	micromolar por mililitro
$\mu\text{L}/\text{mL}$	microlitros por mililitro
mL/min	mililitro por minuto
mg/mL	miligrama por mililitro
mol/L	molaridade por litro
nm	nanômetro
mM	milimolar
TPTZ	Tripiridiltriazina
DMEM	Meio de Eagle modificado por Dulbeccos
FBS	Soro fetal bovino
U/mL	unidade por mililitro
DMSO	Dimetilsulfóxido
TRIS	Hidroximetil Aminometano
ANAVA	Análise de Variância
ACP	Análise de Componente Principal
μHg	microns de mercúrio
SPE	Extração em Fase Sólida
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
v/v	volume por volume
PVDF	Membrana Hidrofílica de Fluoreto de Polivinilideno
UV	Ultravioleta
EtOH HD	Extrato Etanólico Hidrodestilado

RESUMO

PINTO, Jéssika Andreza Oliveira. **Análises química, antioxidante e citotoxicidade em linhagens tumorais de germoplasma de *Eplingiella fruticosa***. São Cristóvão: UFS, 2022. 54p. (Tese – Doutorado em Agricultura e Biodiversidade).*

A *Eplingiella fruticosa* é uma planta aromática da família Lamiaceae conhecida como “alecrim-de-vaqueiro”. Seu uso popular tem despertado interesse da comunidade científica quanto às possíveis propriedades farmacológicas envolvidas, e os efeitos anti-hiperalgésico, antinociceptivo, anti-inflamatório, vasodilatador e contra doenças neurodegenerativas já foram atribuídos ao seu óleo essencial e extratos. O primeiro artigo investigou as variações nos perfis químicos e atividades biológicas (antioxidante e citotoxicidade) de *Eplingiella fruticosa* do estado de Sergipe. Os óleos essenciais de seis populações foram extraídos por hidrodestilação e analisados por Cromatografia Gasosa acoplada a um Espectrômetro de Massa e a um Detector de Ionização em Chama (CG/EM-DIC). A atividade antioxidante dos óleos essenciais foi testada por diferentes ensaios (DPPH, ABTS, β -caroteno e FRAP) e a atividade citotóxica foi feita pelo ensaio SRB. Os compostos encontrados em maiores quantidades foram: α -pineno, β -pineno, 1,8-cineol, cânfora, borneol, δ -elemeno, α -cubebeno, α -ylangeno, (E)-cariofileno, germacreno D, biciclogermacreno, trans-calameneno, espatulenol, óxido de cariofileno e viridiflorol. Esses compostos definiram a formação de dois grupos. O primeiro grupo foi constituído pelas populações de São Cristóvão, Itaporanga, Japaratuba e Malhada dos Bois e caracterizou-se pela presença do monoterpene cânfora (8,39-11,27%) como composto de maior teor em relação aos demais municípios. O segundo grupo foi constituído pelas populações de Moita Bonita e Pirambu e se caracterizou pela presença majoritária do sesquiterpene biciclogermacreno (7,45% e 10,98%). As plantas apresentaram efeitos fracos em termos de atividade antioxidante, porém o óleo essencial mostrou toxicidade significativa para as linhagens A549 (51,00% da viabilidade celular) na população de Japaratuba e B16F10 (64,94,6% da viabilidade celular) em Malhada dos Bois. O segundo artigo analisou o perfil químico, a atividade antioxidante e citotoxicidade de extratos aquosos e etanólicos das populações de *E. fruticosa*. Os extratos foram analisados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). A atividade antioxidante e a atividade citotóxica foram testadas do mesmo modo do primeiro artigo. O flavonoide quercitrina foi identificado no extrato etanólico. Os extratos aquosos apresentaram maior atividade antioxidante em relação aos demais extratos. Os radicais DPPH e ABTS variaram de 84,89-75,62% e 85,21-64,04%, respectivamente, nos extratos aquosos. Os extratos etanólicos das populações de Japaratuba, São Cristóvão e Itaporanga d’Ajuda apresentaram as maiores atividades inibitórias com 90,63%, 90,53% e 88,47% para a linhagem C6 e o extrato etanólico hidrodestilado da população de Japaratuba apresentou alta inibição de crescimento em A549 (87,17% da viabilidade celular) e C6 (72,83% da viabilidade celular). As observações destes estudos mostram que *E. fruticosa* pode ser uma fonte significativa de compostos naturais importantes do ponto de vista medicinal.

Palavras-chave: alecrim-de-vaqueiro, óleo essencial, extratos, atividade biológica, antitumoral.

* Comitê Orientador: Maria de Fátima Arrigoni-Blank – UFS (Orientadora), Cristiane Bani Corrêa – UFS.

ABSTRACT

PINTO, Jéssika Andreza Oliveira. **Chemical, antioxidant and cytotoxicity analysis in *Eplingiella fruticosa* germplasm tumor lines.** São Cristóvão: UFS, 2022. 54p. (Thesis - Doctor of Science in Agriculture and Biodiversity).*

Eplingiella fruticosa is an aromatic plant of the Lamiaceae family known as “alecrim-de-vaqueiro”. Its popular use has aroused the interest of the scientific community regarding the possible pharmacological properties involved, and the anti-hyperalgesic, antinociceptive, anti-inflammatory, vasodilatory and anti-neurodegenerative effects have already been attributed to its essential oil and extracts. The first article investigated the variations in the chemical profiles and biological activities (antioxidant and cytotoxicity) of *Eplingiella fruticosa* from the State of Sergipe. The essential oils of six populations were extracted by hydrodistillation and analyzed by Gas Chromatography coupled to a Mass Spectrometer and a Flame Ionization Detector (GC/EM-DIC). The antioxidant activity of the essential oils was tested by different assays (DPPH, ABTS, β -carotene and FRAP) and the cytotoxic activity was determined by the SRB assay. The compounds found in greater amounts were: α -pinene, β -pinene, 1,8-cineole, camphor, borneol, δ -elemene, α -cubebene, α -ylangeno, (E)-caryophyllene, germacrene D, bicyclogermacrene, trans -calamenene, spathulenol, caryophyllene oxide and viridiflorol. These compounds defined the formation of two groups. The first group consisted of the populations of São Cristóvão, Itaporanga, Japaratuba and Malhada dos Bois and was characterized by the presence of camphor monoterpene (8.39-11.27%) as the highest content compound in relation to the other municipalities. The second group consisted of the populations of Moita Bonita and Pirambu and was characterized by the majority presence of bicyclogermacrene sesquiterpene (7.45% and 10.98%). The plants showed weak effects in terms of antioxidant activity, but the essential oil showed significant toxicity for the A549 strains (51.00% cell viability) in the population of Japaratuba and B16F10 (64.94.6% of cell viability) in Malhada of the Oxen. The second article analyzed the chemical profile, antioxidant activity and cytotoxicity of aqueous and ethanolic extracts from populations of *E. fruticosa*. The extracts were analyzed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Antioxidant activity and cytotoxic activity were tested in the same way as in the first article. The flavonoid quercitrin was identified in the ethanol extract. The aqueous extracts showed higher antioxidant activity in relation to the other extracts. The DPPH and ABTS radicals range from 84.89-75.62% and 85.21-64.04%, respectively, in the aqueous extracts. The ethanol extracts from the populations of Japaratuba, São Cristóvão and Itaporanga d'Ajuda showed the highest inhibitory activities with 90.63%, 90.53% and 88.47% for the C6 strain and the hydrodistilled ethanol extract from the Japaratuba population showed high growth inhibition at A549 (87.17% cell viability) and C6 (72.83% cell viability). The observations from these studies show that *E. fruticosa* can be a significant source of medicinally important natural compounds.

Keywords: “alecrim-de-vaqueiro”, essential oil, extracts, biological activity, antitumor.

* Supervising Committee: Maria de Fátima Arrigoni-Blank – UFS (Orientadora), Cristiane Bani Corrêa – UFS.

1. INTRODUÇÃO GERAL

As plantas medicinais sempre foram utilizadas como remédio para a prevenção e tratamento de diversas doenças. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 80% da população mundial usa rotineiramente medicamentos oriundos da medicina tradicional para atender às necessidades de saúde primária (WHO, 2019). O uso desses recursos vegetais é relatado ao longo da história, e seu conhecimento empírico beneficia a indústria farmacêutica a desenvolver novos fármacos no tratamento de várias doenças, o que têm atraído a atenção para pesquisas em todo o mundo devido aos seus baixos efeitos colaterais e efeitos positivos na saúde humana (AYE *et al.*, 2019; HARDY, 2021).

As plantas produzem uma enorme variedade de metabólitos que não são essenciais para os processos centrais de crescimento e desenvolvimento. Chamados de metabólitos secundários, metabólitos especializados ou produtos naturais, essas estruturas são específicas de espécies ou grupos de espécies. Os diferentes constituintes químicos fabricados pelas plantas medicinais, tanto a partir de extratos vegetais quanto óleos essenciais, possuem atividades biológicas que podem melhorar a saúde humana (REVUTSKA *et al.*, 2021). Estudos farmacológicos com plantas medicinais são necessários visando sua utilização no exercício fitoterápico, de forma a identificar suas capacidades bioativas e provável desenvolvimento de medicamentos (SHOKER, 2020).

Espécies da família Lamiaceae têm sido utilizadas na medicina tradicional para o tratamento de diversos males, como depressão, dor de cabeça, asma e estresse (ROUHI-BOROUJENI *et al.*, 2016; ABBASI-MALEKI *et al.*, 2017; CAPUTO *et al.*, 2018; SIM *et al.*, 2019). Atualmente, existem 32 gêneros e cerca de 496 espécies nativas do Brasil (HARLEY *et al.*, 2012; APG IV, 2016; LI *et al.*, 2016). O gênero *Hyptis*, representante com o maior número de espécies ocorrentes no Brasil, teve modificações taxonômicas após revisão recente da subtribo Hyptidinae, quando boa parte de suas espécies foram redistribuídas em onze gêneros, entre eles o gênero *Eplingiella* (HARLEY e PASTORE, 2012).

Eplingiella fruticosa (Salzm. ex Benth) Harley & J.F.B. Pastore, ex *Hyptis fruticosa* Salzm. ex Benth, conhecida vulgarmente como alecrim-de-vaqueiro, é uma planta medicinal e aromática nativa do Brasil. Distribuída na costa do nordeste brasileiro, é popularmente utilizada como anti-inflamatório a partir da infusão de suas folhas. Alguns estudos demonstraram que metabólitos secundários, presentes no óleo essencial, e o extrato de folhas de *E. fruticosa* apresentam efeitos analgésico, antinociceptivo, vasodilatador, anti-inflamatório, antioxidante e anti-hiperalgésico (SILVA *et al.*, 2008; ANDRADE *et al.*, 2010; LIMA *et al.*, 2013; DE OLIVEIRA MELO *et al.*, 2020).

O estresse oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de radicais e sistema antioxidante. Esses radicais gerados prejudicam as biomoléculas essenciais na célula, oxidando os lipídios da membrana, enzimas, carboidratos, proteínas celulares e DNA. Os antioxidantes são compostos químicos de fontes naturais ou sintéticas que evitam danos oxidativos e podem ser responsáveis por efeitos preventivos em várias doenças degenerativas, incluindo o câncer. As plantas aromáticas são amplamente utilizadas também como fonte de antioxidantes naturais. Devido às crescentes preocupações de segurança envolvidas com o consumo de antioxidantes sintéticos, a exploração de fontes mais baratas e seguras de antioxidantes de origens naturais, e especialmente de plantas, é de grande interesse (SINGH *et al.*, 2016; XU *et al.*, 2017).

Desde muito tempo, o tratamento do câncer baseou-se principalmente na quimioterapia e radioterapia. No entanto, esses tratamentos não seletivos causam efeitos colaterais muitas vezes perigosos. Nesse contexto, novas moléculas anticancerígenas naturais apresentam oportunidades promissoras no manejo de pacientes com câncer. Assim, moléculas extraídas de plantas medicinais são uma importante fonte para o desenvolvimento de drogas anticâncer (KAUSHIK *et al.*, 2018; BOUYAHYA *et al.*, 2020). Entretanto, apesar do potencial bioativo já identificado em *E. fruticosa*, até o momento, não se tem relatos de sua atividade citotóxica em linhagens tumorais.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi investigar as variações nos perfis químicos e atividades antioxidante e citotoxicidade de óleos essenciais e extratos (aquoso, etanólico e etanólico hidrodestilado) de germoplasma de *E. fruticosa*.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Origem, botânica e usos de *Eplingiella fruticosa*

Dentre as famílias botânicas, a Lamiaceae pode ser considerada uma das mais ricas em espécies medicinais. Relata-se que as espécies dessa família apresentam uma ampla gama de atividades biológicas devido à diversidade de fitoquímicos. Os óleos essenciais, ácidos hidroxicinâmicos e flavonoides são identificados como os principais constituintes bioativos, e diferenciam as espécies dessa família, a exemplo do tomilho, alecrim, menta, sálvia, erva-cidreira e orégano (VLADIMIR-KNEZEVIC *et al.*, 2014). A família Lamiaceae é a sexta maior família de plantas, com mais de 200 gêneros e 7.000 espécies. Muitas plantas desta família possuem propriedades aromáticas e picantes que as tornam importantes para as indústrias farmacêutica, alimentícia e cosmética, e podem ser facilmente cultivadas (RAJA, 2012). Além disso, essas plantas apresentam efeitos antioxidantes, antialérgicos, antibactericida, antimicrobiana, anticarcinogênicos, anti-inflamatórios e antivirais (BEKUT *et al.*, 2018; COCAN *et al.*, 2018; ÇELIK *et al.*, 2021).

O gênero *Eplingiella* é formado por três espécies, *E. fruticosa* (Salzm. ex Benth) Harley & J.F.B. Pastore, *E. cuniloides* (Epling) Harley & J.F.B. Pastore e *E. brightoniae* Harley. Esse gênero foi originado a partir de uma recente modificação do gênero *Hyptis*, baseada em marcadores moleculares (HARLEY e PASTORE, 2012; HARLEY, 2014). *E. fruticosa* é conhecida no nordeste brasileiro como "alecrim-de-vaqueiro", de ocorrência nos estados da Bahia, Sergipe, Pernambuco, Paraíba, Ceará e Rio Grande do Norte, em solos arenosos de caatingas, tabuleiros e restingas, principalmente à margem das estradas e em locais antropizados (HARLEY, 2014; SILVA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2021).

As plantas de *E. fruticosa* (Figura 1) apresentam porte arbustivo, com pequenas folhas xeromórficas e aromáticas. Suas flores (2-18) estão dispostas em inflorescência cimosa pedunculada, de coloração lilás ou branca, zigomorfas, lóbulos subulados não clavados e abertura da corola não pilosa. O gineceu é desprovido de estilopódio, com estilete capitado ou estigmas muito curtos. Possui o fruto seco e indeiscente, classificado como artrocarpáceo e composto por dois carcerulídios com formato elipsoide e superfície castanho-escuro (HARLEY e PASTORE, 2012).

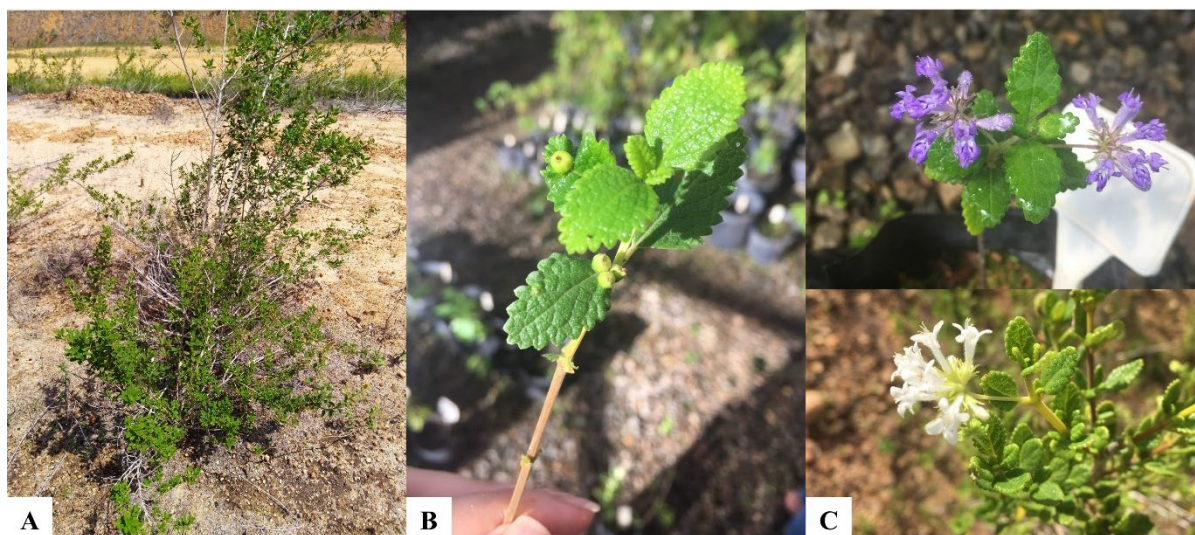


Figura 1. Planta de *E. fruticosa* em campo (A), detalhes da folha (B) e variação da inflorescência (C).

A espécie é popularmente utilizada no tratamento de dores, a partir da infusão de suas folhas. Relatos na literatura constam de diversas atividades biológicas do seu óleo essencial e extratos das folhas (SILVA *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2007; ANDRADE *et al.*, 2010; MOREIRA *et al.*, 2010; FRANCO *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2013). Moreno *et al.* (2005),

Os monoterpenoides e os sesquiterpenoides são os constituintes mais comuns de compostos orgânicos voláteis nas plantas (ABBAS *et al.*, 2017). Para a biossíntese desses terpenoides (Figura 3), uma unidade simples isopentenil difosfato (IPP) ou seu isômero dimetilalil difosfato (DMAPP) servem como substrato inicial. IPP é o precursor mais frequente de todos os terpenoides, sintetizado por duas vias compartimentadas separadas e independentes, as vias do ácido mevalônico (MEV) e do metileritritol fosfato (MEP). Pela via do MEV,

localizada no citosol, ocorre a junção de três moléculas de acetil-CoA para a formação do ácido mevalônico, este é fosforilado, descarboxilado e desidratado para produzir IPP ou DMAPP. Já na via do MEP, localizada nos plastídeos, o IPP é formado pela união do gliceraldeído-3-fosfato e dois átomos de carbono derivados do piruvato. O IPP e o DMAPP são as unidades pentacarbonadas ativas na biossíntese dos terpenos que se unem para formar moléculas maiores. A ligação do IPP e DMAPP forma o geranyl difosfato (GPP), a partir da qual são formados os monoterpêneos. O GPP pode se ligar a outra molécula de IPP, o farnesil difosfato (FPP), precursor da maioria dos sesquiterpenos (TAIZ e ZEIGER, 2017).

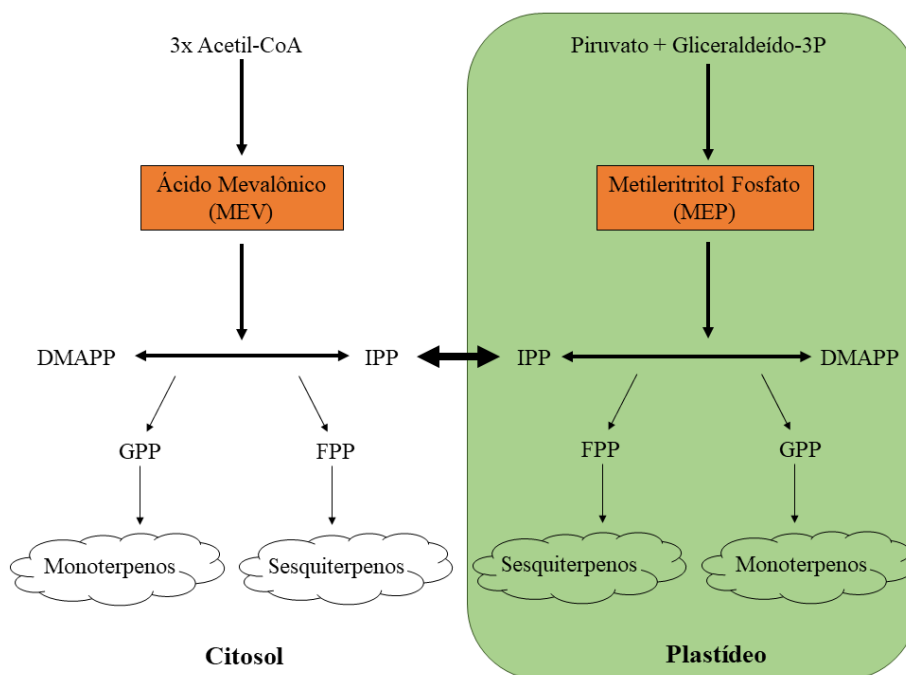


Figura 3. Esquema simplificado da síntese de mono e sesquiterpenos pelas vias MEV e MEP. Adaptado de Abbas *et al.* (2017).

O óleo essencial é uma mistura complexa heterogênea composta de hidrocarbonetos de todos os tipos, mono e sesquiterpenoides, aromáticos (benzenoides e fenilpropanoides), compostos contendo oxigênio, compostos alifáticos, aldeídos aromáticos, cetonas, álcoois, ésteres, éteres, lactonas, óxidos e peróxidos complexos. O aroma forte e a natureza volátil distinguem os óleos essenciais dos óleos graxos. Localizam-se em estruturas secretoras especializadas, como pelos glandulares (tricomas), células parenquimáticas diferenciadas, canais oleíferos ou ainda em bolsas lisígenas ou esquizolisígenas, e podem ocorrer em apenas um órgão vegetal ou em toda a planta (ZACHARIAH e LEELA, 2018). A composição e o rendimento do óleo essencial dependem de vários fatores, bióticos e abióticos, sendo os mais importantes a genética vegetal e alguns fatores ambientais, como estresse hídrico e a sazonalidade (SADEH *et al.*, 2019; MIRZAIE *et al.*, 2020).

Além de desempenharem papéis importantes nas interações planta-ambiente, os óleos essenciais também possuem grande valor comercial por apresentarem diversas atividades biológicas. Essa bioatividade é devido aos seus constituintes que atuam de forma sinérgica ou antagonista. Devido à sua ampla variabilidade química, os óleos essenciais têm, ao longo dos anos, se destacado como importantes ingredientes terapêuticos (JUGREET *et al.*, 2020). Já está bem documentada em diversos estudos a versatilidade de suas atividades biológicas, como agentes antimicrobianos, antifúngicos, imunomoduladores, antioxidante e citotóxica (NAZZARO *et al.*, 2017; STRINGARO *et al.*, 2018; VALERIO *et al.*, 2021).

Além dos óleos essenciais, as plantas produzem diversos compostos fixos que podem ser obtidos de diferentes formas. Os extratos de plantas, obtidos na forma de macerados de várias partes de vegetais, com a utilização de diferentes solventes, representam a forma

preliminar de obtenção de compostos. Para a extração de compostos bioativos, os extratos vegetais são preparados a partir de amostras frescas ou secas usando solventes aquosos e/ou orgânicos. Os extratos de plantas podem ser obtidos com diferentes solventes (etanol, metanol, acetona, água) e, desta maneira, podem ser carregados diversos metabólitos secundários a partir das diferentes polaridades dos solventes (ABARCA-VARGAS *et al.*, 2016).

Os solventes usados durante o processo de extração têm influência na natureza e na quantidade de metabólitos secundários extraídos de plantas medicinais. Por exemplo, solventes polares são usados para extrair compostos fenólicos, seus glicosídeos, saponinas, e solventes apolares são usados para a extração de ácidos graxos e esteroides. Os solventes mais usados para extração de compostos fenólicos são metanol e a mistura metanol-água, porém alguns autores recomendam o uso do etanol para a extração desses compostos por ele não ser tóxico (FRANCO *et al.*, 2008; PREDESCU *et al.*, 2016).

Extratos brutos vegetais são, normalmente, misturas complexas constituídas quase sempre por diversas classes de produtos naturais, contendo diferentes grupos funcionais (Figura 4). O processo de separação desses produtos ativos deve ser avaliado quanto à eficiência, à estabilidade das substâncias extraídas, à disponibilidade dos meios e ao custo do processo escolhido, considerando a finalidade do extrato que se quer preparar. As técnicas de extração também têm efeito perceptível no conteúdo fitoquímico. Existem diferentes técnicas de laboratório para extração de materiais vegetais, que são principalmente categorizados em métodos de extração convencionais (por exemplo, maceração, percolação, infusão) e métodos de extração não convencionais ou avançados (por exemplo, extração assistida por micro-ondas, extração assistida por ultrassom, extrações de fluidos supercrítico). Assim, a escolha do solvente de extração e da técnica de extração adequados é determinante para a atividade farmacológica desejada desses extratos (AZMIR *et al.*, 2013; BELWAL *et al.*, 2018; DIRAR *et al.*, 2019).

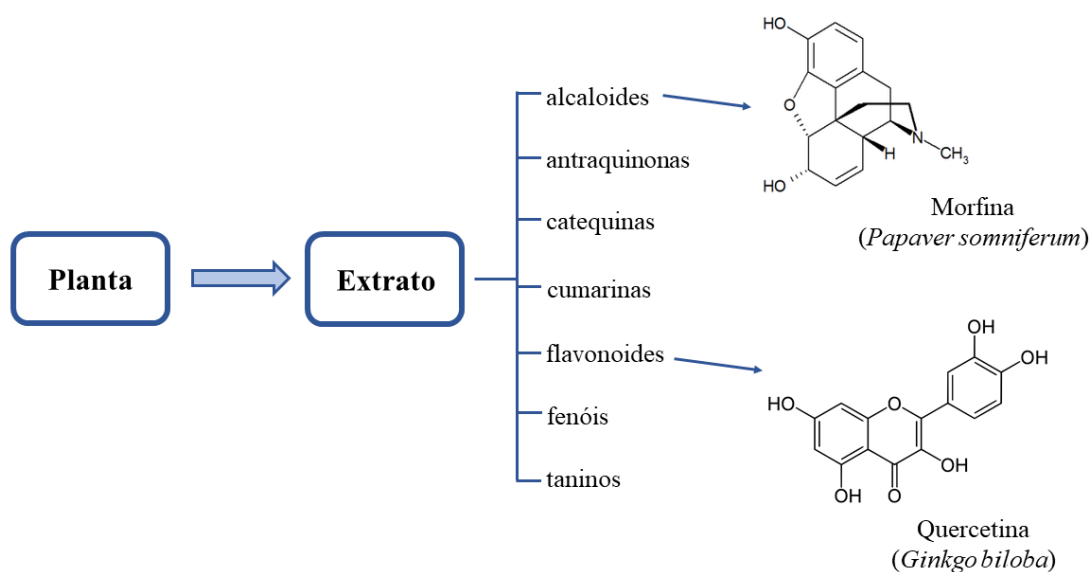


Figura 4. Exemplos de classes e compostos extraídos do metabolismo secundário de plantas medicinais.

A obtenção de extratos, seguido da avaliação da atividade biológica, representa uma forma eficiente para a prospecção de espécies de interesse farmacológico. Tais complexos de substâncias oferecem oportunidades ilimitadas para novas descobertas de drogas por causa da sua diversidade química. Muitas atividades biológicas benéficas, como anticâncer, antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória e analgésica foram relatadas (ABARCA-VARGAS *et al.*, 2016; MOHAMMADHOSSEINI *et al.*, 2017).

2.3 Propriedades medicinais de metabólitos secundários de plantas

O uso de medicamentos modernos como drogas sintéticas e antibióticos é algo relativamente recente na história do homem. Anteriormente, para combater distúrbios de saúde, o ser humano utilizava diversas espécies de plantas medicinais. Esses vegetais não eram placebo, mas formados por princípios ativos de grande diversidade estrutural e baixo peso molecular, chamados de metabólitos secundários. Os produtos naturais têm propriedades biológicas e são caracterizados por seus diferentes usos e aplicações, como medicamentos, inseticidas, herbicidas, perfumes, corantes, entre outros. A biossíntese de metabólitos secundários é geralmente restrita a estágios específicos de desenvolvimento da planta e períodos de estresse. Esses fitoquímicos são importantes nas interações da planta com o meio ambiente (proteção contra predadores, patógenos ou estresse ambiental) ou relacionado a algum mecanismo reprodutivo da planta (atração de insetos para a promoção da polinização) (WINK, 2015; MENDOZA e SILVA, 2018).

Em 2017, o valor de mercado global estimado para medicamentos fitoterápicos e suplementos fitoterápicos era da ordem de US\$ 107 bilhões. Os medicamentos fitoterápicos incluem ervas, materiais à base de ervas, preparações à base de ervas e produtos à base de ervas acabados que contêm, como ingredientes ativos, partes de plantas, outros materiais vegetais ou combinações dos mesmos (YAO *et al.*, 2019). Os fitoquímicos giram em torno do setor de pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas como uma fonte de novas moléculas que levam ao desenvolvimento de novos medicamentos (NEWMAN e CRAGG, 2016). Os produtos naturais fornecem cerca de 50% dos medicamentos modernos (BOUCHER *et al.*, 2017). Por exemplo, no setor de oncologia, as plantas contribuíram com mais de 60% dos medicamentos anticâncer, direta ou indiretamente (DUTRA *et al.*, 2016).

O reconhecimento das propriedades biológicas de milhares dessas moléculas aumentou o interesse neste campo para pesquisas de novos medicamentos, antibióticos, inseticidas, fungicidas e herbicidas. Os terpenos (gomas, resinas, carotenoides etc.), os fenóis (lignina, flavonas, antocianinas, taninos etc.), assim como os alcaloides, são apenas algumas das substâncias utilizadas atualmente em diferentes campos de aplicação, despertando uma crescente atenção mundial devido ao seu uso generalizado e à preservação simultânea da saúde humana e do meio ambiente (LELARIO *et al.*, 2018). As plantas podem fornecer uma enorme variedade de compostos complexos e estruturalmente diversos que funcionam sinergicamente ou individualmente para exibir uma determinada atividade biológica. Recentemente, muitos pesquisadores se concentraram na investigação desses compostos em extratos vegetais e óleos essenciais, ou nos próprios metabólitos secundários puros, para a identificação de suas atividades biológicas, como antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e anticâncer. (MANDAL e MANDAL, 2015; BALOUIRI *et al.*, 2016).

De fato, há uma maior demanda por bioativos vegetais seguros e eficazes como alternativa aos antimicrobianos sintéticos, pois seu uso disseminado e contínuo tem levado à modificação de micróbios que se tornaram resistentes, reduzindo assim o efeito terapêutico desses medicamentos. Os óleos essenciais têm sido propostos e testados na medicina como produtos antimicrobianos e suas atividades estão relacionadas à natureza lipofílica do esqueleto do hidrocarboneto e dos grupos funcionais dos bioativos. As propriedades hidrofóbicas dos bioativos facilitam sua interação com as bactérias e a entrada na célula, onde podem exercer seu efeito terapêutico (GOKHALE e WADHWANI, 2015; KHORSHIDIAN *et al.*, 2018; OTHMAN *et al.*, 2019). A atividade antimicrobiana de óleos essenciais obtidos de folhas e flores de *Salvia hydrangea* foi investigada e os resultados demonstraram que ambos os óleos mostraram um efeito inibitório e letal significativo sobre as bactérias Gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae* e *Klebsiella pneumoniae* (GHAVAM *et al.*, 2020).

A inflamação é a resposta natural do corpo a estímulos prejudiciais que surgem no tecido em resposta à lesão traumática, infecciosa, pós-isquêmica, tóxica ou autoimune. Durante as últimas décadas, estudos *in vitro* e *in vivo*, levaram à identificação de vários extratos de plantas com efeitos anti-inflamatórios, e estudos fitoquímicos e biológicos levaram à identificação de

uma variedade de compostos ativos (MOHAMMED *et al.*, 2014; PUSHPANGADAN *et al.*, 2015). Recentemente, uma publicação de Abate *et al.* (2021) avaliou a atividade anti-inflamatória de extratos etanólicos das folhas de *Artemisia annua* e identificou e associou a ação protetora para o estímulo pró-inflamatórios à presença do composto artemisinina.

As atividades anti-inflamatória e antioxidante estão intimamente relacionadas, uma vez que quando se tem uma resposta inflamatória a agentes estranhos, ocorre a produção de radicais livres (espécies reativas de oxigênio-ERO e espécies reativas de nitrogênio-ERN). Os óleos essenciais e extratos de plantas também têm sido estudados quanto às suas potenciais capacidades antioxidantes que podem ser atribuídas à presença de terpenos, além dos compostos fenólicos que contribuem para a atividade de eliminação de radicais livres, e são conhecidos por serem principalmente ácidos fenólicos e flavonoides (BENABDERRAHIM *et al.*, 2019). A pesquisa nesta área tem sido conduzida por vários ramos da indústria em busca de compostos naturais de proteção. A atividade antioxidante das plantas medicinais depende de cada planta (variedade, condições ambientais), composição e concentração dos compostos antioxidantes (ŠKROVÁNKOVÁ *et al.*, 2012).

Propriedades farmacológicas, como efeitos quimiopreventivos e citotóxicos do câncer de plantas medicinais, são atribuídas a vários compostos fitoquímicos, como flavonoides, alcaloides e terpenos presentes em seus metabólitos (KUMAR *et al.*, 2014). Os componentes polifenóis e flavonoides estão entre os fitoquímicos mais amplamente encontrados que possuem propriedades antioxidantes. Vários estudos demonstraram suas atividades anticarcinogênicas ou anticâncer por sua capacidade de induzir apoptose em numerosas linhagens de células cancerosas devido ao seu efeito antioxidante e antiproliferativo (PROCHÁZKOVÁ *et al.*, 2011; GHALI *et al.*, 2013; TAUCHEN *et al.*, 2015; TALBAOUI *et al.*, 2016).

Vários estudos científicos têm investigado o potencial biológico de espécies da família Lamiaceae, tais como o *Ocimum tenuiflorum* (PARASURAMAN *et al.*, 2015); *Mentha suaveolens* (BOŽOVIĆ *et al.*, 2015), *Origanum vulgare* (MECHERGUI *et al.*, 2016). A *Salvia officinalis* foi estudada por Garcia *et al.* (2016) quanto ao seu potencial antioxidante e antitumoral. Os autores caracterizaram os extratos hidroalcoólico e aquoso e verificaram sua atividade antioxidante e antitumoral sobre as linhagens tumorais Hep-2, HeLa, A-549, HT-29 e A-37, e não tumorais HEK-293 e MRC-5. Os ensaios mostraram seletividade para linhagens de células tumorais e os autores concluíram que essa espécie pode proteger o organismo contra doenças onde o estresse oxidativo está envolvido, como distúrbios neurodegenerativos, inflamação e câncer.

2.4 Atividade antioxidante

Os radicais livres são intermediários com elétrons desemparelhados que são altamente instáveis e ativos para reações químicas com outras moléculas. A formação desses radicais (ERO, ERN) é crucial para a manutenção da homeostase celular. Em determinadas condições, os radicais livres passam a ser produzidos em excesso, processo denominado de estresse oxidativo, que corresponde ao resultado de um desequilíbrio entre a produção de ERO e as defesas antioxidantes do organismo, levando à oxidação e modificação das macromoléculas biológicas (como danos no ácido desoxirribonucleico (DNA), modificações oxidativas de proteínas), lesão de tecido e morte celular acelerada responsáveis por diversas patologias, incluindo doenças cardiovasculares e câncer (Figura 5) (APAK *et al.*, 2016).

Um antioxidante é uma molécula capaz de inibir ou retardar a oxidação de outras moléculas indesejadas. A oxidação é uma reação química que transfere elétrons de uma substância a um agente oxidante. As reações de oxidação podem produzir radicais livres, que iniciam reações em cadeia que danificam células. Os antioxidantes encerram essas reações em cadeias através da remoção de intermediários de radicais livres e inibem outras reações de oxidação ao serem eles mesmos oxidados (HAMID *et al.*, 2010). Os antioxidantes podem ser endógenos, quando produzidos pelo próprio organismo, são classificados em enzimáticos (superóxidos dismutases citoplasmática e mitocondrial, catalase, glutathionaperoxidase,

glutathionaredutase) e não enzimáticos (glutathione, ácido lipoico, albumina, ubiquinona, metalotioneínas, transferrina, ceruloplasmina); e exógenos ou dietéticos, quando são adquiridos por meio da ingestão alimentar (ácido ascórbico, tocoferol, carotenoides, compostos fenólicos e demais metabólitos secundários vegetais, zinco, cobre, selênio e magnésio) (PEREIRA e CARDOSO, 2012).

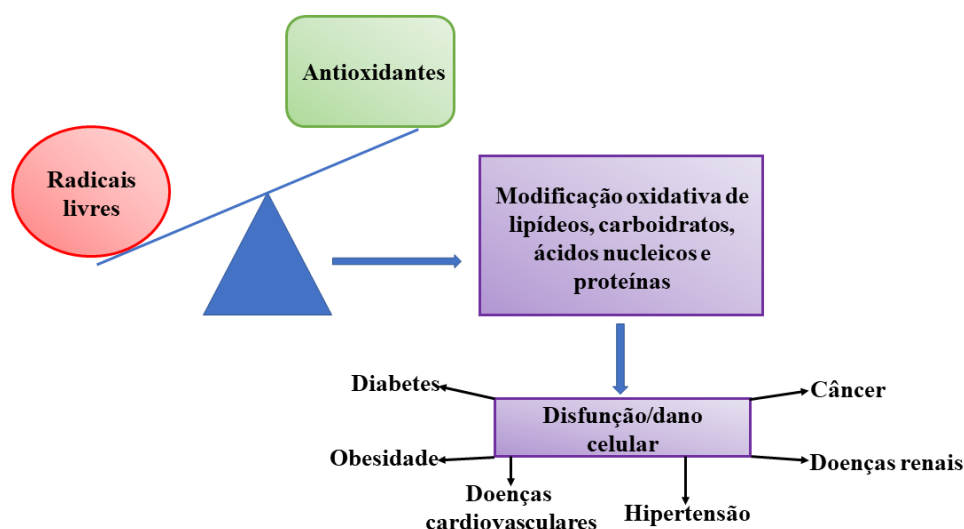


Figura 5. Desequilíbrio entre os radicais livres e os sistemas antioxidantes induz lesão celular com consequentes patologêses. Fonte: Pellegrino *et al.* (2019).

Vários métodos de teste *in vitro* são realizados para avaliar as atividades antioxidantes com amostras de interesse. Dessa forma, levando-se em conta os pontos fortes, pontos fracos e aplicabilidade de cada tipo de ensaio, atualmente preconiza-se a utilização de duas ou mais técnicas, já que nenhum ensaio usado isoladamente para determinar a capacidade antioxidante irá refletir exatamente a “capacidade antioxidante total” de uma amostra. Os métodos que avaliam a capacidade de remoção de radical orgânico DPPH (2,2-difenil-1-picrylhydrazil), ABTS (2,20-azino-bis (ácido 3-ethylbenzthiazoline-6-sulfônico), a capacidade de redução de férrica – FRAP e a quantificação de produtos formados durante a peroxidação de lipídeos – β -caroteno/ácido linoleico, são os mais utilizados para determinar a capacidade antioxidante *in vitro* de compostos naturais (SUCUPIRA *et al.*, 2012).

Desde os tempos antigos, ervas e especiarias são adicionadas aos alimentos para realçar o sabor e melhorar suas propriedades organolépticas, assim como também têm sido amplamente utilizadas como conservantes e medicamentos (YASHIN *et al.*, 2017). Os antioxidantes naturais contidos nas plantas ajudam a reduzir o estresse oxidativo. Suas propriedades antioxidantes estão intimamente ligadas às suas estruturas químicas estáveis, tornando-os capazes de neutralizar ERO, inibir a peroxidação lipídica e até mesmo prevenir a produção de radicais livres (SOUSA *et al.*, 2007; AL-SNAFI, 2015). O interesse em encontrar antioxidantes naturais para uso em alimentos, medicamentos ou produtos cosméticos tem aumentado no que diz respeito à substituição de antioxidantes sintéticos devido aos seus possíveis efeitos tóxicos indesejáveis em humanos (NICOLAI *et al.*, 2016).

Como mostrado, a suplementação de antioxidantes externos ou o aumento das defesas antioxidantes endógenas do corpo são conhecidos por ser um método promissor para melhorar a fisiopatologia das doenças ligadas aos radicais livres. Os antioxidantes vegetais, como o ácido ascórbico e os flavonoides, demonstraram ser os melhores antioxidantes exógenos. Na verdade, esses compostos não apenas restringem a produção de ERO eliminando os radicais livres, mas também ajudam a aumentar as defesas antioxidantes endógenas do corpo (KASOTE *et al.*,

2015). A ação antioxidante da maioria dessas substâncias naturais se deve à presença de hidroxilas fenólicas e as suas propriedades de oxirredução, pois eles agem como agentes redutores, doadores de hidrogênio. Os antioxidantes vegetais são de natureza muito variada, mas os compostos fenólicos têm sido apontados como responsáveis por maior capacidade antioxidante, sendo representados pelos flavonoides e isoflavonoides, taninos, lignanas, xantonas e outros (VUOLO *et al.*, 2019; COSME *et al.*, 2020). Além desses metabólitos, vários outros com atividade antioxidante têm sido isolados de diversas espécies de plantas medicinais e testados por vários métodos (Tabela 1).

Tabela 1. Atividade antioxidante *in vitro* de metabólitos secundários de plantas medicinais.

Espécie	Metabólito(s) secundário(s)	Método(s) antioxidante	Autor(es)
<i>Aniba rosaeodora</i>	linalol	ABTS	Teles <i>et al.</i> , 2021
<i>Amphiblemma monticola</i>	dimetil 4,4', 5,5', 6,6'-hexahidroxibifenil-2,2'-dicarboxilato	DPPH FRAP	Nzogong <i>et al.</i> , 2018
<i>Aquilaria crassna</i>	β -cariofileno	DPPH FRAP	Dahham <i>et al.</i> , 2015
<i>Coronopus didymus</i>	flavona, ácido ascórbico	DPPH ABTS FRAP	Noreen <i>et al.</i> , 2017
<i>Croton growioides</i>	eugenol, metil eugenol e metil chavicol	DPPH FRAP ABTS β -caroteno/ácido linoleico	Oliveira <i>et al.</i> , 2021
<i>Dodonaea viscosa</i>	3,3', 4', 5,7-pentahidroxiflavano, 4-metoxistigmasterol	DPPH	Al Habsi e Hossain, 2018
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	licoflavanona	DPPH ABTS	Frattaruolo <i>et al.</i> , 2019
<i>Ocimum basilicum</i>	eugenol	DPPH FRAP ABTS β -caroteno/ácido linoleico	Couto <i>et al.</i> , 2019
<i>Origanum majorana</i>	5,6,3'-Triidroxi-7,8,4'-trimetoxiflavona, hesperetina, hidroquinona, arbutina e ácido rosmarínico	DPPH ABTS	Erenler <i>et al.</i> , 2016
<i>Origanum minutiflorum</i>	ácido 3,4-diidroxibenzoico, eriodictiol, luteolina, ácido rosmarínico	DPPH ABTS	Elmastas <i>et al.</i> , 2018
<i>Origanum rotundifolium</i>	globoidana A, vitexina, ácido rosmarínico	DPPH ABTS FRAP	Erenler <i>et al.</i> , 2017
<i>Origanum vulgare</i>	carvacrol	DPPH	Gavaric <i>et al.</i> , 2015
<i>Pistacia integerrima</i>	quercetina, pirogalol	DPPH ABTS	Zahoor <i>et al.</i> , 2018
<i>Plantago asiatica</i>	aesculetina, apigenina	DPPH	Dong <i>et al.</i> , 2020
<i>Psidium guineense</i>	espatulenol	DPPH ABTS	Nascimento <i>et al.</i> , 2018
<i>Polygonum hydropiper</i>	β -sitosterol	DPPH ABTS	Ayaz <i>et al.</i> , 2017
<i>Rosa damascena</i>	quercetina-3-O-glicosídeo, kaempferol-3-O-ramnosídeo, kaempferol-3-O-arabinosídeo	DPPH	Yassa <i>et al.</i> , 2015
<i>Smilax glabra</i>	(-) - epicatequina, astilbina, neoastilbina, isoastilbina, neoisoastilbina	DPPH ABTS FRAP	Zhao <i>et al.</i> , 2020
<i>Thymus vulgaris</i>	timol	DPPH	Gavaric <i>et al.</i> , 2015

2.5 Atividade antitumoral

O câncer é um conjunto de doenças desencadeadas pela proliferação descontrolada de células malignas em tecidos formando um tumor, que pode potencialmente se expandir para um órgão inteiro ou para outros tecidos, podendo levar à morte do indivíduo (VALENT *et al.*, 2012). A abordagem de tratamento convencional do câncer comumente envolve quimioterapia,

radioterapia e cirurgia. No entanto, esses tratamentos (quimioterapia, radioterapia) não discriminam entre células normais e cancerosas, sua aplicação é associada a certos efeitos colaterais, que vão desde alterações gastrointestinais leves e náuseas à disfunção severa da mucosa intestinal, toxicidade cardiovascular ou distúrbios da imunidade (NURGALI *et al.*, 2018). Portanto, é necessário desenvolver um método alternativo que inclua drogas anticancerígenas menos tóxicas e mais potentes em comparação com as drogas disponíveis no mercado. Vários estudos foram feitos em compostos naturais conhecidos por possuírem efeitos de citotoxicidade, pois apresentam potencial para destruir células cancerígenas. Devido a essas vantagens das plantas medicinais, elas estão em alta demanda e diversas espécies de plantas medicinais têm sido investigadas e selecionadas para a preparação de medicamentos contra o câncer (ROY *et al.*, 2017).

O surgimento de importantes agentes anticancerígenos de origem natural requer mais pesquisas para desenvolver mais drogas para tratar esta doença. Vários novos metabólitos secundários (Figura 6) são isolados a partir de plantas a cada ano e constituem uma fonte de novas possibilidades para combater doenças cancerígenas. Esses compostos bioativos são os principais responsáveis pela prosperidade antioxidante das plantas medicinais. Nas últimas décadas, uma grande variedade de agentes citotóxicos foi descoberta a partir de plantas, mas muito poucos conseguiram alcançar o uso clínico após executar com êxito todo o processo longo, seletivo, caro e burocrático, desde a identificação química até a eficácia na terapêutica. (CHOUDHARI *et al.*, 2020).

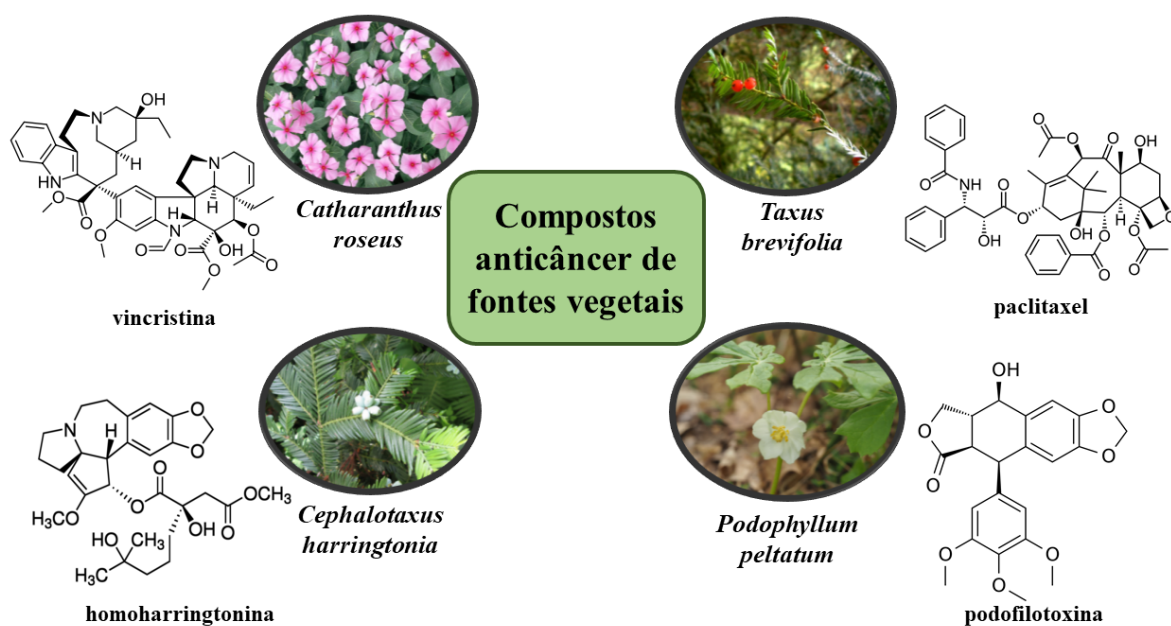


Figura 6. Plantas como fonte de moléculas anticâncer.

Pesquisas mostram que as plantas desempenham um papel indispensável no combate a diferentes tipos de tumores, como linhas celulares de câncer de mama, estômago, oral, cólon, pulmão, fígado, colo do útero e sangue (KHAN *et al.*, 2020). Recentemente, estudos *in vitro* com plantas das Lamiaceae (SITAREK *et al.*, 2020) demonstraram considerável eficácia na inibição do crescimento de células tumorais através de efeitos sinérgicos. Extratos de muitas espécies demonstram propriedades citotóxicas contra diversas linhagens tumorais e seus mecanismos de ação se baseiam principalmente na indução da apoptose em células tumorais, como no extrato aquoso das folhas de *Rosmarinus officinalis* contra a linhagem MCF-7 de câncer de mama devido à presença de compostos fenólicos (HOSHYAR *et al.*, 2015).

Dentre as neoplasias, o câncer de mama é a mais frequente entre as mulheres em todo mundo, no Brasil, no ano de 2016, foram registrados em torno de 57.000 novos casos, a cada 100.000 mulheres (MELO *et al.*, 2017). Os extratos metanólicos de *Cassia occidentalis*, *Callistemon viminalis*, *Cleome viscosa* e *Mimosa hamata* foram avaliados quanto às suas propriedades citotóxicas contra uma linha de células de câncer de mama humano MCF-7. A triagem preliminar de extratos vegetais metanólicos revelaram a presença de diferentes fitoconstituintes como alcaloides, taninos, terpenoides e saponinas, e efeito citotóxico em todos os extratos de plantas estudados (KAMBLE e GACCHE, 2019).

O câncer de pulmão é uma das principais causas de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo. Embora a quimioterapia seja atualmente considerada uma estratégia de tratamento valiosa para a terapia do câncer, a eficácia dela em pacientes com câncer de pulmão avançado é extremamente limitada devido à resistência e toxicidade aos medicamentos (RECK *et al.*, 2013). Liu *et al.* (2018) investigaram a atividade antitumoral da curcumina, um tipo de pigmento polifenol lipossolúvel extraído do rizoma da cúrcuma, e seu mecanismo de ação em células de carcinoma de pulmão NSCLC A549 sugeriu que a curcumina inibe potentemente o crescimento celular por meio da indução de apoptose.

O melanoma é uma doença maligna da pele que está aumentando dramaticamente em todo o mundo. Embora o melanoma seja menos comum do que outros cânceres de pele, é considerado o mais mortal, causando aproximadamente 73% das mortes relacionadas ao câncer de pele (GERSHENWALD e GUY, 2016). A plumbagina é uma hidroxil-naftoquinona simples que foi extraída pela primeira vez das raízes do gênero de plantas *Plumbago*. Em trabalho de Oh *et al.* (2017), baixas concentrações de plumbagina inibiram efetivamente a síntese de melanina e a atividade da tirosinase (enzima chave na biossíntese de melanina), mas não causaram toxicidade em queratinócitos (tipo celular mais comum da pele), células epiteliais do cristalino e células de melanoma de camundongo B16F10, sugerindo que a plumbagina é segura para aplicação cutânea.

As plantas fornecem um suprimento infinito de metabólitos secundários ou fitoquímicos que são cada vez mais explorados contra vários tipos de câncer. Foram documentados que vários óleos essenciais possuem efeitos anticâncer por meio de mecanismos como atividade antimutagênica, aumento da desintoxicação, atividade antioxidante e indução de apoptose (BLOWMAN *et al.*, 2018). Pesquisas sobre flavonoides mostraram grandes desenvolvimentos nas descobertas de drogas anticâncer com efeito citotóxico em linhagens tumorais. Os mecanismos de ação molecular anticancerígeno dos flavonoides relatados enfocam a alteração de EROS, produção de EROS/efeito antioxidante, parada do ciclo celular e efeitos antiproliferação (HUSSAIN *et al.*, 2012; FERNANDO e RUPASINGHE, 2013; PATIL e MASAND, 2018). Assim, dada a importância social desta doença, mas também seu impacto econômico no sistema de saúde, novas alternativas terapêuticas estão sendo continuamente investigadas a partir de plantas medicinais em diversos tipos de câncer.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABARCA-VARGAS, R.; PENA MALACARA, C.F.; PETRICEVICH, V.L. Characterization of chemical compounds with antioxidant and cytotoxic activities in *Bougainvillea x uttiana* Holttum and Standl, (Var. rose) extracts. **Antioxidants**, v. 5, n. 4, p. 45, 2016.
- ABATE, G.; ZHANG, L.; PUCCI, M.; MORBINI, G.; MAC SWEENEY, E.; MACCARINELLI, G.; MASTINU, A. Phytochemical Analysis and Anti-Inflammatory Activity of Different Ethanolic Phyto-Extracts of *Artemisia annua* L. **Biomolecules**, v. 11, n. 7, p. 975, 2021.
- ABBAS, F.; KE, Y.; YU, R.; YUE, Y.; AMANULLAH, S.; JAHANGIR, M.M.; FAN, Y. Volatile terpenoids: multiple functions, biosynthesis, modulation and manipulation by genetic engineering. **Planta**, v. 246, n. 5, p. 803-816, 2017.
- ABBASI-MALEKI, S.; BAKHTIARIAN, A.; NIKOUI, V. Involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the crude extract of *Mentha piperita* (Lamiaceae) in the forced swimming test in mice. **Synergy**, v. 5, p. 21-28, 2017.
- AL HABSI, A.A.S.; HOSSAIN, M.A. Isolation, structure characterization and prediction of antioxidant activity of two new compounds from the leaves of *Dodonaea viscosa* native to the Sultanate of Oman. **Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 5, n. 2, p. 157-164, 2018.
- AL-SNAFI, A.E. Therapeutic properties of medicinal plants: a review of plants with antioxidant activity (part 1). **International Journal of Pharmacology and Toxicology**, v. 6, n. 3, p. 159-182, 2015.
- ANDRADE, A.M.; OLIVEIRA, J.P.R.; SANTOS, A.L.L.M.; FRANCO, C.R.P.; ANTONIOLLI, A.R.; ESTEVAM, C.S.; THOMAZZI, S.M. Preliminary study on the anti-inflammatory and antioxidant activities of the leave extract of *Hyptis fruticosa* Salzm. ex Benth., Lamiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 962-968, 2010.
- APAK, R.; ÖZYÜREK, M.; GÜÇLÜ, K.; ÇAPANOĞLU, E. Antioxidant activity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 5, p. 997-1027, 2016.
- APG IV. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, p. 1-20, 2016.
- ASHRAF, M.A.; IQBAL, M.; RASHEED, R.; HUSSAIN, I.; RIAZ, M.; ARIF, M.S. Environmental stress and secondary metabolites in plants: an overview. **Plant Metabolites and Regulation Under Environmental Stress**, p. 153-167, 2018.
- AZMIR, J.; ZAIDUL, I.S.M.; RAHMAN, M.M.; SHARIF, K.M.; MOHAMED, A.; SAHENA, F.; OMAR, A.K.M. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. **Journal of Food Engineering**, v. 117, n. 4, p. 426-436, 2013.

- AYAZ, M.; JUNAID, M.; ULLAH, F.; SUBHAN, F.; SADIQ, A.; ALI, G.; AHMAD, S. Anti-Alzheimer's studies on β -sitosterol isolated from *Polygonum hydropiper* L. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 697, 2017.
- AYE, M.M.; AUNG, H.T.; SEIN, M.M.; ARMIJOS, C. A review on the phytochemistry, medicinal properties and pharmacological activities of 15 selected Myanmar medicinal plants. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 293, 2019.
- BALOUIRI, M.; SADIKI, M.; IBNSOUDA, S.K. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 6, n. 2, p. 71-79, 2016.
- BEKUT, M.; BRKIĆ, S.; KLADAR, N.; DRAGOVIĆ, G.; GAVARIĆ, N.; BOŽIN, B. Potential of selected Lamiaceae plants in anti (retro) viral therapy. **Pharmacological Research**, v. 133, p. 301-314, 2018.
- BELWAL, T.; EZZAT, S.M.; RASTRELLI, L.; BHATT, I.D.; DAGLIA, M.; BALDI, A.; ATANASOV, A.G. A critical analysis of extraction techniques used for botanicals: Trends, priorities, industrial uses and optimization strategies. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 100, p. 82-102, 2018.
- BENABDERRAHIM, M.A.; YAHIA, Y.; BETTAIEB, I.; ELFALLEH, W.; NAGAZ, K. Antioxidant activity and phenolic profile of a collection of medicinal plants from Tunisian arid and Saharan regions. **Industrial Crops and Products**, v. 138, p. 111427, 2019.
- BLOWMAN, K.; MAGALHÃES, M.; LEMOS, M.F.L.; CABRAL, C.; PIRES, I.M. Anticancer properties of essential oils and other natural products. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.
- BOUCHER, H.W.; AMBROSE, P.G.; CHAMBERS, H.F.; EBRIGHT, R.H.; JEZEK, A.; MURRAY, B.E.; NEWLAND, J.G.; OSTROWSKY, B.; REX, J.H. White paper: developing antimicrobial drugs for resistant pathogens, narrow-spectrum indications, and unmet needs. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 2, p. 228-236, 2017.
- BOUYAHYA, A.; BELMEHDI, O.; BENJOUAD, A.; EL HASSANI, R.A.; AMZAZI, S.; DAKKA, N.; BAKRI, Y. Pharmacological properties and mechanism insights of Moroccan anticancer medicinal plants: what are the next steps?. **Industrial Crops and Products**, v. 147, p. 112198, 2020.
- BOŽOVIĆ, M.; PIROLI, A.; RAGNO, R. *Mentha suaveolens* Ehrh.(Lamiaceae) essential oil and its main constituent piperitenone oxide: Biological activities and chemistry. **Molecules**, v. 20, n. 5, p. 8605-8633, 2015.
- CAPUTO, L.; REGUILON, M.D.; MIÑARRO, J.; DE FEO, V.; RODRIGUEZ-ARIAS, M. *Lavandula angustifolia* essential oil and linalool counteract social aversion induced by social defeat. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2694, 2018.
- ÇELİK, G.; KILIÇ, G.; KANBOLAT, Ş.; ÖZLEM ŞENER, S.; KARAKÖSE, M.; YAYLI, N.; KARAOĞLU, Ş.A. Biological activity, and volatile and phenolic compounds from five Lamiaceae species. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 36, n. 2, p. 223-232, 2021.

CHOUDHARI, A.S.; MANDAVE, P.C.; DESHPANDE, M.; RANJEKAR, P.; PRAKASH, O. Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1614, 2020.

COCAN, I.; ALEXA, E.; DANCIU, C.; RADULOV, I.; GALUSCAN, A.; OBISTIOIU, D.; MORVAY, A.A.; SUMALAN, R.M.; POIANA, M.A.; POP, G.; DEHELEAN, C.A. Phytochemical screening and biological activity of Lamiaceae family plant extracts. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 15, n. 2, p. 1863-1870, 2018.

COSME, P.; RODRÍGUEZ, A.B.; ESPINO, J.; GARRIDO, M. Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications. **Antioxidants**, v. 9, n. 12, p. 1263, 2020.

COUTO, H.G.S.A.; BLANK, A.F.; SILVA, A.M.D.O.; NOGUEIRA, P.C.L.; ARRIGONI-BLANK, M.F.; NIZIO, D.A.C.; PINTO, J.A.P. Essential oils of basil chemotypes: major compounds, binary mixtures, and antioxidant activity. **Food Chemistry**, v. 293, p. 446-454, 2019.

DAHHAM, S.S.; TABANA, Y.M.; IQBAL, M.A.; AHAMED, M.B.; EZZAT, M.O.; MAJID, A.S.; MAJID, A.M. The anticancer, antioxidant and antimicrobial properties of the sesquiterpene β -caryophyllene from the essential oil of *Aquilaria crassna*. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 11808-11829, 2015.

DIRAR, A.I.; ALSAADI, D.H.M.; WADA, M.; MOHAMED, M.A.; WATANABE, T.; DEVKOTA, H.P. Effects of extraction solvents on total phenolic and flavonoid contents and biological activities of extracts from Sudanese medicinal plants. **South African Journal of Botany**, v. 120, p. 261-267, 2019.

DONG, Y.; HOU, Q.; SUN, M.; SUN, J.; ZHANG, B. Targeted Isolation of Antioxidant Constituents from *Plantago asiatica* L. and *In Vitro* Activity Assay. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1825, 2020.

DUTRA, R.C.; CAMPOS, M.M.; SANTOS, A.R.; CALIXTO, J.B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.

ELMASTAS, M.; CELIK, S.M.; GENC, N.; AKSIT, H.; ERENLER, R.; GULCIN, İ. Antioxidant activity of an Anatolian herbal tea—*Origanum minutiflorum*: isolation and characterization of its secondary metabolites. **International Journal of Food Properties**, v. 21, n. 1, p. 374-384, 2018.

ERENLER, R.; MERAL, B.; SEN, O.; ELMASTAS, M.; AYDIN, A.; EMINAGAOGLU, O.; TOPCU, G. Bioassay-guided isolation, identification of compounds from *Origanum rotundifolium* and investigation of their antiproliferative and antioxidant activities. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1646-1653, 2017.

ERENLER, R.; SEN, O.; AKSIT, H.; DEMIRTAS, I.; YAGLIOGLU, A.S.; ELMASTAS, M.; TELCI, I.R. Isolation and identification of chemical constituents from *Origanum majorana* and investigation of antiproliferative and antioxidant activities. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 96, n. 3, p. 822-836, 2016.

FERNANDO, W.; RUPASINGHE, H.P.V. Anticancer properties of phytochemicals present in medicinal plants of North America. **Using Old Solutions to New Problems–Natural Drug Discovery in the 21st Century**, p. 159-180, 2013.

FRANCO, C.R.P.; FRANCO, C.R.P.; ANTONIOLLI, Â.R.; GUIMARÃES, A.G.; ANDRADE, D. M.; JESUS, H.C.R.; ALVES, P.B.; BANNET, L.E.; PATRUS, A.H.; AZEVEDO, E.G.; QUEIROZ, D. B.; QUINTANS, L.J. Bioassay-guided evaluation of antinociceptive properties and chemical variability of the essential oil of *Hyptis fruticosa*. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 11, p. 1693–1699, 2011.

FRANCO, D.; SINEIRO, J.; RUBILAR, M.; SÁNCHEZ, M.; JEREZ, M.; PINELO, M.; NÚÑEZ, M.J. Polyphenols from plant materials: extraction and antioxidant power. **Electron. J. Environ. Agric. Food Chem**, v. 7, n. 8, p. 3210-3216, 2008.

FRATTARUOLO, L.; CARULLO, G.; BRINDISI, M.; MAZZOTTA, S.; BELLISSIMO, L.; RAGO, V.; CURCIO, R.; DOLCE, V.; AIELLO, F.; CAPPELLO, A.R. Antioxidant and anti-inflammatory activities of flavanones from *Glycyrrhiza glabra* L.(licorice) leaf phytocomplexes: Identification of licoflavanone as a modulator of NF-kB/MAPK pathway. **Antioxidants**, v. 8, n. 6, p. 186, 2019.

GARCIA, C.S.; MENTI, C.; LAMBERT, A.P.F.; BARCELLOS, T.; MOURA, S.; CALLONI, C.; HENRIQUES, J.A. Pharmacological perspectives from Brazilian *Salvia officinalis* (Lamiaceae): antioxidant, and antitumor in mammalian cells. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, p. 281-292, 2016.

GAVARIC, N.; MOZINA, S.S.; KLADAR, N.; BOZIN, B. Chemical profile, antioxidant and antibacterial activity of thyme and oregano essential oils, thymol and carvacrol and their possible synergism. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 18, n. 4, p. 1013-1021, 2015.

GERSHENWALD, J.E.; GUY, G.P. Stemming the rising incidence of melanoma: calling prevention to action. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 108, n. 1, 2016.

GHALI, W.; VAUDRY, D.; JOUENNE, T.; MARZOUKI, M.N. Assessment of cyto-protective, antiproliferative and antioxidant potential of a medicinal plant *Jatropha podagrica*. **Industrial Crops and Products**, v. 44, p. 111-118, 2013.

GHAVAM, M.; MANCA, M.L.; MANCONI, M.; BACCHETTA, G. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils obtained from leaves and flowers of *Salvia hydrangea* DC. ex Benth. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2020.

GOKHALE, M.; WADHWANI, M. Antimicrobial activity of secondary metabolites from plants-A review. **International Journal of Pharmacognosy**, v. 22, p. 23, 2015.

HAMID, A.A.; AIYELAAGBE, O.O.; USMAN, L.A.; AMEEN, O.M.; LAWAL, A. Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. **African Journal of Pure and Applied Chemistry**, v. 4, n. 8, p. 142-151, 2010.

HARDY, K. Paleomedicine and the evolutionary context of medicinal plant use. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 31, n. 1, p. 1-15, 2021.

HARLEY, R.M. *Eplingiella brightoniae*, a new species of Hyptidinae (Lamiaceae: Ocimeae)

from Northern Bahia, Brazil. **Kew Bulletin**, v. 69, n. 4, p. 1–5, 2014.

HARLEY, R.M. Checklist and key of genera and species of the Lamiaceae of the Brazilian Amazon. **Rodriguésia**, v. 63, n. 1, p. 129-144, 2012.

HARLEY, R.M.; PASTORE, J. A generic revision and new combinations in the Hyptidinae (Lamiaceae), based on molecular and morphological evidence. **Phytotaxa**, v. 55, p. 1–55, 2012.

HOSHYAR, R.; MOSTAFAVINIA, S.E.; ZARBAN, A.; HASSANPOUR, M.; PARTOVFARI, M.; TAHERI, A.; POUYAN, M. Correlation of anticancer effects of 12 Iranian herbs on human breast adenocarcinoma cells with antioxidant properties. **Free Radicals and Antioxidants**, v. 5, n. 2, p. 65-73, 2015.

HUSSAIN, M.S.; FAREED, S.; SABA ANSARI, M.; RAHMAN, A.; AHMAD, I.Z.; SAEED, M. Current approaches toward production of secondary plant metabolites. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 4, n. 1, p. 10, 2012.

JAIN, C.; KHATANA, S.; VIJAYVERGIA, R. Bioactivity of secondary metabolites of various plants: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 10, n. 2, p. 494-498, 2019.

JUGREET, B.S.; MAHOMOODALLY, M.F.; SINAN, K.I.; ZENGİN, G.; ABDALLAH, H.H. Chemical variability, pharmacological potential, multivariate and molecular docking analyses of essential oils obtained from four medicinal plants. **Industrial Crops and Products**, v. 150, p. 112394, 2020.

KAMBLE, S.S.; GACCHE, R.N. Evaluation of anti-breast cancer, anti-angiogenic and antioxidant properties of selected medicinal plants. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 25, p. 13-19, 2019.

KASOTE, D.M.; KATYARE, S.S.; HEGDE, M.V.; BAE, H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. **International Journal of Biological Sciences**, v. 11, n. 8, p. 982, 2015.

KAUSHIK, N.K.; KAUSHIK, N.; ADHIKARI, M.; LEE, S.J.; CHOI, E.H. Immuno-modulatory effect of bio-plasma against cancer and other dreadful disease. **Clinical Plasma Medicine**, v. 9, p. 1-15., 2018.

KHAN, T.; ALI, M.; KHAN, A.; NISAR, P.; JAN, S.A.; AFRIDI, S.; SHINWARI, Z.K. Anticancer plants: A review of the active phytochemicals, applications in animal models, and regulatory aspects. **Biomolecules**, v. 10, n. 1, p. 47, 2020.

KHORSHIDIAN, N.; YOUSEFI, M.; KHANNIRI, E.; MORTAZAVIAN, A.M. Potential application of essential oils as antimicrobial preservatives in cheese. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 45, p. 62-72, 2018.

KUMAR, S.; KUMAR, R.; DWIVEDI, A.; PANDEY, A.K. *In vitro* antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activity and in vivo effect of *Syngonium podophyllum* and *Eichhornia crassipes* leaf extracts on isoniazid induced oxidative stress and hepatic markers. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

LELARIO, F.; SCRANO, L.; DE FRANCHI, S.; BONOMO, M.G.; SALZANO, G.; MILAN, S.; BUFO, S.A. Identification and antimicrobial activity of most representative secondary metabolites from different plant species. **Chemical and Biological Technologies in Agriculture**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2018.

LI, B.; CANTINO, P.D.; OLMSTEAD, R.G.; BRAMLEY, G.L.; XIANG, C.L.; MA, Z.H.; ZHANG, D.X. A large-scale chloroplast phylogeny of the Lamiaceae sheds new light on its subfamilial classification. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1-18, 2016.

LIMA, A.C.B.D.; PAIXÃO, M.S.; MELO, M.; SANTANA, M.T.D.; DAMASCENA, N.P.; DIAS, A.S.; PORTO, Y.C.B.S.; FERNANDES, X.A.; SANTOS, C.C.S.; LIMA, C.A.; QUINTANS JÚNIOR, L.J.; ESTEVAM, C.S.; ARAÚJO, B.S. Orofacial antinociceptive effect and antioxidant properties of the hydroethanol extract of *Hyptis fruticosa* Salmz ex Benth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, n. 1, p. 192–197, 2013.

LIU, F.; GAO, S.; YANG, Y.; ZHAO, X.; FAN, Y.; MA, W.; YU, Y. Antitumor activity of curcumin by modulation of apoptosis and autophagy in human lung cancer A549 cells through inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway. **Oncology Reports**, v. 39, n. 3, p. 1523-1531, 2018.

MANDAL, S.; MANDAL, M. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: Chemistry and biological activity. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5, n. 6, p. 421-428, 2015.

MECHERGUI, K.; JAOUADI, W.; COELHO, J.P.; KHOUJA, M.L. Effect of harvest year on production, chemical composition and antioxidant activities of essential oil of oregano (*Origanum vulgare* subsp glandulosum (Desf.) Ietswaart) growing in North Africa. **Industrial Crops and Products**, v. 90, p. 32-37, 2016.

MELO, F.B.B.; VILANOVA, C.A.M.; SILVA, A.R.; NÍGLIO, E.F.; RIVERO, M.G.G. Ações do enfermeiro na detecção precoce do câncer de mama. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n. 6, p. 1183-1192, 2017.

MENDOZA, N.; SILVA, E.M.E. Introduction to phytochemicals: secondary metabolites from plants with active principles for pharmacological importance. **Phytochemicals: source of antioxidants and role in disease prevention**, v. 25, 2018.

MIRZAIIE, M.; LADANMOGHADAM, A.R.; HAKIMI, L.; DANAEI, E. Water stress modifies essential oil yield and composition, glandular trichomes and stomatal features of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) inoculated with arbuscular mycorrhizal fungi. **Journal of Agricultural Science and Technology**, v. 22, n. 6, p. 1575-1585, 2020.

MOHAMMADHOSSEINI, M.; SARKER, S.D.; AKBARZADEH, A. Chemical composition of the essential oils and extracts of *Achillea* species and their biological activities: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 199, p. 257-315, 2017.

MOHAMMED, M.S.; OSMAN, W.J.; GARELNABI, E.A.; OSMAN, Z.; OSMAN, B.; KHALID, H.S.; MOHAMED, M.A. Secondary metabolites as anti-inflammatory agents. **Journal Phytopharmacol**, v. 3, n. 4, p. 275-85, 2014.

MOREIRA, I.J.A.; MORENO, M.P.N.; FERNANDES, M.F.G.; FERNANDES, J.B.; MORERA, F.V.; ANTONIOLLI, A.R.; SANTOS, M.R.V. Vasorelaxant effect of *Hyptis*

fruticosa Salzm. ex Benth., Lamiaceae, dichloromethane extract on rat mesenteric artery. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, p. 762–766, 2010.

MORENO, M.P.N.; PTAK, D.M.; KREMPSE, R.R.; KREMPSE, M.R.; FLORESTA, S.V.; CAVALCANTI, S.C.H.; MARÇAL, R.M.; FERNANDES, J.B. Efeito analgésico do extrato acetato de etila da *Hyptis fruticosa* (Salzm. ex Benth.). 2005. 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Minas Gerais, **Anais...** Minas Gerais: 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005.

NASCIMENTO, K.F.; MOREIRA, F.M.F.; SANTOS, J.A.; KASSUYA, C.A.L.; CRODA, J.H.R.; CARDOSO, C.A.L.; FORMAGIO, A.S.N. Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 210, p. 351-358, 2018.

NAZZARO, F.; FRATIANNI, F.; COPPOLA, R.; FEO, V.D. Essential oils and antifungal activity. **Pharmaceuticals**, v. 10, n. 4, p. 86, 2017.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.

NICOLAI, M.; PEREIRA, P.; VITOR, R.F.; REIS, C.P.; ROBERTO, A.; RIJO, P. Antioxidant activity and rosmarinic acid content of ultrasound-assisted ethanolic extracts of medicinal plants. **Measurement**, v. 89, p. 328-332, 2016.

NOREEN, H.; SEMMAR, N.; FARMAN, M.; MCCULLAGH, J.S. Measurement of total phenolic content and antioxidant activity of aerial parts of medicinal plant *Coronopus didymus*. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 8, p. 792-801, 2017.

NURGALI, K.; JAGOE, R.T.; ABALO, R. Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae?. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 245, 2018.

NZOGONG, R.T.; NDJATEU, F.S.T.; EKOM, S.E.; FOSSO, J.A.M.; AWOUAFACK, M.D.; TENE, M.; TAMOKOU, J.D.D. Antimicrobial and antioxidant activities of triterpenoid and phenolic derivatives from two Cameroonian Melastomataceae plants: *Dissotis senegambiensis* and *Amphiblemma monticola*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p.1-11, 2018.

STRINGARO, A.; COLONE, M.; ANGIOLELLA, L. Antioxidant, antifungal, antibiofilm, and cytotoxic activities of *Mentha* spp. essential oils. **Medicines**, v. 5, n. 4, p. 112, 2018.

OH, T.I.; YUN, J.M.; PARK, E.J.; KIM, Y.S.; LEE, Y.M.; LIM, J.H. Plumbagin suppresses α -MSH-induced melanogenesis in B16F10 mouse melanoma cells by inhibiting tyrosinase activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 2, p. 320, 2017.

OLIVEIRA, E.A.; DE OLIVEIRA, L.M.; LORDELO, M.S.; SALES, R.P. Estudos ecogeográficos de *Eplingiella fruticosa* (Salzm. Ex Benth. Harley& JFB Pastore): Uma espécie medicinal do semiárido do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e37610413963-e37610413963, 2021.

OLIVEIRA, S.D.D.S.; DE OLIVEIRA E SILVA, A.M.; BLANK, A.F.; NOGUEIRA, P.C.D.L.; NIZIO, D.A.D.C.; ALMEIDA-PEREIRA, C.S.; PEREIRA, R.O.; MENEZES-SÁ,

T. S.A.; SANTANA, M.H.S; ARRIGONI-BLANK, M.F. Radical scavenging activity of the essential oils from *Croton grewoides* Baill accessions and the major compounds eugenol, methyl eugenol and methyl chavicol. **Journal of Essential Oil Research**, v. 33, n. 1, p. 94-103, 2021.

OLIVEIRA MELO, A.J.; HEIMARTH, L.; DOS SANTOS CARVALHO, A.M.; QUINTANS, J.D.S.S.; SERAFINI, M.R.; DE SOUZA ARAÚJO, A.A.; ALVES, P.B.; RIBEIRO, A.M.; SHANMUGAM, S.; QUINTANS-JÚNIOR, L.J.; DUARTE, M.C. *Eplingiella fruticosa* (Lamiaceae) essential oil complexed with β -cyclodextrin improves its anti-hyperalgesic effect in a chronic widespread non-inflammatory muscle pain animal model. **Food and Chemical Toxicology**, v. 135, p. 110940, 2020.

OTHMAN, L.; SLEIMAN, A.; ABDEL-MASSIH, R.M. Antimicrobial activity of polyphenols and alkaloids in middle eastern plants. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 911, 2019.

PARASURAMAN, S.; BALAMURUGAN, S.; CHRISTAPHER, P.V.; PETCHI, R.R.; YENG, W.Y.; SUJITHRA, J.; VIJAYA, C. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic effects of hydroalcoholic extract of leaves of *Ocimum tenuiflorum* (Lamiaceae) and prediction of biological activity of its phytoconstituents. **Pharmacognosy research**, v. 7, n. 2, p. 156, 2015.

PATIL, V.M.; MASAND, N. Anticancer potential of flavonoids: chemistry, biological activities, and future perspectives. In: **Studies in Natural Products Chemistry**. Elsevier, p. 401-430, 2018.

PELLEGRINO, D.; LA RUSSA, D.; MARRONE, A. Oxidative imbalance and kidney damage: New study perspectives from animal models to hospitalized patients. **Antioxidants**, v. 8, n. 12, p. 594, 2019.

PEREIRA, R.J.; CARDOSO, M.G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 3, n. 4, p. 146-152, 2012.

POPOVIĆ, Z.; MILOŠEVIĆ, D.K.; STEFANOVIĆ, M.; VIDA KOVIĆ, V.; MATIĆ, R.; JANKOVIĆ, J.; BOJOVIĆ, S. Variability of six secondary metabolites in plant parts and developmental stages in natural populations of rare *Gentiana pneumonanthe*. **Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology**, v. 155, n. 4, p. 816-822, 2021.

PREDESCU, N.C.; PAPUC, C.; NICORESCU, V.; GAJAILA, J.; GORAN, G.V.; PETCU, C.D.; STEFAN, G. The influence of solid-to-solvent ratio and extraction method on total phenolic content, flavonoid content and antioxidant properties of some ethanolic plant extracts. **Revista de Chimie**, v. 67, p. 1922-1927, 2016.

PROCHÁZKOVÁ, D.; BOUŠOVÁ, I.; WILHELMOVÁ, N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. **Fitoterapia**, v. 82, n. 4, p. 513-523, 2011.

PUSHPANGADAN, P.; IJINU, T.P.; GEORGE, V. Plant based anti-inflammatory secondary metabolites. **Annals of Phytomedicine**, v. 4, n. 1, p. 17-36, 2015.

RAJA, R.R. Medicinally potential plants of Labiatae (Lamiaceae) family: an overview. **Research Journal of Medicinal Plant**, v. 6, n. 3, p. 203-213, 2012.

RECK, M.; HEIGENER, D.F.; MOK, T.; SORIA, J.C.; RABE, K.F. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. **The Lancet**, v. 382, n. 9893, p. 709-719, 2013.

REVUTSKA, A.; BELAVA, V.; GOLUBENKO, A.; TARAN, N.; CHEN, M. Plant secondary metabolites as bioactive substances for innovative biotechnologies. In: **E3S Web of Conferences**. EDP Sciences, p. 07014, 2021.

ROUHI-BOROUJENI, H.; ASADI-SAMANI, M.; MORADI, M.T. A review of the medicinal plants effective on headache based on the ethnobotanical documents of Iran. **Der Pharmacia Lettre**, v. 8, n. 3, p. 37-42, 2016.

ROY, A.; AHUJA, S.; BHARADVAJA, N. A review on medicinal plants against cancer. **Journal of Plant Sciences and Agricultural Research**, v. 2, n. 1, p. 008, 2017.

SADEH, D.; NITZAN, N.; CHAIMOVITSH, D.; SHACHTER, A.; GHANIM, M.; DUDAI, N. Interactive effects of genotype, seasonality and extraction method on chemical compositions and yield of essential oil from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). **Industrial Crops and Products**, v. 138, p. 111419, 2019.

SANTOS, M.R.V.; CARVALHO, A.A.; MEDEIROS, I.A.; ALVES, P.B.; MARCHIORO, M.; ANTONIOLLI, A.R. Cardiovascular effects of *Hyptis fruticosa* essential oil in rats. **Fitoterapia**, v. 78, n. 3, p.186–191, 2007.

SHOKER, R.M.H. A Review Article: The Importance of the Major groups of Plants Secondary Metabolism Phenols, Alkaloids, and Terpenes. **International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology**, v. 7, n. 5, p. 354-358, 2020.

SIM, L.Y.; ABD RANI, N.Z.; HUSAIN, K. Lamiaceae: an insight on their anti-allergic potential and its mechanisms of action. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 677, 2019.

SILVA, D.C.; BLANK, A.F.; NIZIO, D.A.C.; SAMPAIO, T.S.; NOGUEIRA, P.C.L.; ARRIGONI-BLANK, M.F. Chemical diversity of essential oils from native populations of *Eplingiella fruticosa*. **Crop Breeding and Applied Biotechnology**, v. 18, p. 205-214, 2018.

SILVA, W.J.; DÓRIA, G.A.A.; MAIA, R.T.; NUNES, R.S.; CARVALHO, G.A.; BLANK, A.F.; ALVES, P.B.; MARÇAL, R.M.; CAVALCANTI, S.C.H. Effects of essential oils on *Aedes aegypti* larvae: alternatives to environmentally safe insecticides. **Bioresource Technology**, v. 99, p. 3251–3255, 2008.

SILVA, A.B.L.; DIAS, K.S.; MARQUES, M.S.; MENEZES, I.A.C.; SANTOS, T.C.; ANTONIOLLI, A.R. Avaliação do efeito antinociceptivo e da toxicidade aguda do extrato aquoso da *Hyptis fruticosa* Salmz. ex Benth. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 4, p. 475-479, 2006.

SINGH, A.; SINGH, S.; PRASAD, S.M. Role of medicinal plants for health perspective: Special reference to antioxidant potential. **The Journal of Chemical Biology and Therapeutics**, v. 1, n. 2, p. 106, 2016.

SITAREK, P.; MERECZ-SADOWSKA, A.; ŚLIWIŃSKI, T.; ZAJDEL, R.; KOWALCZYK, T. An *in vitro* evaluation of the molecular mechanisms of action of medical plants from the Lamiaceae family as effective sources of active compounds against human cancer cell lines.

Cancers, v. 12, n. 10, p. 2957, 2020.

ŠKROVÁNKOVÁ, S.; MIŠURCOVÁ, L.; MACHŮ, L. Antioxidant activity and protecting health effects of common medicinal plants. **Advances in food and nutrition research**, v. 67, p. 75-139, 2012.

SOUSA, C.M.D.M.; SILVA, H.R.; AYRES, M.C.C.; COSTA, C.L.S.D.; ARAÚJO, D.S.; CAVALCANTE, L.C.D.; CHAVES, M.H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, p. 351-355, 2007.

SUCUPIRA, N.R.; DA SILVA, A.B.; PEREIRA, G.; DA COSTA, J.N. Métodos para determinação da atividade antioxidante de frutos. **Journal of Health Sciences**, v. 14, n. 4, 2012.

TAIZ, L.; ZEIGER, E.; MOLLER, I.M.; MURPHY, A. **Fisiologia Vegetal**. 6.ed. Porto Alegre: Artmed. 888p. 2017.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. Secondary metabolites and plant defense. In: **Plant Physiology**. 4 ed. Sunderland: Sinauer Associates, Inc., 2006. Cap. 13, pp. 283–308.

TALBAOUI, A.; BOUYAHYA, A.; BOURY, H.E.; AMZAZI, S.; BENJOUAD, A.; DAKKA, N.; BAKRI, Y. *In vitro* cytotoxic effects and antibacterial activity of Moroccan medicinal plants *Aristolochia longa* and *Lavandula multifida*. **European Journal of Medicinal Plants**, p. 1-13, 2016.

TAUCHEN, J.; DOSKOCIL, I.; CAFFI, C.; LULEKAL, E.; MARSIK, P.; HAVLIK, J.; KOKOSKA, L. *In vitro* antioxidant and anti-proliferative activity of Ethiopian medicinal plant extracts. **Industrial Crops and Products**, v. 74, p. 671-679, 2015.

TELES, A.M.; SILVA-SILVA, J.V.; FERNANDES, J.M.P.; CALABRESE, K.D.S.; ABREU-SILVA, A.L.; MARINHO, S.C.; ALMEIDA-SOUZA, F. *Aniba rosaeodora* (Var. amazonica Ducke) essential oil: Chemical composition, antibacterial, antioxidant and antitrypanosomal activity. **Antibiotics**, v. 10, n. 1, p. 24, 2021.

VALENT, P.; BONNET, D.; DE MARIA, R.; LAPIDOT, T.; COPLAND, M.; MELO, J.V.; CHOMIENNE, C.; ISHIKAWA, F.; SCHURINGA, J.J.; STASSI, G.; HUNTLY, B.; HERRMANN, H.; SOULIER, J.; ROESCH, A.; SCHUURHUIS, G.J.; WÖHRER, S.; AROCK, M.; ZUBER, J.; CERNY-REITERER, S.; JOHNSEN, H.E.; ANDREEFF, M.; EAVES, C. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 11, p. 767-775, 2012.

VALERIO, F.; MEZZAPESA, G.N.; GHANNOUCHI, A.; MONDELLI, D.; LOGRIECO, A.F.; PERRINO, E.V. Characterization and antimicrobial properties of essential oils from four wild taxa of Lamiaceae family growing in Apulia. **Agronomy**, v. 11, n. 7, p. 1431, 2021.

VERMA, N.; SHUKLA, S. Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, v. 2, n. 4, p. 105-113, 2015.

VLADIMIR-KNEŽEVIĆ, S.; BLAŽEKOVIĆ, B.; KINDL, M.; VLADIĆ, J.; LOWER-NEDZA, A.D.; BRANTNER, A.H. Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and

phytochemical properties of selected medicinal plants of the Lamiaceae family. **Molecules**, v. 19, n. 1, p. 767-782, 2014.

VUOLO, M.M.; LIMA, V.S.; JUNIOR, M.R.M. Phenolic compounds: Structure, classification, and antioxidant power. In: **Bioactive compounds**. Woodhead Publishing, 2019. p. 33-50.

WINK, M. Modos de ação de medicamentos fitoterápicos e metabólitos secundários de plantas. **Medicamentos**, v. 2, n. 3, p. 251-286, 2015.

WHO. WHO global report on traditional and complementary medicine, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>. Acesso em: 30 out. 2021.

XU, D.P.; LI, Y.; MENG, X.; ZHOU, T.; ZHOU, Y.; ZHENG, J.; LI, H.B. Natural antioxidants in foods and medicinal plants: Extraction, assessment and resources. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 1, p. 96, 2017.

YAO, L.; SHEN, J.L.; LI, J. Research on trend of international trade in “Belt and Road” of Chinese materia medica resources based on import and encouraging international perspective. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, v. 50, p. 3510-3516, 2019.

YASHIN, A.; YASHIN, Y.; XIA, X.; NEMZER, B. Antioxidant activity of spices and their impact on human health: A review. **Antioxidants**, v. 6, n. 3, p. 70, 2017.

YASSA, N.; MASOOMI, F.; RANKOUHI, S.R.; HADJIAKHOONDI, A. Chemical composition and antioxidant activity of the extract and essential oil of *Rosa damascena* from Iran, population of Guilan. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 17, n. 3, p. 175-180, 2015.

YAZAKI, K.; ARIMURA, G.I.; OHNISHI, T. ‘Hidden’terpenoids in plants: their biosynthesis, localization and ecological roles. **Plant and Cell Physiology**, v. 58, n. 10, p. 1615-1621, 2017.

ZACHARIAH, T.J.; LEELA, N.K. Spices: Secondary metabolites and medicinal properties. In: **Indian spices**. Springer, Cham, p. 277-316, 2018.

ZAHOOR, M.; ZAFAR, R.; RAHMAN, N.U. Isolation and identification of phenolic antioxidants from *Pistacia integerrima* gall and their anticholine esterase activities. **Heliyon**, v. 4, n. 12, p. e01007, 2018.

ZAYNAB, M.; FATIMA, M.; ABBAS, S.; SHARIF, Y.; UMAIR, M.; ZAFAR, M.H.; BAHADAR, K. Role of secondary metabolites in plant defense against pathogens. **Microbial Pathogenesis**, v. 124, p. 198-202, 2018.

ZHAO, X.; CHEN, R.; SHI, Y.; ZHANG, X.; TIAN, C.; XIA, D. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids from *Smilax Glabra* Roxb. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5295, 2020.

4. ARTIGO 1

ÓLEOS ESSENCIAIS DE POPULAÇÕES DE *Eplingiella fruticosa*: ANÁLISE QUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E CITOTÓXICA

Artigo publicado no periódico Research, Society, and Development (Qualis A3)

RESUMO

Este estudo investiga as variações nos perfis químicos e atividades biológicas (antioxidante e citotoxicidade) de *Eplingiella fruticosa* do estado de Sergipe, uma espécie endêmica da região Nordeste do Brasil. Os óleos essenciais de seis populações foram extraídos por hidrodestilação e analisados por CG/EM-DIC. Com os dados dos constituintes dos óleos essenciais foi realizada uma análise de agrupamento e, posteriormente, foi construída uma matriz de dissimilaridade, baseada nas distâncias euclidiana, e um dendograma, através do método de agrupamento de Ward. A atividade antioxidante dos óleos essenciais foi testada por diferentes ensaios (DPPH, ABTS, β -caroteno e FRAP) e a atividade citotóxica foi feita pelo ensaio SRB. Os compostos encontrados em maiores quantidades foram: α -pineno, β -pineno, 1,8-cineol, cânfora, borneol, δ -elemeno, α -cubebeno, α -ylangeno, (E)-cariofileno, germacreno D, biciclogermacreno, trans-calameneno, espatulenol, óxido de cariofileno e viridiflorol. Esses compostos definiram a formação de dois grupos. O primeiro grupo foi constituído pelas populações de São Cristóvão, Itaporanga, Japaratuba e Malhada dos Bois e caracterizou-se pela presença do monoterpeno cânfora (8,39-11,27%) como composto de maior teor em relação aos demais municípios. O segundo grupo foi constituído pelas populações de Moita Bonita e Pirambu e se caracterizou pela presença majoritária do sesquiterpeno biciclogermacreno (7,45% e 10,98%). As plantas apresentaram efeitos fracos em termos de atividade antioxidante, porém o óleo essencial mostrou toxicidade significativa para as linhagens A549 (51,00% da viabilidade celular) na população de Japaratuba e B16F10 (64,94,6% da viabilidade celular) em Malhada dos Bois. As observações deste estudo podem abrir caminho para otimizar o uso das populações de *E. fruticosa* em relação às suas propriedades citotóxicas.

Palavras-chave: composição química, alecrim-de-vaqueiro, atividades biológicas.

ESSENTIAL OILS OF *Eplingiella fruticosa* POPULATIONS: CHEMICAL ANALYSIS AND ANTIOXIDANT AND CYTOTOXIC ACTIVITIES.

ABSTRACT

This study investigates the variations in chemical profiles and biological activities (antioxidant and cytotoxicity) of *Eplingiella fruticosa* from Sergipe state, an endemic species from northeastern Brazil. Essential oils from six populations were extracted by hydrodistillation and analyzed by GC/EM-DIC. With the data of the constituents of essential oils, a cluster analysis was performed, and later, a dissimilarity matrix was built, based on Euclidean distances, and a dendrogram, using the Ward cluster method. The antioxidant activity of essential oils was tested by different assays (DPPH, ABTS, β -carotene and FRAP) and the cytotoxic activity was performed by the SRB assay. The compounds found in larger quantities were: α -pinene, β -pinene, 1,8-cineole, camphor, borneol, δ -elemene, α -cubeben, α -ylangen, (E)-caryophyllene, germacrene D, bicyclogermacrene, trans -calamenene, spathulenol, caryophyllene oxide and viridiflorol. These compounds defined the formation of two groups. The first group was constituted by the populations of São Cristóvão, Itaporanga, Japaratuba and Malhada dos Bois and was characterized by the presence of the monoterpene camphor (8.39-11.27%) as a compound with higher content in relation to the other municipalities. The second group consisted of the populations of Moita Bonita and Pirambu and was characterized by the majority presence of bicyclogermacrene sesquiterpene (7.45% and 10.98%). The plants showed weak effects in terms of antioxidant activity, but the essential oil showed significant toxicity to the lines A549 (51.00% cell viability) in the population of Japaratuba and B16F10 (64.94.6% cell viability) in Malhada of the Oxen. The observations of this study may open the way to optimize the use of *E. fruticosa* populations in relation to their cytotoxic properties.

Keywords: chemical composition, “alecrim-de-vaqueiro”, biological activities.

4.1. Introdução

Há milhares de anos as plantas são uma importante fonte no tratamento de enfermidades. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% da população mundial depende da medicina popular para suas necessidades básicas de saúde. A consciência dos conhecimentos tradicionais e das plantas medicinais pode desempenhar um papel fundamental na exploração e descoberta dos recursos naturais das plantas. Esse conhecimento empírico ajuda a indústria farmacêutica a desenvolver novos fármacos que serão usados no tratamento de várias doenças (Sivakumar e Balasubramanian, 2020; Jamshidi-Kia et al., 2018).

A Lamiaceae, com cerca de 250 gêneros e mais de 7.000 espécies distribuídas em todo o mundo, está entre as maiores famílias de plantas. A família é considerada uma fonte importante de óleos essenciais com propriedades analgésicas, antioxidantes e anticâncer (Mesquita et al., 2019; Uritu et al., 2018; Nieto, 2017). O gênero *Hyptis*, representante com o maior número de espécies ocorrentes no Brasil, teve modificações taxonômicas após revisão recente da subtribo Hyptidinae, quando boa parte de suas espécies foram redistribuídas em onze gêneros, entre eles o gênero *Eplingiella* (Harley e Pastore, 2012).

Eplingiella fruticosa, conhecida vulgarmente como “alecrim-de-vaqueiro”, é uma planta medicinal e aromática que se encontra distribuída ao longo da costa nordeste do Brasil. A espécie é utilizada na medicina popular no tratamento de dores, a partir da infusão de suas folhas. Alguns estudos demonstraram que seu óleo essencial apresenta efeitos anti-hiperalgésico e contra doenças neurodegenerativas (Oliveira Melo et al., 2020; Beserra-Filho et al., 2019).

Os óleos essenciais são misturas de compostos voláteis obtidos de plantas medicinais e aromáticas, os quais exibem diversas atividades, a exemplo da antioxidante, realizada por constituintes químicos que evitam danos oxidativos e podem ser responsáveis por efeitos preventivos em várias doenças degenerativas, incluindo o câncer (Jemli et al., 2016; Sousa et al., 2013). O câncer é um importante problema de saúde e uma das principais causas de morte em todo o mundo. Apesar dos avanços, não há drogas eficazes para curar a maioria dos *E. fruticosa* cânceres. Isso exige o desenvolvimento de novas drogas com alta eficiência, baixa toxicidade, sem grande impacto ambiental e de baixo custo. Há um interesse em identificar metabólitos de plantas medicinais com o objetivo de desenvolver fitoterápicos anticâncer ou adjuvantes para terapias convencionais (Tariq et al., 2017; Bray et al., 2013). Diante disso, o objetivo desse trabalho foi caracterizar o óleo essencial de populações nativas de *E. fruticosa* encontradas no estado de Sergipe, e investigar seu efeito antioxidante e citotóxico.

4.2. Material e Métodos

4.2.1. Coleta vegetal

Foram coletadas plantas de seis populações nos seguintes municípios do estado de Sergipe: Japarutuba (10°30'49.2"S; 36°56'49.5"W), Malhada dos Bois (10°21'36.5"S; 36°54'27.7"W), Pirambu (10°36'56.3"S; 36°51'35.4"W), Itaporanga d'Ajuda (10°59'15.9"S 37°22'19.2"W), Moita Bonita (10°33'50.0"S 37°22'25.7"W) e São Cristóvão (10°57'43.9"S 37°09'49.8"W). Essas coletas foram realizadas de acordo com os resultados encontrados por Silva et al. (2017; 2018).

4.2.2. Extração e identificação da composição química dos óleos essenciais

As folhas coletadas foram conduzidas ao Departamento de Engenharia Agrônômica da Universidade Federal de Sergipe (UFS), onde o material foi seco em estufa com circulação forçada de ar, a 40°C por cinco dias. O óleo essencial foi extraído por hidrodestilação em aparelho Clevenger modificado (Guenther, 1972). Amostras de 70 g de folhas secas foram destiladas por 140 minutos (Ehlert et al., 2006). Os óleos essenciais foram coletados e estocados em frascos âmbar a -20°C até análise da composição química.

As análises dos componentes dos óleos essenciais foram realizadas utilizando CG-EM/CG-DIC (GC-2010 Plus; GCMS-QP2010 Ultra, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) equipado com um amostrador automático AOC-20i (Shimadzu). As separações foram realizadas usando uma coluna capilar de sílica fundida Rtx®-5MS Restek (polissiloxano 5%-difenil-95%-dimetil) de 30 m x 0,25 mm de diâmetro interno (d.i.), 0,25-µm de espessura de filme, em um fluxo constante de hélio (99,999%) com taxa de 1,2 mL/min. Foi utilizado um volume de injeção de 0,5 µL (5 mg/mL), com uma razão de split de 1:10. A programação de temperatura do forno foi a partir de 50°C (isoterma durante 1,5 min), com um aumento de 4°C/min, a 200°C, em seguida, a 10°C/min até 250°C, terminando com uma isoterma de 5 min a 250°C.

Os dados de CG-EM e CG-DIC foram simultaneamente adquiridos empregando um sistema de separação de detector; a razão de separação de escoamento foi de 4:1 (EM: DIC). Um tubo restritor de 0,62 m x 0,15 milímetros d.i. (coluna capilar) foi utilizado para ligar o divisor para o detector do EM; um tubo restritor de 0,74 m x 0,22 mm d.i. foi usado para ligar o divisor para o detector do DIC. A temperatura do injetor foi de 250°C e a temperatura da fonte de íons de 200°C. Os íons foram gerados a 70 eV, a uma velocidade de varredura de 0,3 fragmentos (scans) s⁻¹ detectados no intervalo de 40-350 Da. A temperatura do DIC foi ajustada para 250°C, e os suprimentos de gás para o DIC foram ar sintético, hidrogênio, hélio em taxas de fluxo de 30, 300 e 30 mL/min, respectivamente.

A identificação dos constituintes dos óleos essenciais foi realizada com base na comparação dos índices de retenção da literatura (Adams, 2017). Para o índice de retenção foi utilizada a equação de Van Den Dool e Kratz (1963) em relação a uma série homóloga de n-

alcanos (nC9 - nC18). Também foram utilizadas três bibliotecas do equipamento WILEY8, NIST107 e NIST21 que permite a comparação dos dados dos espectros com aqueles constantes das bibliotecas utilizando um índice de similaridade de 80%.

4.2.3. Atividade antioxidante

Para avaliação da capacidade antioxidante de *E. fruticosa*, foram preparadas soluções estoque de 1 µL/mL de óleo essencial, diluídas em etanol e testadas por diferentes ensaios. Os ensaios foram conduzidos no Laboratório de Bromatologia da UFS.

4.2.3.1. DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila)

Os óleos essenciais de *E. fruticosa* foram avaliados pelo ensaio de varredura do radical DPPH adaptado de Brand-Willians et al. (1995). Uma concentração de 50 µL de amostra foi adicionada a 150 µL de solução etanólica de DPPH a 6×10^{-5} mol/L onde foram dispostas em microplacas. Os testes foram acompanhados por um controle (meio reacional sem o óleo). Após 30 minutos de repouso em ambiente escuro, a redução do radical DPPH foi medida em comprimento de onda de 515 nm em um leitor de placas (Sinergy Mx, marca Biotek). A redução nos valores de absorbância das amostras foi correlacionada com a do controle e foi estabelecido o percentual de varredura do radical DPPH expresso pela equação: % de varredura = $[(\text{Abscontrole} - \text{Absamostra}) / \text{Abscontrole}] \times 100$. Os resultados de inibição do radical DPPH foram expressos em percentual de varredura do radical DPPH.

4.2.3.2. ABTS [2,2-azinobis-(3-etilbenzoatiazolina-6-ácido-sulfônico)]

Para o ensaio antioxidante contra o radical ABTS foi utilizada a metodologia descrita por Re et al. (1999) com adaptações. O cátion radical ABTS foi preparado a partir da reação de 5 mL de uma solução de ABTS 7 mM em 88 µL de uma solução 140 mM de persulfato de potássio (K₂S₂O₈), encubada na ausência de luz durante 16 horas. Após este tempo, a solução de ABTS foi diluída em etanol até alcançar uma solução com absorbância de 0,70 nm ± 0,05 nm a 734 nm. Em microplaca, 30 µL da amostra foram adicionadas a 300 µL da solução do radical ABTS. As determinações foram acompanhadas de um controle (meio reacional sem óleo). A redução nos valores de absorbância das amostras foi correlacionada com a do controle e foi estabelecido o percentual de varredura do radical ABTS expresso pela equação: % de varredura = $[(\text{Abscontrole} - \text{Absamostra}) / \text{Abscontrole}] \times 100$. Os resultados de inibição do radical ABTS foram expressos em percentual de varredura do radical ABTS.

4.2.3.3. β-caroteno/ácido linoleico

O método de cooxidação do β-caroteno/ácido linoleico foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Miller (1971) com algumas modificações. Para o preparo da emulsão, 10 µL de ácido linoleico, 200 µL solução de β-caroteno (2 mg/mL) e 50 µL de Tween 20 foram dissolvidos em 500 µL de clorofórmio. A solução foi colocada na capela de exaustão de gases até a completa evaporação do clorofórmio, e em seguida foram adicionados 25 mL de água destilada, previamente saturada com oxigênio por 30 min. Foram pipetados na placa 35 µL da amostra e 250 µL da solução emulsificante. O mesmo procedimento experimental foi realizado com álcool etílico como controle. A leitura na absorbância foi realizada a 470 nm em espectrofotômetro no tempo 0h, em seguida a placa foi encubada no escuro a 50°C por 2 horas, após esse procedimento foi realizada uma nova leitura no mesmo comprimento de onda. O decaimento da densidade ótica do controle (Absinicial – Absfinal) foi considerado como 100% de oxidação. A partir desta relação, o decréscimo na leitura da absorbância das amostras foi correlacionado com o controle, estabelecendo desta forma, o percentual de proteção da oxidação das amostras pela equação: % de proteção da oxidação = $100 - [(\text{Abs amostra} \times 100) / \text{Abs controle}]$.

4.2.3.4. FRAP

Para a determinação da capacidade de redução férrica dos óleos essenciais de *E. fruticosa* foi utilizada a metodologia descrita por Singhal et al. (2014). Uma alíquota de 9 µL da amostra foi pipetada em microplaca, em seguida adicionou-se 27 µL de água destilada e 270 µL do reagente FRAP. O reagente FRAP é preparado na hora pouco antes do teste, misturando 10 mL de tampão acetato 0,3 M, 10% (1mL) de uma solução de TPTZ (Tripiridiltriazina) 10 mM e 1 mL (10%) de uma solução aquosa de cloreto férrico 20 mM. A placa foi encubada a 37°C durante 30 minutos e a leitura realizada a 595 nm. O mesmo procedimento experimental foi realizado com álcool etílico como controle. Foi preparada uma curva de sulfato ferroso (FeSO₄) em concentrações de 125-1500 µM, exposta às mesmas condições da amostra. Os resultados foram expressos em µM de equivalentes de sulfato ferroso/mL.

4.2.4. Citotoxicidade

Os ensaios foram conduzidos no Laboratório de Biologia e Imunologia do Câncer e Leishmania da UFS. As linhagens de carcinoma de pulmão (A549), melanoma (B16F10) e glioma (C6) foram adquiridas na Universidade Federal do Rio de Janeiro. As células foram cultivadas em uma incubadora umidificada a 37°C em 5% de CO₂ em meio de Eagle modificado por Dulbeccos (DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS) e 1% de antibiótico (10.000 U/mL de penicilina; 10.000 mg/mL estreptomicina).

A atividade citotóxica dos óleos essenciais de *E. fruticosa* foi feita pelo ensaio Sulforhodamina B (SRB), seguindo um protocolo adaptado de Kasinski et al. (2015) e Orellana & Kasinski (2016). As linhagens A549, B16F10 e C6 foram semeadas em 200 µL de meio (10⁴ células/ml) em placas de cultura de 96 poços. Após 24 h, as células foram tratadas com os óleos a uma concentração de 50 µM por 72 h. Dimetilsulfóxido (DMSO, 0,05%) foi usado como controle de veículo e Cloridrato de Doxorrubicina 10 µM foi usado como controle positivo.

Após o tratamento, o sobrenadante foi descartado e as células foram fixadas com 100 µL de ácido tricloroacético 30% por 1 h a 4°C e coradas com 100 µL de SRB (0,057% p / v) por 30 min. A placa foi lavada com ácido acético a 1% por três vezes para retirar o excesso de corante, e o corante intracelular foi dissolvido em 200 µL de TRIS (10 mM; pH 10,5) por 30 min. A absorbância foi lida em leitor de microplacas a 510 nm. A absorbância foi convertida em inibição de crescimento pela seguinte equação:

$$\% \text{ Inibição de crescimento} = \frac{\text{Abs (células tratadas)} - \text{Abs (controle negativo)}}{\text{Abs (controle positivo)} - \text{Abs (controle negativo)}} \times 100$$

4.2.5. Análise estatística

Os dados da caracterização química foram submetidos à análise de variância (ANAVA versão 5.6) e as médias foram comparadas pelo teste de Scott-Knott ($p \leq 0,05$) (Ferreira, 2011). A partir dos dados dos constituintes dos óleos essenciais foram realizadas duas análises multivariadas, análise do componente principal e de agrupamento, usando software Statistica®. Gráficos com as médias dos teores dos constituintes químicos e desvios padrão para cada grupo químico foram obtidos com o software Graph Pad Prism®.

Os dados das análises atividade antioxidante e citotoxicidade foram submetidos à ANAVA (Ferreira, 2011). Os dados foram expressos em média $\pm$ SE (erro padrão) e o teste de Tukey ($p < 0,05$). Todos os testes foram realizados em triplicata.

4.3. Resultados

4.3.1. Análise química dos óleos essenciais

Os teores dos principais compostos do óleo essencial variaram significativamente entre as populações de *E. fruticosa* (Tabela 1). Entre as populações foram encontrados 51 compostos: α -pineno, β -pineno, 1,8-cineol, cânfora, borneol, δ -elemeno, α -cubebeno, α -ylangeno, (E)-cariofileno, germacreno D, biciclogermacreno, trans-calameneno, espatulenol, óxido de

cariofileno e viridiflorol foram detectados em maiores quantidades. Esses compostos definiram a formação de dois grupos (Figura 1). O primeiro grupo foi formado pelas populações de São Cristóvão, Itaporanga d'Ajuda, Japaratuba e Malhada dos Bois e caracterizou-se pela presença do monoterpene cânfora (8,39-11,27%) como composto de maior teor em relação aos demais municípios (Figura 2). O segundo grupo foi constituído pelas populações de Moita Bonita e Pirambu e se caracterizou pela presença majoritária do sesquiterpene biciclogermacreno (7,45% e 10,98%) (Figura 2).

De acordo com a análise de componente principal (Figura 3), o componente principal primário representou 60,95% da variação total e foi relacionado positivamente com os compostos α -pineno, β -pineno, 1,8-cineol, trans-calameneno e óxido de cariofileno e negativamente com δ -elemeno, (E)-cariofileno, germacreno D e biciclogermacreno. O componente principal secundário representou 17,22% da variação total e foi relacionado positivamente com os compostos α -cubebeno e viridiflorol e negativamente com os compostos cânfora e borneol.

Tabela 1. Teores (%) dos principais compostos químicos encontrados no óleo essencial de populações de *E. fruticosa*.

Compostos	Populações/Municípios							
	IRRo	IRRI	São Cristóvão	Pirambu	Moita Bonita	Malhada dos Bois	Japaratuba	Itaporanga d'Ajuda
α -Pineno	934	932	3,40 c	1,69 f	1,78 e	5,28 a	4,32 b	2,85 d
β -Pineno	977	974	2,34 e	1,63 f	2,63 c	4,80 a	4,36 b	2,49 d
1,8-Cineol	1033	1026	17,78 a	9,72 d	15,09 b	13,57 c	17,70 a	15,13 b
Cânfora	1146	1141	11,27 a	3,34 d	2,82 e	9,35 b	8,39 c	9,58 b
Borneol	1167	1165	3,13 c	0,88 e	1,24 d	3,60 a	3,36 b	3,65 a
δ -Elemeno	1340	1335	1,72 d	4,81 a	2,63 b	1,30 e	0,85 f	2,04 c
α -Cubebeno	1352	1348	1,70 d	2,21 a	1,93 b	1,54 e	1,85 c	1,25 f
α -Ylangeno	1380	1373	4,06 a	3,48 c	3,24 d	3,00 e	3,61 b	2,51 f
(E)-cariofileno	1427	1417	5,76 e	13,28 a	8,79 b	7,24 d	5,43 f	7,57 c
Germacreno D	1487	1480	1,38 d	3,93 a	2,30 b	0,87 e	0,53 f	1,57 c
Biciclogermacreno	1504	1500	4,96 c	10,98 a	7,45 b	3,55 d	2,46 e	5,05 c
trans-Calameneno	1529	1521	4,78 d	4,33 e	5,44 c	5,60 b	5,93 a	4,23 e
Espatulenol	1587	1577	14,61 b	10,00 d	18,89 a	12,61 c	15,61 b	14,93 b
Óxido de cariofileno	1597	1582	4,77 c	3,90 d	5,45 b	6,68 a	5,91 b	5,76 b
Viridiflorol	1601	1592	1,62 d	2,28 b	3,50 a	1,25 f	1,91 c	1,48 e

Médias seguidas das mesmas letras minúsculas na linha não diferem entre si pelo teste de Scott-Knott ($p \leq 0,05$). IRRo: Relative Retention Index - observed; IRRI: Relative Retention Index- literature (Adams, 2017).

Figura 1. Dendrograma bidimensional que representa a similaridade de populações de *E. fruticosa* com a composição química dos óleos essenciais.

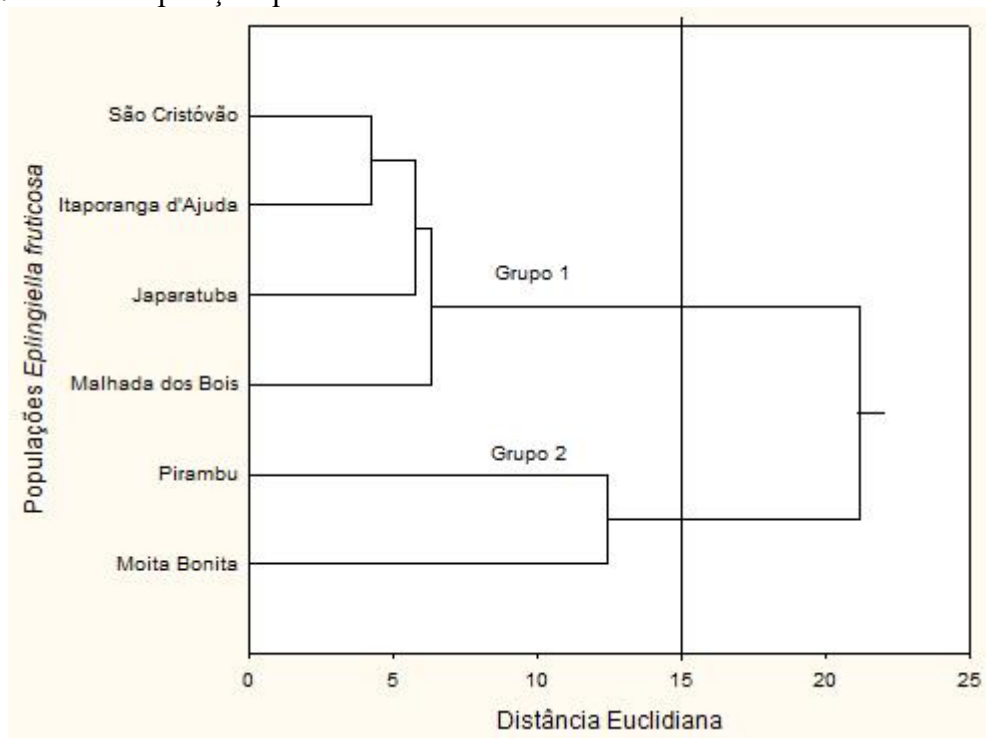


Figura 2. Distribuição dos constituintes químicos do óleo essencial de plantas de *E. fruticosa* em relação aos dois componentes principais por meio da análise de componente principal (ACP).

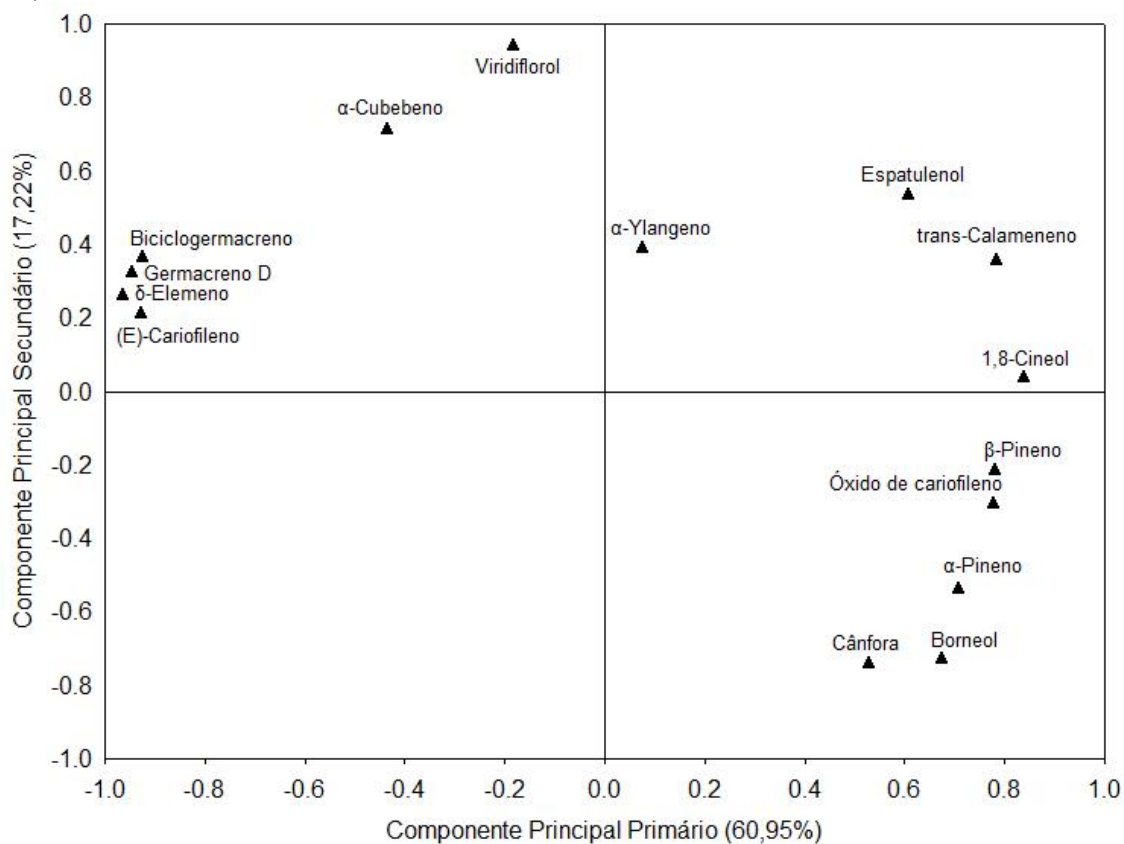
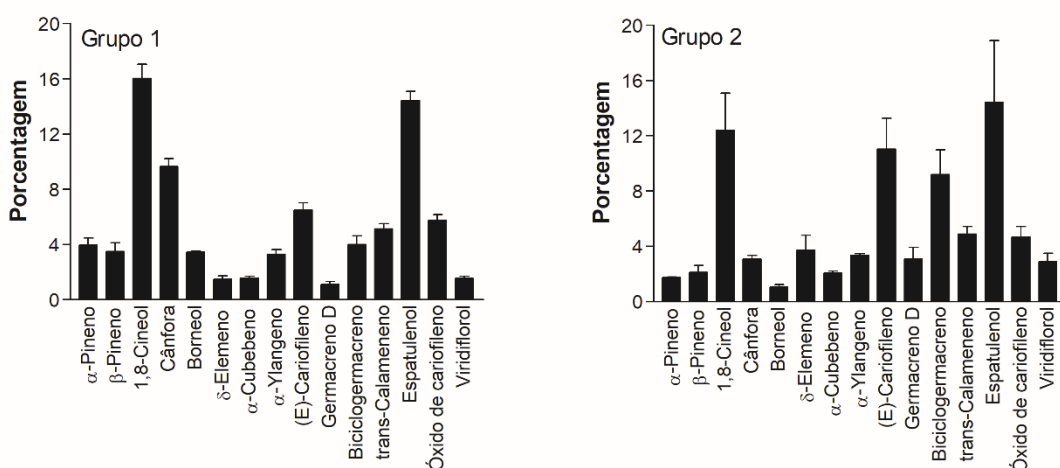


Figura 3. Médias dos principais constituintes químicos dos óleos essenciais das plantas de *E. fruticosa*, grupos 1 e 2.



4.3.2. Capacidade antioxidante dos óleos essenciais de *E. fruticosa*

Os resultados da atividade antioxidante (DPPH, ABTS, β-caroteno e FRAP) foram relatados na Tabela 2. A amostra de Itaporanga d'Ajuda exibiu a maior atividade sequestrante de radicais (6,96%) no teste DPPH. Por outro lado, para o teste do cátion radical ABTS⁺, as populações de Moita Bonita (3,84%), Japarutuba (3,40%) e Pirambu (3,29%) apresentaram atividade superior das demais.

No teste de proteção da oxidação com o β-caroteno, as populações de Pirambu, São Cristóvão e Malhada dos Bois demonstraram as maiores capacidades de inibir a peroxidação lipídica com 10,16%, 9,50% e 9,27%, respectivamente. A capacidade de induzir a redução do íon ferro, medida com o teste FRAP, foi maior para a amostra de Malhada dos Bois com valor de 206,00 μM/mL (Tabela 2).

Tabela 2. Atividade antioxidante dos óleos essenciais de *E. fruticosa* segundo os métodos de Captura dos Radicais (DPPH e ABTS); β-caroteno/ácido linoleico e redução do ferro.

Populações	DPPH (% inibição)	ABTS (% inibição)	β-caroteno (% inibição)	FRAP (μM/mL)
São Cristóvão	4,16 ± 0,48 ^c	1,57 ± 0,28 ^c	9,50 ± 0,08 ^a	195,86 ± 0,14 ^c
Pirambu	6,20 ± 0,31 ^{ba}	3,29 ± 0,37 ^a	10,16 ± 0,03 ^a	110,44 ± 1,11 ^d
Moita Bonita	3,29 ± 0,26 ^c	3,84 ± 0,17 ^a	8,10 ± 0,11 ^b	203,36 ± 0,69 ^b
Malhada dos Bois	6,09 ± 0,25 ^{ba}	2,40 ± 0,14 ^b	9,27 ± 0,89 ^a	206,00 ± 0,83 ^a
Japarutuba	5,55 ± 0,19 ^b	3,40 ± 0,35 ^a	5,38 ± 0,09 ^c	108,78 ± 1,11 ^d
Itaporanga d'Ajuda	6,95 ± 0,29 ^a	1,57 ± 0,10 ^c	7,49 ± 0,25 ^b	201,42 ± 0,42 ^b
CV (%)	5,99	8,88	4,69	0,50

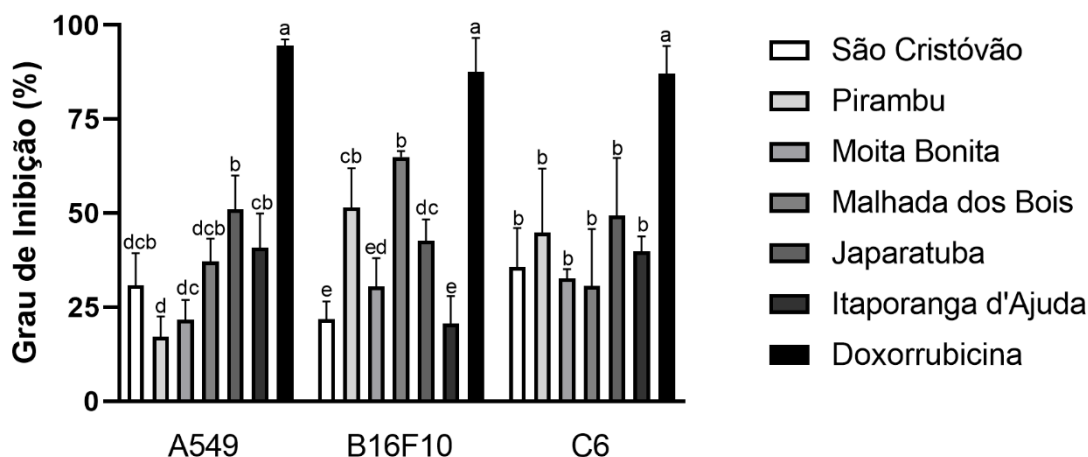
Valores médios ± desvio padrão de pelo menos três experimentos independentes após tratamentos com o óleo essencial de *E. fruticosa*. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey (p≤0,05).

4.3.3. Efeito da citotoxicidade dos óleos essenciais de *E. fruticosa*

Os óleos essenciais de *E. fruticosa* (Figura 4) foram avaliados quanto ao seu efeito na redução do crescimento celular de três linhagens tumorais, A549, B16F10 e C6. A doxorrubicina (controle positivo) mostrou uma alta inibição do crescimento nas três linhagens de tumorais avaliadas (87,14–94,63%). Entre os óleos essenciais, para a linhagem A549 a população de Japarutuba apresentou maior citotoxicidade em relação às demais populações, com inibição celular de 51,00%. Na linhagem B16F10, o maior grau de inibição (64,94%) foi

observado para o óleo essencial da população de Malhada dos Bois. Não houve diferença entre as populações em C6 e o grau de inibição variou de 30,62% (Malhada dos Bois) a 49,40% (Japaratuba) (Figura 4).

Figura 4. Grau de inibição do crescimento em A549, B16F10 e C6 após o tratamento com o óleo essencial de *E. fruticosa*. Valores médios $\pm$ desvio padrão de pelo menos três experimentos independentes. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$). A doxorrubicina 10 μ M foi usada como controle positivo.



4.4. Discussão

Os óleos essenciais de *E. fruticosa* são caracterizados por apresentarem variabilidade em seus componentes (Silva et al., 2018). Este polimorfismo químico resulta de diversos fatores, incluindo efeitos genéticos e ambientais que influenciam, em combinação ou independentemente, a sua composição e propriedades quantitativas e qualitativas. As localidades onde foram coletadas as populações de alecrim-de-vaqueiro apresentam características semelhantes de relevo, solo e temperatura média anual (Silva et al., 2018). Recentemente, um estudo ecogeográfico de *E. fruticosa* descreveu um ambiente comum de crescimento da espécie, com solos arenosos, de baixa fertilidade e elevada concentração e teor de alumínio (Al^{+3}) (Oliveira et al., 2021). A pouca variação observada na composição dos óleos essenciais, entre as populações de *E. fruticosa*, pode ser parcialmente atribuída à baixa plasticidade fenotípica das plantas para se adaptar às diferentes condições ambientais. A baixa distribuição geográfica desta erva medicinal pode ser um motivo significativo de estabilidade química (Silva et al., 2018). Assim, ela produz o que é necessário para a adaptação no ambiente que ela ocorre. Se o ambiente não varia, em resposta ao ambiente ela não sofre “pressão” para produzir outros compostos.

No presente estudo, os terpenoides cânfora e biciclogermacreno foram os compostos mais representativos entre os grupos formados com as populações. Oliveira Melo et al. (2020) identificou 26 compostos no óleo essencial de *E. fruticosa*, entre sesquiterpenos (65,7%) e monoterpenos (33,23%), e os principais compostos encontrados foram: (E)-cariofileno (14,16%), biciclogermacreno (12,68%), 1,8-cineol (11,03%), α -pineno (6,79%) e β -pineno (5,10%). Os compostos 1,8-cineol, espatulenol, α -pineno, β -pineno foram os constituintes principais encontrados em outro estudo analisando a composição e variabilidade do óleo essencial de *E. fruticosa* (Franco et al., 2011). Os monoterpenoides (C10) e os sesquiterpenoides (C15) estão amplamente distribuídos nas plantas e são os constituintes mais comuns de compostos voláteis em flores, frutas, caules e folhas. Além de desempenharem papéis importantes nas interações planta-ambiente, muitos deles também possuem grande valor comercial por apresentarem diversas atividades biológicas (Anulika et al., 2016).

Todas as populações em estudo exibiram baixas habilidades antioxidantes nos diferentes testes. A atividade antioxidante de um óleo essencial depende de sua composição química. Um bom comportamento antioxidante pode ser esperado de óleos essenciais com um grande conteúdo em fenólicos e um conteúdo modesto em terpenos insaturados (Amorati et al., 2013; Miguel, 2010). Os compostos fenólicos possuem propriedades redox e, portanto, desempenham um papel importante na neutralização dos radicais livres (Dhifi et al., 2016). Portanto, a fraca atividade antioxidante dos óleos de *E. fruticosa* pode ser atribuída por não apresentarem componentes fenólicos na sua composição. Em estudo com óleos essenciais de populações de *Ocimum kilimandscharicum* foi identificada uma maior atividade antioxidante nas plantas com a presença de fenilpropanoides (eugenol, metil chavicol) quando comparado com populações predominadas com terpenos, como a cânfora (Chaturvedi et al., 2018). A mesma característica foi observada em *Ocimum basilicum* onde as cultivares com melhor desempenho antioxidante foi caracterizado com óleos essenciais ricos em eugenol (Couto et al., 2019).

Esse é o primeiro estudo sobre as atividades antioxidante e citotoxicidade do óleo essencial de *E. fruticosa*. As populações de Japarutuba e Malhada dos Bois se destacaram com os maiores graus de inibição em A549 e B16F10, respectivamente. Seus óleos se encontram no grupo 1, no qual a cânfora se destacou como composto de maior teor em relação às populações do grupo 2. Atualmente a atividade anticâncer de vários compostos naturais derivados de plantas, como os óleos essenciais, tem sido testada (Kaushik; DeBerardinis, 2018). Óleos essenciais de *Chiliadenus antiatlanticus*, que apresentam a cânfora como componente majoritário em sua constituição, mostraram toxicidade significativa para linhas de células tumorais de fígado HepG2 (55,80% de inibição celular) e melanoma B164A5 (41,60% de inibição celular) a 100 µg/mL (El Yaagoubi et al., 2021). Coté et al. (2017), avaliando a atividade citotóxica do óleo essencial de *Tanacetum vulgare* e seus principais compostos, identificaram o efeito citotóxico contra carcinoma de pulmão A549 com concentrações superiores a 200 µg/mL do óleo essencial, enquanto os principais constituintes da cânfora, borneol e 1,8-cineol foram todos inativos em concentrações superiores a 200 µg/mL.

Os mecanismos envolvidos na atividade antiproliferativa mediada por óleos essenciais incluem parada do ciclo celular, apoptose e mecanismos de reparo do DNA. Os óleos essenciais também atuam na redução de tumores, inibindo metástases e como moléculas antimultirresistência a medicamentos (Mesquita et al., 2019). No entanto, a grande variação no perfil químico dos óleos essenciais significa uma grande diversidade nos mecanismos de ação e alvos moleculares. Além disso, como esses óleos consistem em uma ampla variedade de compostos, cada um deles pode modular ou alterar os efeitos dos outros.

4.5. Conclusão

Como resultado neste estudo, foi observada pouca variação na composição dos óleos essenciais, entre as populações de *E. fruticosa*. Cinquenta e um compostos foram encontrados, entre os quais α -pineno, β -pineno, 1,8-cineol, cânfora, borneol, δ -elemeno, α -cubebeno, α -ylangeno, (E)-cariofileno, germacreno D, biciclogermacreno, trans-calameneno, espatulenol, óxido de cariofileno e viridiflorol, foram os metabólitos principais. As plantas apresentaram efeitos fracos em termos de atividade antioxidante, porém as populações de Japarutuba e Malhada dos Bois apresentaram citotoxicidade moderada para linhas celulares de A549 e B16F10, o que pode estar relacionado com a presença do monoterpene cânfora.

4.6. Referências

Adams, R. P. (2017). Identification of essential oils components by gas chromatography/quadrupole mass spectrometry. Allured Publishing Cooperation, Illinois, USA.

- Amorati, R., Foti, M. C., Valgimigli, L. (2013). Antioxidant activity of essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(46), 10835-10847.
- Anulika, N. P., Inácio, E. O., Raymond, E. S., Osasere, O. I., Abiola, A. H. (2016). The chemistry of natural product: Plant secondary metabolites. *International Journal of Technology Enhancements and Emerging Engineering Research*, 4(8), 1-8.
- Beserra-Filho, J. I. A., Macêdo, A. M., Leão, A. H. F. F., Bispo, J. M. M., Santos, J. R., Oliveira-Melo, A. J., Menezes, P. P., Duarte, M. C., Araújo, A. A. S., Silva, R. H., Quintans-Júnior, L. J., Ribeiro, A.M. (2019). *Eplingiella fruticosa* leaf essential oil complexed with β -cyclodextrin produces a superior neuroprotective and behavioral profile in a mice model of Parkinson's disease. *Food and Chemical Toxicology*, 124, 17-29.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel-Wissenschaft Technologie*, 28(1), 25-30.
- Bray, F., Ren, J. S., Masuyer, E., Ferlay, J. (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer*, 132(5), 1133-1145.
- Chaturvedi, T., Kumar, A., Kumar, A., Verma, R. S., Padalia, R. C., Sundaresan, V., Chauhan, A., Saikia, D., Singh, V. R., Venkatesha, K. T. (2018). Chemical composition, genetic diversity, antibacterial, antifungal and antioxidant activities of camphor-basil (*Ocimum kilimandscharicum* Guerke). *Industrial Crops and Products*, 118, 246-258.
- Coté, H., Boucher, M. A., Pichette, A., Legault, J. (2017). Anti-inflammatory, antioxidant, antibiotic, and cytotoxic activities of *Tanacetum vulgare* L. essential oil and its constituents. *Medicines*, 4(2), 34.
- Couto, H. G. S. A., Blank, A. F., Silva, A. M. D. O., Nogueira, P. C. L., Arrigoni-Blank, M. F., Nizio, D. A. C., Pinto, J. A. O. (2019). Essential oils of basil chemotypes: major compounds, binary mixtures, and antioxidant activity. *Food Chemistry*, 293, 446-454.
- Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., Mnif, W. (2016). Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review. *Medicines*, 3(4), 25.
- Ehlert, P. A. D., Blank, A. F., Arrigoni-Blank, M. F., Paula, J. W. A., Campos, D. A., Alviano, C. S. (2006). Tempo de hidrodestilação na extração de óleo essencial de sete espécies de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 8(2), 79-80.
- El Yaagoubi, M., Ortiz, S., Mechqoq, H., Cavaleiro, C., Lecsö-Bornet, M., Rodrigues, M. J., Custódio, L., El Mousadika, A., Grougnet, R., El Aouada, N., Msanda, F., Kritsanida, M. (2021). Chemical composition, antibacterial screening and cytotoxic activity of *Chiliadenus antiatlanticus* (Asteraceae) essential oil. *Chemistry & Biodiversity*, 18(6), 2100115.
- Ferreira, D. F. (2011). Sisvar: a computer statistical analysis system. *Ciência e agrotecnologia*, 35, 1039-1042.
- Franco, C. R. P., Antonioli, Â. R., Guimarães, A. G., Andrade, D. M., Jesus, H. C. R., Alves, P. B., Bannet, L. E., Patrus, A. H., Azevedo, E. G., Queiroz, D. B., Quintans, L. J. (2011). Bioassay-guided evaluation of antinociceptive properties and chemical variability of the essential oil of *Hyptis fruticosa*. *Phytotherapy Research*, 25(11), 1693-1699.

- Guenther, E. (1972). The essential oils: volume three – individual essential oils of the plant families Rutaceae and Labiatae. Malabar: Krieger. 777p.
- Harley, R. M., Pastore, J. (2012). A generic revision and new combinations in the *Hyptidinae* (Lamiaceae), based on molecular and morphological evidence. *Phytotaxa*, 58(1), 1-55.
- Jamshidi-Kia, F., Lorigooini, Z., Amini-Khoei, H. (2018). Medicinal plants: past history and future perspective. *Journal of herbmed pharmacology*, 2018(1), 1-7.
- Jemli, M. E., Kamal, R., Marmouzi, I., Zerrouki, A., Cherrah, Y., Alaoui, K. (2016). Radical-scavenging activity and ferric reducing ability of *Juniperus thurifera* (L.), *J. oxycedrus* (L.), *J. phoenicea* (L.) and *Tetraclinis articulata* (L.). *Advances in pharmacological sciences*, 2016, 1-6.
- Kasinski, A. L., Kelnar, K., Stahlhut, C., Orellana, E., Zhao, J., Shimer, E., Dysart, S., Chen, X., Bader, A. G., Slack, F. J. (2015). A combinatorial microRNA therapeutics approach to suppressing non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 34(27), 3547-3555.
- Kaushik, A. K., DeBerardinis, R. J. (2018). Applications of metabolomics to study cancer metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1870(1), 2-14.
- Mesquita, L. S. S. D., Luz, T. R. S. A., Mesquita, J. W. C. D., Coutinho, D. F., Amaral, F. M. M. D., Ribeiro, M. N. D. S., Malik, S. (2019). Exploring the anticancer properties of essential oils from family Lamiaceae. *Food Reviews International*, 35(2), 105-131.
- Miguel, M. G. (2010). Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules*, 15(12), 9252-9287.
- Miller, H. E. (1971). A simplified method for the evaluation of antioxidants. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 48(2), 91.
- Nieto, G. (2017). Biological activities of three essential oils of the Lamiaceae family. *Medicines*, 2017(3), 63.
- Oliveira, E. A., Oliveira, L. M., Lordelo, M. S., Sales, R.P. (2021). Ecogeographic studies on *Eplingiella fruticosa* (Salzm. Ex Benth. Harley & J.F.B. Pastore: A medicinal species of the semiarid region of Brazil. *Research, Society and Development*, 10(4), e37610413963.
- de Oliveira Melo, A. J., Heimarth, L., dos Santos Carvalho, A. M., Quintans, J. D. S. S., Serafini, M. R., de Souza Araújo, A. A., Alves, P. B., Ribeiro, A. M., Shanmugam, S., Quintans-Júnior, L. J., Duarte, M. C. (2020). *Eplingiella fruticosa* (Lamiaceae) essential oil complexed with β -cyclodextrin improves its anti-hyperalgesic effect in a chronic widespread non-inflammatory muscle pain animal model. *Food and Chemical Toxicology*, 135, 110940.
- Orellana, E., Kasinski, A. (2016). Sulforhodamine B (SRB) assay in cell culture to investigate cell proliferation. *Bio-Protocol*, 2016(21), e1984.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 26(9-10), 1231-1237.

- Silva, D. C., Diniz, L. E. C., Blank, A. F., Nizio, D. A. C., Pinto, J. A. O., Pereira, K. L. G., Arrigoni-Blank, M. F. (2017). Assessment of genetic diversity of a native population of *Eplingiella fruticosa*: a plant with therapeutic potential. *Genetics and Molecular Research*, 16, 1-10.
- Silva, D. C., Blank, A. F., Nizio, D. A. C., Sampaio, T. S., Nogueira, P. C. L., Arrigoni-Blank, M. F. (2018). Chemical diversity of essential oils from native populations of *Eplingiella fruticosa*. *Crop Breeding and Applied Biotechnology*, 18, 205-214.
- Singhal, M., Paul, A., Singh, H. P. (2014). Synthesis and reducing power assay of methyl semicarbazone derivates. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(2), 121-127.
- Sivakumar, T., Balasubramanian, S. (2020). A review on some folk medicinal plants and their common uses. *Research Biotica*, 2(4), 131-134.
- Sousa, E. O., Rocha, J. B., Barros, L. M., Barros, A. R., Costa, J. G. (2013). Phytochemical characterization and *in vitro* antioxidant properties of *Lantana camara* L. and *Lantana montevidensis* Briq. *Industrial Crops and Products*, 43, 517-522.
- Tariq, A., Sadia, S., Pan, K., Ullah, I., Mussarat, S., Sun, F., Abiodun, O., Batbaatar, A., Li, Z., Song, D., Xiong, Q., Ullah, R., Khan, S., Basnet, B., Kumar, B., Islam, R., Adnan, M. (2017). A systematic review on ethnomedicines of anti-cancer plants. *Phytotherapy Research*, 31(2), 202-264.
- Uritu, C. M., Miha, C. T., Stanciu, G. D., Dodi, G., Alexa-Stratulat, T., Luca, A., Leon-Constantin, M. M., Stefanescu, R., Bild, V., Melnic, S., Tamba, B.I. (2018). Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: A review. *Pain Research and Management*, 44p.
- Van Den Dool, H., Kratz, P. D. (1963). A generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography. *Journal of Chromatography A*, 11, 463-471.

5. ARTIGO 2

PERFIL QUÍMICO DE EXTRATOS AQUOSOS E ETANÓLICOS DE *Eplingiella fruticosa*, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E CITOTOXICIDADE EM LINHAGENS TUMORAIS

RESUMO

Eplingiella fruticosa, comumente conhecida por alecrim-de-vaqueiro, é uma planta aromática que possui potencial farmacológico devido às propriedades medicinais associadas aos seus metabólitos secundários. Esse estudo analisa o perfil químico, a atividade antioxidante e citotoxicidade de extratos aquosos e etanólicos de seis populações de *E. fruticosa*. Os extratos foram analisados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. A atividade antioxidante foi testada por diferentes métodos (DPPH, ABTS, β -caroteno e FRAP) e a atividade citotóxica foi feita pelo ensaio Sulforodamina B. O flavonoide quercitrina foi identificado no extrato etanólico. Os extratos aquosos apresentaram maior atividade antioxidante em relação aos demais extratos. Os radicais DPPH e ABTS⁺ variaram de 84,89-75,62% e 85,21-64,04%, respectivamente, nos extratos aquosos. Os extratos etanólicos das populações de Japaratuba, São Cristóvão e Itaporanga d'Ajuda apresentaram as maiores atividades inibitórias com 90,63%, 90,53% e 88,47% para a linhagem C6 e o extrato etanólico hidrodestilado da população de Japaratuba apresentou alta inibição de crescimento em A549 (87,17% da viabilidade celular) e C6 (72,83% da viabilidade celular). Os resultados indicam que a espécie possui bom potencial de uso na área farmacológica.

Palavras-chave: Lamiaceae, flavonoide, atividade de eliminação radical, câncer.

CHEMICAL PROFILE OF AQUEOUS AND ETHANOL EXTRACTS OF *Eplingiella fruticosa*, ANTIOXIDANT ACTIVITY AND CYTOTOXICITY IN TUMOR LINES

ABSTRACT

Eplingiella fruticosa, commonly known as cowboy rosemary, is an aromatic plant that has pharmacological potential, due to the medicinal properties associated with its secondary metabolites. This study analyzes the chemical profile, antioxidant activity and cytotoxicity of aqueous and ethanol extracts from six populations of *E. fruticosa*. The extracts were analyzed by High Performance Liquid Chromatography. The antioxidant activity was tested by different methods (DPPH, ABTS, β -carotene and FRAP) and the cytotoxic activity was performed by the Sulforodamine B assay. The flavonoid quercitrin was identified in the ethanol extract. The aqueous extracts showed greater antioxidant activity compared to the other extracts. DPPH and ABTS+ radicals range from 84.89-75.62% and 85.21-64.04%, respectively, in aqueous extracts. The ethanol extracts from the populations of Japaratuba, São Cristóvão and Itaporanga d'Ajuda showed the highest inhibitory activities with 90.63%, 90.53% and 88.47% for the C6 lineage and the hydrodistilled ethanol extract from the population of Japaratuba showed high growth inhibition in A549 (87.17% cell viability) and C6 (72.83% cell viability). The results indicate that the species has good potential for use in the pharmacological area.

Keywords: Lamiaceae, flavonoid, radical scavenging activity, cancer.

5.1. Introdução

Na tentativa de aliviar a dor e curar inúmeras enfermidades, o homem sempre recorreu instintivamente a produtos naturais, especialmente espécies vegetais. Com o grande avanço científico e tecnológico ao longo dos séculos, as razões para o uso empírico de certas plantas passaram a ser explicadas cientificamente. Assim, tem-se observado nos últimos anos um relevante avanço na quantidade de pesquisas científicas que utilizam espécies de plantas medicinais como objeto de estudo, esclarecendo seu uso (Chanda, 2014; Kabera et al., 2014; Baharvand-Ahmadi et al., 2016).

A Lamiaceae é uma das famílias de plantas mais diversas e conhecida por sua riqueza de espécies com propriedades medicinais e aromáticas associadas. Foi demonstrado que os compostos presentes nesta família possuem efeitos antibacterianos, antioxidantes, antifúngicos e antitumorais, o que sugere que eles podem ser alternativas viáveis aos produtos sintéticos no tratamento de várias doenças (Hajimehdipoor et al., 2014; Cocan et al., 2018; Sytar et al., 2018).

O gênero *Eplingiella* (Lamiaceae) é formado por três espécies: *E. fruticosa* (Salzm. ex Benth) Harley & J.F.B. Pastore, *E. cuniloides* (Epling) Harley & J.F.B. Pastore e *E. brightoniae* Harley. Esse gênero foi originado a partir de uma modificação do gênero *Hyptis*, baseada em marcadores moleculares (Harley e Pastore, 2012; Harley, 2014). A espécie *E. fruticosa* é conhecida no nordeste brasileiro como "alecrim-de-vaqueiro", pode ser encontrada nos tabuleiros costeiros e baixadas do Nordeste do Brasil, onde o chá das suas folhas é utilizado pela população local para tratamento analgésico (Silva et al., 2018; de Oliveira Melo et al., 2020).

As plantas produzem uma ampla gama de compostos químicos via metabolismo secundário. Um composto que tem efeitos farmacológicos ou toxicológicos sobre um organismo vivo, tecido ou célula é geralmente conhecido como um composto bioativo. A propriedade medicinal de uma planta pode ser determinada pela presença de diferentes compostos naturais e a proporção desses componentes pode atribuir-lhes características curativas ou terapêuticas (Alamgir, 2017). Os compostos fenólicos, assim como os flavonoides, são bem conhecidos como importantes agentes bioativos por seus benefícios para a saúde

humana, curando e prevenindo muitas doenças (Tungmunthum et al., 2018; Benabderrahim et al., 2019).

O uso de antioxidantes naturais é um campo de interesse crescente, principalmente na ciência de alimentos e medicamentos, pois alguns antioxidantes sintéticos são prejudiciais à saúde humana. Os antioxidantes são substâncias que protegem as células dos danos causados por espécies instáveis conhecidas como radicais livres, espécies reativas do oxigênio (ERO's), que ocorrem no metabolismo normal de todos os organismos. A produção excessiva de ERO's pode levar a uma condição de estresse oxidativo, e a progressão desse estresse, por sua vez, pode causar desenvolvimento de câncer, diabetes, envelhecimento, inflamação, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas (Alfadda e Sallam, 2012). Princípios ativos antioxidantes podem ser encontrados em altas concentrações em plantas e possuem a capacidade de prevenir os danos causados por essa oxidação. (Al-Snafi, 2015; Yashin et al., 2017).

A quimioterapia e a radioterapia, rotineiramente utilizadas para o tratamento do câncer, não são desprovidas de seus próprios problemas intrínsecos, como a escassa seletividade em relação às células cancerígenas ou o aparecimento de resistência aos medicamentos, exigindo mais pesquisas e desenvolvimento de tratamentos (Nurgali et al., 2018). A etnobotânica desempenha um papel importante na descoberta de medicamentos baseados em produtos naturais, fornecendo informações preciosas sobre propriedades e usos das plantas, aumentando assim as chances de individuar produtos naturais ativos com um bom perfil de segurança. Vários estudos têm demonstrado o papel das plantas medicinais na prevenção e tratamento do câncer, uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (Roy et al., 2017; Kaushik et al., 2018; Cappadone et al., 2020; Chojnacka et al., 2020). Dessa forma, esse estudo tem como objetivo analisar o perfil químico, a atividade antioxidante e citotoxicidade *in vitro* de extratos aquosos e etanólicos de *E. fruticosa*.

5.2. Material e Métodos

5.2.1. Material vegetal

Plantas de seis populações de *E. fruticosa* foram coletadas nos seguintes municípios do estado de Sergipe: Japaratuba (10°30'49.2"S; 36°56'49.5"W), Malhada dos Bois (10°21'36.5"S; 36°54'27.7"W), Pirambu (10°36'56.3"S; 36°51'35.4"W), Itaporanga d'Ajuda (10°59'15.9"S 37°22'19.2"W), Moita Bonita (10°33'50.0"S 37°22'25.7"W) e São Cristóvão (10°57'43.9"S 37°09'49.8"W). A escolha das populações para a coleta se baseou nos resultados obtidos por Silva et al. (2017; 2018), considerando a diversidade química dos seus óleos essenciais e a genética. As folhas foram secas em estufa com circulação forçada de ar a 40 °C por cinco dias no Departamento de Engenharia Agrônômica da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

5.2.2. Preparação dos extratos vegetais: etanólico, etanólico hidrodestilado e aquoso de *E. fruticosa*

A obtenção do extrato etanólico foi realizada pelo método de maceração, onde 100 g das folhas secas foram deixadas em repouso por 10 dias em solução de etanol 90%. Em seguida, a mistura foi filtrada em papel filtro e o solvente concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida e 60°C até a remoção completa do solvente. O solvente residual existente no extrato foi evaporado à temperatura ambiente dentro de uma capela de exaustão de gases. Os extratos obtidos foram acondicionados em freezer a -20°C. O mesmo procedimento foi realizado para a obtenção do extrato das folhas que foram submetidas ao processo de hidrodestilação (denominado de extrato etanólico hidrodestilado). O extrato aquoso foi preparado a partir do resíduo líquido proveniente da hidrodestilação, onde amostras de 70 g de folhas secas foram destiladas por 140 minutos. O resíduo líquido foi filtrado em papel filtro, acondicionado em freezer a -20 °C e liofilizado a -56 °C com pressão abaixo de 200 µHg.

5.2.3. Procedimentos para extração em fase sólida (SPE)

A extração em fase sólida foi realizada em um cartucho C₁₈, Stracta®, 100 mg, 55 µm APD, 70 Å, seguindo um procedimento para extração das clorofilas (*clean-up*) dos extratos etanólicos e etanólicos hidrodestilados antes das análises por HPLC. Assim, 10 mg do extrato foi dissolvida em 1 mL de metanol 100% (grau HPLC) e misturadas em vórtice por alguns segundos. Inicialmente, o cartucho foi condicionado com 1 mL de metanol, seguido por 1 mL de água. Posteriormente, um volume de 0,5 mL da amostra foi adicionado ao cartucho. Para a eluição dos compostos presentes no cartucho, foi utilizado 1 mL de uma solução de metanol 90% (v/v) em água. O processo de *clean-up* foi realizado para cada extrato separadamente.

5.2.4. Análises por Cromatografia líquida de alta eficiência

Os extratos aquosos, dissolvidos em água ultrapura (5 mg.mL⁻¹) e as soluções dos extratos etanólico e etanólico hidrodestilado, provenientes do *clean-up*, foram centrifugados e filtrados em um filtro de 25 mm (ValuPrep™; 0,45 µm membrana PVDF) antes de serem analisados por CLAE.

As amostras foram analisadas em um Cromatógrafo Líquido da marca Shimadzu (Quioto, Japão), modelo Prominence, composto por: duas bombas LC-20AT, degaseificador DGU-20A3, autoinjeter SIL-20AHT, detector espectrofotométrico UV-Vis com arranjo de diodos SPD-M20A conectado a uma interface CBM-20A e forno de colunas CTO-20A. O equipamento foi gerenciado pelo software LC Solution.

Os perfis cromatográficos de todos os extratos de *E. fruticosa* foram obtidos usando uma coluna Phenomenex Kinetex C₁₈ (250 × 4,6 mm, 5 µm de diâmetro de partícula) nas seguintes condições: temperatura do forno da coluna a 45 °C, volume de injeção de 25 µL e vazão da fase móvel a 1 mL.min⁻¹, formada por solução aquosa de ácido fórmico 0,5% (v/v) (A) e metanol (B). A separação dos compostos presentes nos três extratos foi realizada através do seguinte sistema de gradiente de eluição: 5-46% (B) em 15 min, 46-49% (B) em 10 min, 49-52% (B) em 3 min, 52-60% (B) em 2 min, 60-70% (B) em 7 min, 70-80% (B) em 8 min, 80-86% (B) em 6 min, 86-92% (B) em 10 min, 92-100% (B) em 3 min, retornando para as condições iniciais em 5 min. A coluna foi condicionada, antes de cada injeção, durante 35 min. Para a detecção dos compostos presentes nas amostras foi utilizado o comprimento de onda de 254 nm.

Amostras de padrões de ácido benzoico, ácido cafeico, catequina, ácido cinâmico, ácido clorogênico, ácido *o*-cumárico, ácido *p*-cumárico, ácido elágico, ácido trans-ferúlico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido pirogálico, ácido protocatecuico, quercetina, quercitrina, ácido quínico e ácido vanílico foram dissolvidos em metanol 100% na concentração de 1 mg.mL⁻¹, e posteriormente diluídos à concentração de 0,02 mg.mL⁻¹. A determinação dos compostos presentes nos extratos foi feita através da comparação dos espectros no Ultravioleta, registrados entre 220 e 400 nm, e dos tempos de retenção de cada padrão analisado em relação às bandas presentes nos cromatogramas.

Para a coinjeção do padrão hidrato de quercitrina nos extratos etanólicos, foi utilizada uma concentração de 0,02 mg.mL⁻¹.

5.2.5. Atividade antioxidante

Para avaliação da capacidade antioxidante dos extratos de *E. fruticosa*, conduzidos no Laboratório de Bromatologia da UFS, foram preparadas soluções estoque de 1 µL.mL⁻¹ do extrato aquoso (diluídos em água), etanólico e etanólico hidrodestilado (diluídos em etanol) e testadas por diferentes ensaios em triplicata.

5.2.5.1. Ensaio DPPH

A capacidade antioxidante das soluções dos extratos foi determinada pela análise de 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH), seguindo o procedimento de Brand-Williams et al. (1995). Uma alíquota de 50 µL de cada solução dos extratos foi adicionada a 150 µL de solução etanólica de DPPH a 6×10^{-5} mol.L⁻¹. A análise foi seguida de um tratamento controle sem os

extratos. A redução do radical DPPH foi medida em um espectrofotômetro (Sinergy Mx, marca Biotek) a 515 nm, após 30 min de repouso em temperatura ambiente. A diminuição nos valores de absorbância das amostras foi correlacionada com o do controle, e a porcentagem de varredura do DPPH radical foi expressa pela seguinte equação: % de varredura = $[(\text{Abscontrole} - \text{Absamostra}) / \text{Abscontrole}] \times 100$.

5.2.5.2. Ensaio ABTS

No ensaio antioxidante contra o radical ABTS⁺ foi utilizada a metodologia descrita por Re et al. (1999) com modificações. O cátion radical ABTS⁺ foi inicialmente formado a partir da reação de 5 mL de uma solução de ABTS⁺ 7 mM em 88 µL de uma solução 2,45 mM de persulfato de potássio (K₂S₂O₈), incubado à temperatura ambiente, por 16 horas, no escuro. Posteriormente, a solução de ABTS⁺ foi diluída em etanol até obter uma solução de $0,70 \pm 0,05$ de absorbância, a 734 nm. Uma amostra de 30 µL das soluções dos extratos foi adicionada a 300 µL da solução do radical ABTS⁺ em microplacas, à temperatura ambiente no escuro. As determinações foram acompanhadas de um controle (meio reacional sem extrato). A redução nos valores de absorbância das amostras, medidos em 734 nm, foi correlacionada com a do controle e foi estabelecido o percentual de varredura do radical ABTS⁺ expresso pela equação: % de varredura = $[(\text{Abscontrole} - \text{Absamostra}) / \text{Abscontrole}] \times 100$. Os resultados foram expressos em percentual de varredura do radical ABTS⁺.

5.2.5.3. Ensaio β-caroteno/ácido linoleico

O sistema β-caroteno/ácido linoleico seguiu a metodologia descrita por Miller (1971) com algumas modificações. Inicialmente, água destilada foi saturada com oxigênio por 30 min para preparar o emulsificante solução, contendo 200 µL de β-caroteno (2 mg.mL⁻¹), 10 µL de ácido linoleico, 50 µL de Tween 20 e 500 µL de clorofórmio. Em seguida, foi clorofórmio foi evaporado na capela de exaustão de gases. Depois disso, foi adicionado à solução 25 mL de água saturada. Foram pipetados na placa 35 µL da amostra das soluções dos extratos e 250 µL da solução emulsificante. A leitura foi realizada a 470 nm de absorbância no tempo 0 h. A microplaca foi incubada no escuro, a 50 °C, por 2 h, e posteriormente, uma nova leitura foi realizada no mesmo comprimento de onda. O mesmo procedimento experimental foi realizado com álcool etílico como controle. O decaimento da densidade ótica do controle (Absinicial – Absfinal) foi considerado como 100% de oxidação. A partir desta relação, o decréscimo na leitura da absorbância das amostras foi correlacionado com o controle. Os resultados foram expressos como % de proteção da oxidação, pela fórmula: % de proteção da oxidação = $100 - [(\text{Abs amostra} \times 100) / \text{Abs controle}]$.

5.2.5.4. Ensaio FRAP

A capacidade de reduzir íons férricos (FRAP) foi medida usando a metodologia descrita por Singhal et al. (2014). Uma alíquota de 9 µL da amostra das soluções dos extratos foi pipetada em microplaca, com 27 µL de água destilada e 270 µL do reagente FRAP preparado pouco antes do teste, misturando 10 mL de tampão acetato 0,3 M, 10% (1 mL) de uma solução de TPTZ (Tripiridiltriazina) 10 mM e 1 mL (10%) de uma solução aquosa de cloreto férrico 20 mM. A microplaca foi mantida a 37 °C durante 30 minutos e a leitura realizada a 595 nm. O mesmo procedimento foi realizado com álcool etílico como controle. Foi preparada uma curva de sulfato ferroso (FeSO₄) em concentrações de 125-1500 µM, exposta às mesmas condições da amostra. Os resultados foram expressos em µM de equivalentes de sulfato ferroso/mL.

5.2.6. Citotoxicidade

5.2.6.1 Cultura das células

As linhagens melanoma (B16F10), carcinoma de pulmão (A549) e glioma (C6) foram adquiridas na Universidade Federal do Rio de Janeiro e os ensaios foram conduzidos no Laboratório de Biologia e Imunologia do Câncer e Leishmania da UFS. As células foram

mantidas em meio de Eagle modificado por Dulbeccos (DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS) e 1% de antibiótico (10.000 U.mL de penicilina; 10.000 mg.mL estreptomicina), em uma incubadora umidificada a 37 °C em 5% de CO₂.

5.2.6.2. Ensaio SRB

As atividades citotóxicas dos extratos aquosos, etanólicos e etanólico hidrodestilado foram avaliadas pelo ensaio SRB (Sulforodamina B), seguindo um protocolo adaptado (Kasinski et al., 2015; Orellana; Kasinski, 2016). Aliquotas de 200 µL de suspensão de células (10⁴ células/ml) foram semeadas no meio DMEM em placas de 96 poços por 24 h. Após esse período, as células foram tratadas com os extratos a uma concentração de 50 µg/mL. Dimetilsulfóxido (DMSO, 0,05%) foi usado como controle de veículo e Cloridrato de Doxorrubicina 10 µM foi usado como controle positivo.

Após 72 h de exposição ao tratamento, o sobrenadante foi descartado e as células foram fixadas com 100 µL de ácido tricloroacético 30% por 1 h a 4 °C e coradas com 100 µL de SRB (0,057% p/v) por 30 min. A placa foi lavada com ácido acético a 1% por três vezes para retirar o excesso de corante, e o corante intracelular foi dissolvido em 200 µL de TRIS (10 mM; pH 10,5) por 30 min. A absorbância foi medida em leitor de microplacas (Sinergy Mx, marca Biotek) a 510 nm. A absorbância foi convertida em inibição de crescimento pela seguinte equação: % inibição de crescimento = (Abs (células tratadas) - Abs (controle negativo)) / (Abs (controle positivo) - Abs (controle negativo)) x 100.

5.2.7. Análise estatística

Os dados das análises da atividade antioxidante e citotoxicidade foram submetidos à ANAVA (Ferreira, 2011), as médias comparadas pelo teste de Tukey (p<0,05) e os resultados expressos em média ± SE (erro padrão). Os gráficos foram construídos com o software Graph Pad Prism®. Todos os testes foram realizados em triplicata.

5.3. Resultados

5.3.1. Identificação do perfil químico dos extratos

A triagem das classes de metabólicos secundários foi sugerida com base na detecção através dos espectros nos Ultravioletas dos compostos dos extratos em comparação com a literatura (Campos e Markham, 2007). Os resultados desta análise qualitativa indicaram a presença de flavonoides e ácidos fenólicos (Figura 1A).

A partir das análises de CLAE dos extratos de *E. fruticosa* (Figura 1B-D), é possível perceber que não há diferenças químicas significativas entre as populações em estudo avaliando os extratos etanólicos (Figura 1C) e etanólicos hidrodestilados (Figura 1D) separadamente, sendo observado somente diferenças com relação à intensidade das bandas.

Entretanto, pode-se observar que há diferenças entre os perfis cromatográficos ao se comparar os diferentes métodos de extração, sendo observado uma grande diferença do perfil cromatográfico do extrato aquoso (Figura 1B) em relação aos perfis dos demais extratos. Por se tratar do extrato mais polar em relação aos outros dois, no seu perfil cromatográfico observa-se a presença de um maior número de bandas no início do cromatograma, entre 10 e 20 minutos, confirmando tratarem-se de compostos mais polares, uma vez que a fase estacionária é apolar. Vale a pena mencionar ainda, que os extratos etanólicos (Figura 1C) e etanólicos hidrodestilados (Figura 1D) apresentam, entre si, uma similaridade em relação aos seus perfis químicos. A menor intensidade das bandas observadas nos cromatogramas dos extratos etanólicos (Figura 1C) em relação às bandas dos extratos etanólicos hidrodestilados (Figura 1D) é resultado da maior intensidade das bandas entre 15 e 20 minutos. Assim, como elas são muito intensas, as intensidades das demais bandas são reajustadas, pelo software, em relação a elas. No entanto, quando mostramos uma aproximação (zoom) dos cromatogramas dos extratos

etanólicos (Figura 1C), observamos a presença das mesmas bandas que aparecem nos extratos etanólicos hidrodestilados (Figura 1D) com tempos de retenção entre 30 e 60 minutos.

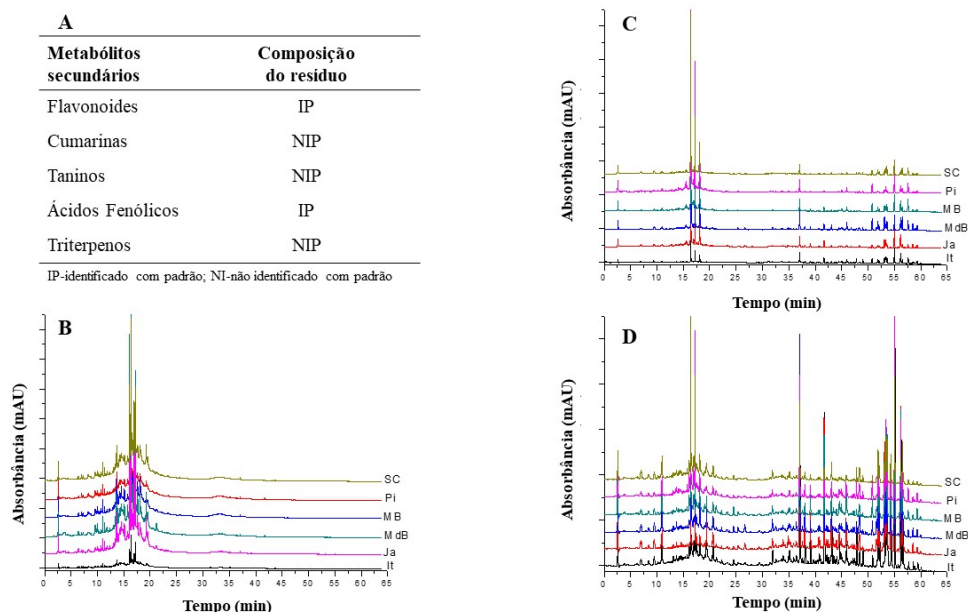


Figura 1. Triagem das classes de compostos (A), cromatogramas correspondentes aos extratos aquosos (B), etanólicos (C) e etanólicos hidrodestilado (D) de seis populações de *E. fruticosa*. SC-São Cristóvão, Pi-Pirambu, MB-Moita Bonita, MdB-Malhada dos Bois, Ja-Japarutuba e It-Itaporanga d'Ajuda.

No entanto, quando plotamos os cromatogramas dos três extratos de todas as populações (Figura 2), observamos o mesmo perfil para os extratos etanólicos (vermelho) e etanólicos hidrodestilados (azul) durante todo o cromatograma, inclusive dos compostos que eluem entre os tempos de retenção entre 30 e 60 minutos, que não estão presentes nos extratos aquosos.

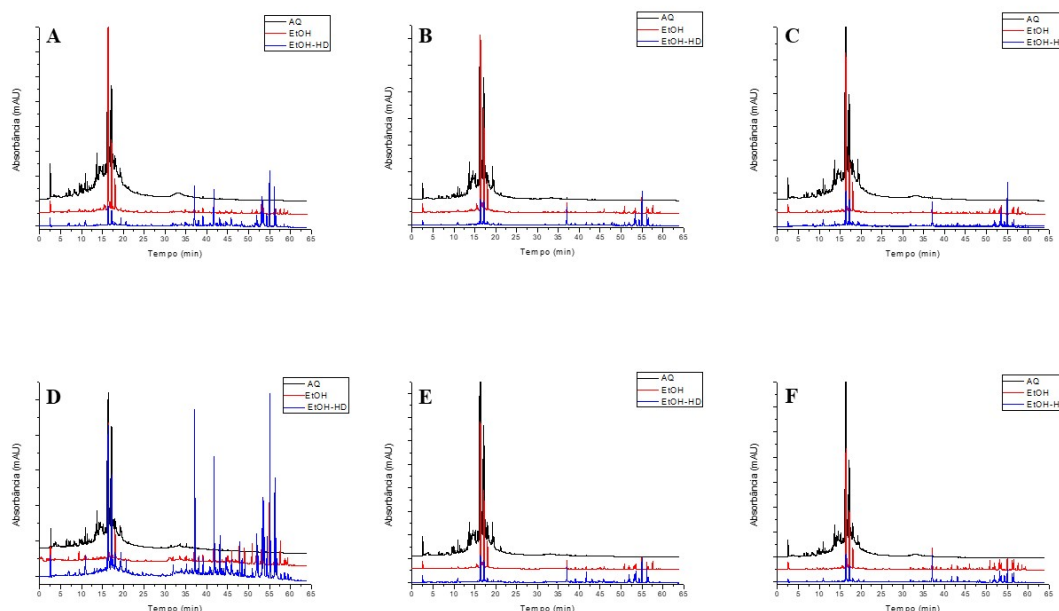


Figura 2. Cromatogramas correspondentes à plotagem dos extratos aquosos (preto), etanólicos (vermelho) e etanólicos hidrodestilado (azul) das populações de Japarutuba (A), Pirambu (B), São Cristóvão (C), Itaporanga d'Ajuda (D), Moita Bonita (E) e Malhada dos Bois (F) de *E. fruticosa*.

Entre os padrões comerciais testados (ácido benzoico, ácido cafeico, catequina, ácido cinâmico, ácido clorogênico, ácido *o*-cumárico, ácido *p*-cumárico, ácido elágico, ácido trans-ferúlico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido pirogálico, ácido protocatecuico, quercetina, quercitrina, ácido quínico e ácido vanílico), apenas a quercitrina foi identificada através da comparação do seu tempo de retenção (18,21 min) com o tempo de retenção de uma das bandas presentes no extrato etanólico, por coinjeção do padrão no extrato (Figura 3) e através da comparação entre seus respectivos espectros no Ultravioleta (Figura 4).

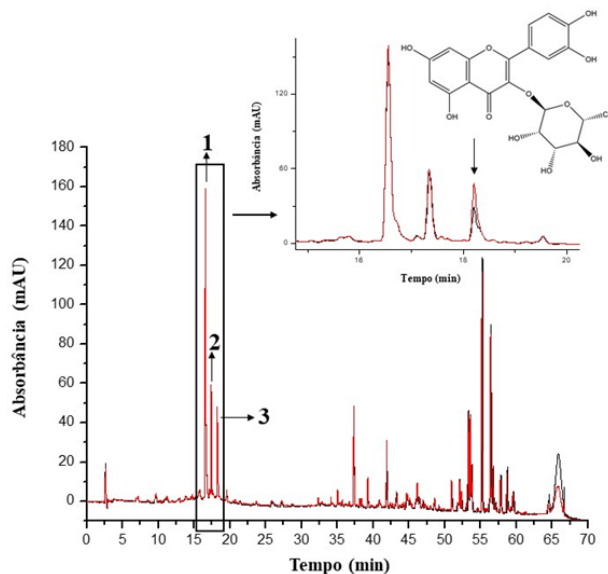


Figura 3. Cromatogramas correspondentes à sobreposição entre o cromatograma do extrato etanólico de *E. fruticosa* (preto) e a coinjeção do quercitrina (vermelho) (Pico 3).

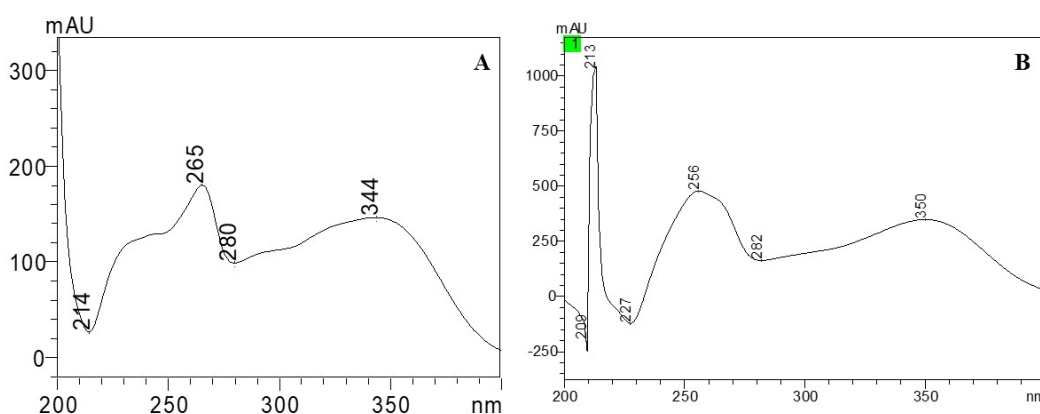


Figura 4. Espectros UV-s do pico 3 (A) do extrato etanólico de *E. fruticosa* e do padrão quercitrina (B).

5.3.2. Atividade antioxidante

A atividade antioxidante *in vitro*, testada por diferentes ensaios, variou significativamente entre os extratos aquosos, etanólicos e etanólicos hidrodestilados de *E. fruticosa* (Tabela 1). Os extratos aquosos apresentaram maior atividade antioxidante em todos os ensaios (DPPH, ABTS, β -caroteno e FRAP) em relação aos demais extratos. A atividade sequestrante do radical DPPH variou 84,89% a 75,62% nos extratos aquosos, 25,42% a 11,94% nos extratos etanólicos e 17,63% a 10,46% nos extratos etanólicos hidrodestilados entre as populações de *E. fruticosa*. A maior capacidade de eliminar o cátion ABTS⁺ entre as populações do extrato aquoso foi observada em Pirambu (85,21%) e Moita Bonita (81,87%) (Tabela 1).

A população de São Cristóvão do extrato aquoso exibiu maior atividade no ensaio de proteção da oxidação com o β -caroteno com 53,42% de inibição. No mesmo ensaio, a população de Moita Bonita não diferiu entre os extratos aquosos, etanólico e etanólico hidrodestilado com 50,16%, 50,16% e 54,80% de inibição, respectivamente. O poder redutor do íon ferro (FRAP) foi maior para a amostra de Pirambu do extrato aquoso com valor de 784,06 $\mu\text{M.mL}^{-1}$ (Tabela 1).

Tabela 1. Capacidade antioxidante dos extratos aquosos, etanólicos e etanólicos hidrodestilados (EtOH HD) *in vitro* de *E. fruticosa* segundo os métodos de Captura dos Radicais (DPPH e ABTS⁺), β -caroteno/ácido linoleico e redução do ferro (FRAP).

DPPH (% inibição)						
Extratos	Japarutuba	Pirambu	São Cristóvão	Itaporanga d'Ajuda	Moita Bonita	Malhada dos Bois
Aquoso	75,62 $\pm$ 2,10 ^{cA}	83,39 $\pm$ 1,77 ^{baA}	84,89 $\pm$ 0,88 ^{aA}	81,81 $\pm$ 0,86 ^{ba}	83,85 $\pm$ 0,97 ^{baA}	84,77 $\pm$ 0,57 ^{aA}
Etanólico	18,99 $\pm$ 3,23 ^{baB}	18,15 $\pm$ 3,81 ^{baB}	12,76 $\pm$ 1,19 ^{bb}	11,94 $\pm$ 3,38 ^{bb}	25,42 $\pm$ 3,30 ^{ab}	20,88 $\pm$ 1,87 ^{baB}
EtOH HD	10,46 $\pm$ 0,77 ^{bc}	12,36 $\pm$ 1,47 ^{baB}	11,45 $\pm$ 1,79 ^{bb}	11,77 $\pm$ 0,30 ^{bb}	17,63 $\pm$ 2,84 ^{ab}	15,44 $\pm$ 2,20 ^{baC}
ABTS (% inibição)						
Aquoso	64,04 $\pm$ 1,99 ^{ba}	85,21 $\pm$ 0,44 ^{aA}	68,84 $\pm$ 5,79 ^{ba}	70,29 $\pm$ 0,46 ^{ba}	81,87 $\pm$ 2,60 ^{aA}	70,97 $\pm$ 1,58 ^{ba}
Etanólico	11,53 $\pm$ 1,39 ^{bb}	12,80 $\pm$ 1,20 ^{bb}	10,35 $\pm$ 0,99 ^{cbB}	7,86 $\pm$ 0,74 ^{cc}	17,50 $\pm$ 1,72 ^{ab}	13,88 $\pm$ 2,03 ^{bb}
EtOH HD	6,94 $\pm$ 0,74 ^{cb}	10,81 $\pm$ 0,68 ^{bc}	7,78 $\pm$ 0,69 ^{cb}	10,50 $\pm$ 0,12 ^{bb}	12,07 $\pm$ 0,81 ^{baC}	13,78 $\pm$ 0,16 ^{ab}
β -caroteno (% inibição)						
Aquoso	44,43 $\pm$ 2,33 ^{cbA}	37,11 $\pm$ 5,74 ^{ca}	53,42 $\pm$ 1,13 ^{aA}	52,21 $\pm$ 0,77 ^{baA}	50,16 $\pm$ 3,48 ^{baA}	51,80 $\pm$ 2,40 ^{baA}
Etanólico	14,34 $\pm$ 2,22 ^{dB}	23,73 $\pm$ 0,88 ^{cb}	28,56 $\pm$ 0,90 ^{cc}	27,01 $\pm$ 2,25 ^{cc}	50,16 $\pm$ 3,00 ^{aA}	40,80 $\pm$ 4,48 ^{bb}
EtOH HD	41,60 $\pm$ 8,81 ^{ba}	43,27 $\pm$ 2,14 ^{ba}	42,98 $\pm$ 3,03 ^{bb}	45,80 $\pm$ 2,60 ^{baB}	54,80 $\pm$ 3,13 ^{aA}	28,67 $\pm$ 0,44 ^{cc}
FRAP ($\mu\text{M.mL}^{-1}$)						
Aquoso	535,91 $\pm$ 2,80 ^{EA}	784,06 $\pm$ 12,95 ^{aA}	644,61 $\pm$ 8,22 ^{dA}	589,06 $\pm$ 12,29 ^{ca}	742,11 $\pm$ 5,02 ^{ba}	691,56 $\pm$ 3,76 ^{ca}
Etanólico	236,56 $\pm$ 1,27 ^{dB}	290,17 $\pm$ 4,33 ^{bb}	287,11 $\pm$ 7,47 ^{bb}	259,06 $\pm$ 2,93 ^{cb}	323,31 $\pm$ 5,28 ^{ab}	291,00 $\pm$ 4,64 ^{bb}
EtOH HD	243,31 $\pm$ 5,21 ^{cb}	268,22 $\pm$ 5,55 ^{bb}	258,22 $\pm$ 10,35 ^{cbB}	243,50 $\pm$ 5,00 ^{cb}	318,31 $\pm$ 4,34 ^{ab}	334,61 $\pm$ 0,96 ^{ab}

Valores médios $\pm$ desvio padrão de pelo menos três experimentos independentes. Médias seguidas pelas mesmas letras minúsculas, na linha, e maiúsculas entre os extratos, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$).

5.3.3. Atividade citotóxica

Os potenciais citotóxicos dos extratos de *E. fruticosa* foram avaliados pelo ensaio SRB em linhas cancerosas de B16F10, A549 e C6. Os resultados (Figura 5) do ensaio mostraram que os extratos aquosos, etanólicos e etanólicos hidrodestilados inibem o crescimento celular nas linhagens testadas. Na Figura 5A, os extratos aquosos das populações de Pirambu (68,50%), Itaporanga d'Ajuda (65,77%) e Moita Bonita (69,48%) mostraram maior citotoxicidade que as demais em B16F10.

As populações de Japarutuba, São Cristóvão e Itaporanga d'Ajuda do extrato etanólico (Figura 5B) apresentaram as maiores atividades inibitórias com 90,63%, 90,53% e 88,47% para a linhagem C6. O extrato etanólico hidrodestilado (Figura 5C) da população de Japarutuba apresentou alta inibição de crescimento em A549 (87,17%) e C6 (72,83%), não diferindo da doxorrubicina (controle positivo) com 87,58% e 87,14% de grau de inibição, respectivamente.

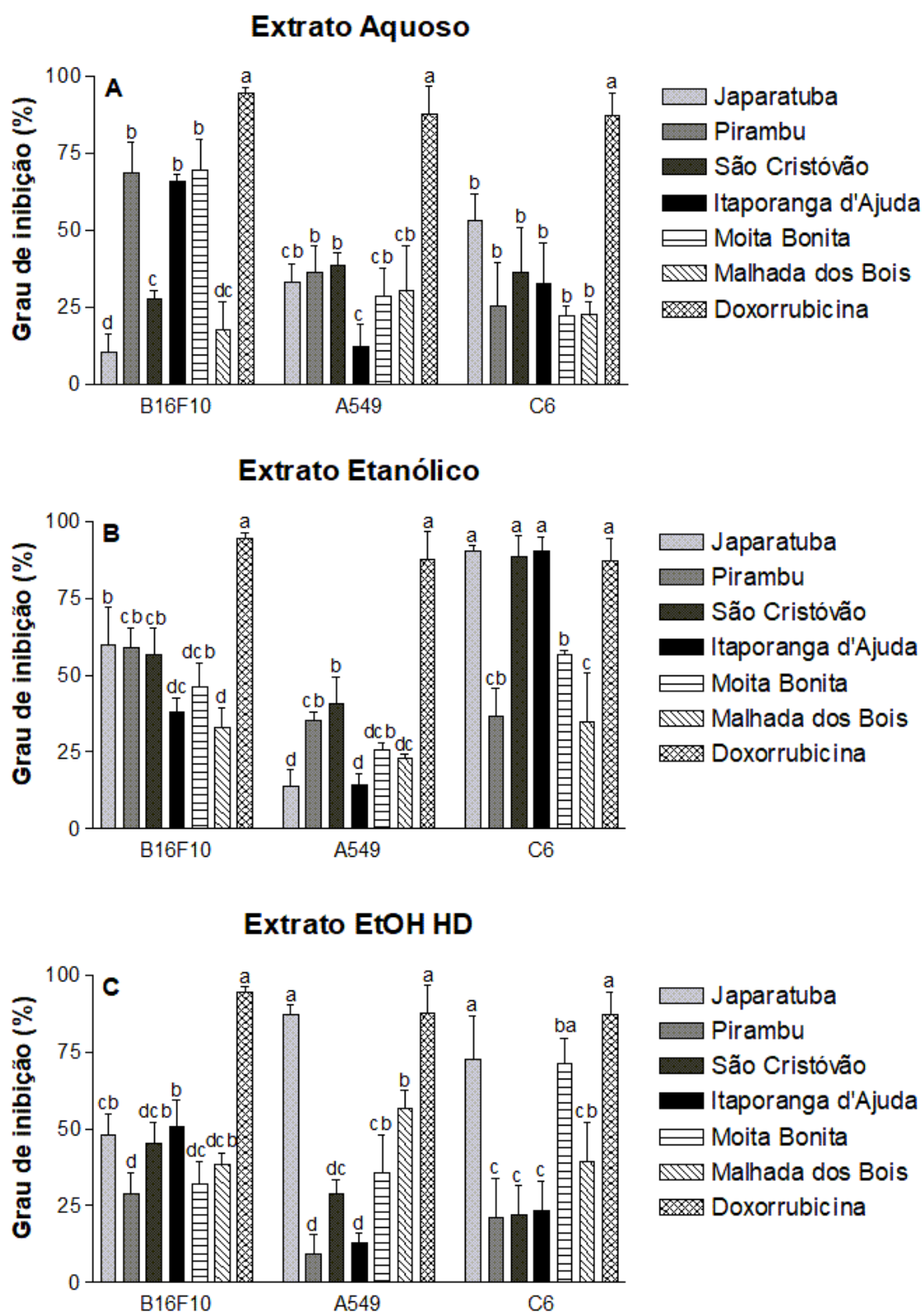


Figura 5. Grau de inibição do crescimento em B16F10, A549 e C6 após o tratamento com extratos aquosos (A), etanólicos (B) e etanólicos hidrodestilados (C) de populações de *E. fruticosa*. Valores médios $\pm$ desvio padrão de pelo menos três experimentos independentes. Médias seguidas pela mesma letra nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$). A doxorubicina 10 μ M foi usada como controle positivo.

5.4. Discussão

A triagem das classes indicou a presença de flavonoides e ácidos fenólicos (polifenóis) nos extratos das populações de *E. fruticosa*. Os polifenóis são uma das principais classes de compostos de ocorrência natural que contém pelo menos um grupo fenólico em sua estrutura, os quais estão presentes nas plantas, incluindo vegetais, frutas, cereais e leguminosas. Esses compostos secundários são biossintetizados através das vias do ácido chiquímico e fenilpropanoide, e acredita-se que sejam participativos na adaptação das plantas em situação de estresse devido a mudanças ambientais, como a radiação ultravioleta e são eficazes ainda contra agressões patogênicas (Mutha et al., 2021).

Até o momento, não há relatos sobre a composição fitoquímica de extratos de *E. fruticosa* determinada por CLAE. Com essa análise fitoquímica foi possível identificar a quercitrina (flavonoide), reportada pela primeira vez para a espécie. De acordo com a literatura, já são descritos mais de 8.000 flavonoides diferentes. Eles compreendem um grupo de compostos polifenólicos de baixo peso molecular, que se destacam por um crescente interesse científico devido ao grande número evidências dos benefícios que proporcionam à saúde (Juca et al., 2018; Teodor et al., 2020). Entre os flavonoides, a quercetina é o mais comum na natureza e existe principalmente em formas glicosiladas, como a quercitrina (quercetina-3-O-rhamnosídeo) (Oh et al., 2021), que é conhecida por exibir efeitos biológicos, como atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumoral (Cincin et al., 2014; Dicastillo et al., 2017; Tang et al., 2019; Hur et al., 2020).

O tipo de solvente tem impacto significativo nas capacidades antioxidantes dos extratos de folhas de *E. fruticosa*. Os extratos aquosos apresentaram maior atividade antioxidante em relação aos demais extratos. A diferença na capacidade antioxidante entre os extratos pode ser explicada pela existência de compostos polifenólicos com diferentes características químicas e polaridades que podem ser solubilizados principalmente em solventes específicos. A atividade antioxidante dos extratos vegetais contendo componentes polifenólicos, como os flavonoides, é atribuída à sua capacidade de serem doadores de átomos de hidrogênio ou elétrons e de capturar os radicais livres, podendo variar dependendo da amostra, tipo de extração e do tipo do solvente (Mzid et al., 2017; Yakoub et al., 2018). Resultados semelhantes foram encontrados por Duletić-Laušević et al. (2018) avaliando a capacidade antioxidante de extratos aquosos e etanólicos de *Origanum majorana* L. (Lamiaceae), onde os extratos aquosos foram melhores em todos os métodos (DPPH, ABTS⁺, β -caroteno e FRAP) avaliados.

Estudos epidemiológicos revelaram uma relação inversa entre a ingestão de alimentos ricos em polifenóis e a ameaça de doenças crônicas humanas. O consumo de dieta rica em polifenóis protege o ácido desoxirribonucleico (DNA) do dano oxidativo e funciona como antioxidante. Os polifenóis não apenas protegem a célula e os componentes celulares do dano oxidativo, mas também reduzem o risco de estresse oxidativo ligado a diferentes doenças degenerativas (Mutha et al., 2021). Os compostos fenólicos, como os flavonoides, são bem conhecidos por seus benefícios para a saúde humana, curando e prevenindo muitas doenças e suas aplicações potenciais em aspectos farmacêuticos e médicos, especialmente para promoção da saúde, por exemplo, efeito antibacteriano, efeito antitumoral, efeitos cardioprotetores, promoção do sistema imunológico e efeitos anti-inflamatórios, já foram identificadas (Tungmunthum et al., 2018).

Muitos pesquisadores visam às plantas medicinais como ricas fontes de novas drogas antitumorais. A esse respeito, a identificação de compostos que são derivados de fonte vegetal, tem fornecido pistas importantes para a descoberta de novos fármacos (Najjaa et al., 2017). As terapias convencionais para o tratamento do câncer possuem vários efeitos colaterais como neurológicos, cardíacos, renais e pulmonares, que afetam seriamente a saúde da pessoa. Portanto, há uma necessidade urgente de encontrar novas moléculas eficazes para o tratamento desta doença (Roy e Bhavadvaja, 2017). Esse é o primeiro relato sobre a atividade citotóxica de extratos aquosos e etanólicos de *E. fruticosa*, e os mesmos apresentaram efeitos inibitórios frente às linhagens B16F10, A549 e C6. Os medicamentos à base de plantas se tornaram uma

fonte facilmente disponível de compostos para o tratamento do câncer (Khan et al., 2020). Efeitos citotóxicos em linhagens tumorais de câncer de color, pulmão e pâncreas foram identificados no extrato etanólico da folha de diversas plantas medicinais, como *Caralluma fimbriata* (Demir et al., 2017), *Origanum vulgare* (Coccimiglio et al., 2016), *Convolvulus arvensis* (Saleem et al., 2014), e aquosos, como *Deverra tortuosa* (Selin et al., 2020) e *Moringa Oleifera* (Berkovich et al., 2013).

Vários compostos derivados de plantas demonstraram propriedades para inibir a atividade das células tumorais, bloqueando sua proliferação e induzindo a morte celular por apoptose (Murthy et al., 2012; Greenwell e Rahman, 2015; Sharifi-Rad et al., 2017). Os efeitos antiproliferativos e apoptóticos da quercitrina foram identificados em células do câncer de pulmão (Cincin et al., 2014). A classe dos flavonoides é bem descrita como importantes agentes antitumorais. De acordo com a literatura, esses compostos podem atuar como quimioprotetores, uma vez que seus diferentes componentes estruturais parecem apresentar potenciais efeitos por meio da modulação das atividades da enzima sequestrante de ERO's, induzindo apoptose e autofagia e suprimindo a proliferação e invasão de células tumorais (Kopustinskiene et al., 2020).

O uso de produtos antitumorais a partir de fontes vegetais é uma ferramenta útil contra as células tumorais devido aos seus poucos ou nenhum efeito colateral. A exploração desses agentes precisa ser gerenciada para atender às demandas e ser sustentável (Greenwell e Rahman, 2015).

5.5. Conclusão

O extrato aquoso e etanólicos das folhas de *E. fruticosa* pode ser uma origem promissora de constituintes funcionais com atividades antioxidantes e antitumorais (nas linhas celulares B16F10, A549 e C6) *in vitro*. O isolamento dos fitoquímicos bioativos dos extratos e estudos mais detalhados de seus efeitos biológicos são recomendados em estudos posteriores.

5.6. Referências Bibliográficas

ALAMGIR, A.N.M. **Therapeutic use of medicinal plants and their extracts: volume 1**. Springer International Publishing AG., 2017.

ALFADDA, A.A.; SALLAM, R.M. Reactive oxygen species in health and disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, v. 2012, 2012.

AL-SNAFI, A.E. Therapeutic properties of medicinal plants: a review of plants with antioxidant activity (part 1). *International Journal of Pharmacology and Toxicology*, v. 6, n. 3, p. 159-182. 2015.

BAHARVAND-AHMADI, B.; BAHMANI, M.; TAJEDDINI, P.; NAGHDI, N.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. An ethno-medicinal study of medicinal plants used for the treatment of diabetes. *Journal of Nephropathology*, v. 5, n. 1, p. 44-50, 2016.

BENABDERRAHIM, M.A.; YAHIA, Y.; BETTAIEB, I.; ELFALLEH, W.; NAGAZ, K. Antioxidant activity and phenolic profile of a collection of medicinal plants from Tunisian arid and Saharan regions. *Industrial Crops and Products*, v. 138, p. 111427, 2019.

BERKOVICH, L.; EARON, G.; RON, I.; RIMMON, A.; VEXLER, A.; LEV-ARI, S. *Moringa Oleifera* aqueous leaf extract down-regulates nuclear factor-kappaB and increases cytotoxic effect of chemotherapy in pancreatic cancer cells. *BMC complementary and alternative medicine*, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2013.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVILIER, M.E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie**, v. 28, p. 25-30, 1995.

CAMPOS, M.G.; MARKHAM, K.R. **Structure information from HPLC and on-line measured absorption spectra-flavone, flavonols and phenolic acids**. Imprensa da Universidade de Coimbra/Coimbra University Press, Coimbra, 2007.

CAPPADONE, C.; MANDRONE, M.; CHIOCCIO, I.; SANNA, C.; MALUCELLI, E.; BASSI, V.; PICONE, G.; POLI, F. Antitumor potential and phytochemical profile of plants from sardinia (Italy), a hotspot for biodiversity in the mediterranean basin. **Plants**, v. 9, n. 1, p. 26, 2020.

CHANDA, S. Importance of pharmacognostic study of medicinal plants: An overview. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 2, n. 5, p. 69-73, 2014.

CHOJNACKA, K.; SOSNOWSKA, D.; POLKA, D.; OWCZAREK, K.; GORLACH-LIRA, K.; OLIVEIRA DE VERASA, B.; LEWANDOWSKA, U. Comparison of phenolic compounds, antioxidant and cytotoxic activity of extracts prepared from Japanese quince (*Chaenomeles japonica* L.) leaves. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 71, n. 2, 2020.

CINCIN, Z.B.; UNLU, M.; KIRAN, B.; BIRELLER, E.S.; BARAN, Y.; CAKMAKOGLU, B. Molecular mechanisms of quercitrin-induced apoptosis in non-small cell lung cancer. **Archives of Medical Research**, v. 45, n. 6, p. 445-454, 2014.

COCAN, I.; ALEXA, E.; DANCIU, C.; RADULOV, I.; GALUSCAN, A.; OBISTIOIU, D.; MORVAY, A.A.; SUMALAN, R.M.; POIANA, M.A.; POP, G.; DEHELEAN, C.A. Phytochemical screening and biological activity of Lamiaceae family plant extracts. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 15, n. 2, p. 1863-1870, 2018.

COCCIMIGLIO, J.; ALIPOUR, M.; JIANG, Z.H.; GOTTARDO, C.; SUNTRES, Z. Antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activities of the ethanolic *Origanum vulgare* extract and its major constituents. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

DEMIR, S.; TURAN, İ.; DEMIR, F.; AYAZOGLU DEMIR, E.; ALIYAZICIOGLU, Y. Cytotoxic effect of *Laurocerasus officinalis* extract on human cancer cell lines. **Pharmacognosy Journal**, v. 9, n. 2, p. 204-207, 2017.

DICASTILLO, C.L.; BUSTOS, F.; VALENZUELA, X.; LÓPEZ-CARBALLO, G.; VILARIÑO, J.M.; GALOTTO, M.J. Chilean berry *Ugni molinae* Turcz. fruit and leaves extracts with interesting antioxidant, antimicrobial and tyrosinase inhibitory properties. **Food Research International**, v. 102, p. 119-128, 2017.

DULETIĆ-LAUŠEVIĆ, S.; ARADSKI, A.A.; KOLAREVIĆ, S.; VUKOVIĆ-GAČIĆ, B.; OALDE, M.; ŽIVKOVIĆ, J.; ŽIVKOVIĆ, J.; ŠAVIKIN, K.; MARIN, P.D. Antineurodegenerative, antioxidant and antibacterial activities and phenolic components of *Origanum majorana* L. (Lamiaceae) extracts. **The Journal Applied Botany and Food Quality**, v. 91, p. 126-134, 2018.

FERREIRA, D.F. Sisvar: a computer statistical analysis system. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 35, n. 6, p. 1039-1042, 2011.

JUCA, M.M.; CYSNE FILHO, F.M.S.; DE ALMEIDA, J.C.; MESQUITA, D.D.S.; BARRIGA, J.R.M.; DIAS, K.C.F.; BARBOSA, T.M.; VASCONCELOS, L.C.; LEAL, L.K.A.M.; RIBEIRO, J.E.; VASCONCELOS, S.M.M. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. **Natural Product Research**, v. 34, n. 5, p. 692-705, 2018.

GREENWELL, M.; RAHMAN, P.K.S.M. Medicinal plants: their use in anticancer treatment. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 10, p. 4103, 2015.

HAJIMEHDIPOOR, H.; GOHARI, A.R.; AJANI, Y.; SAEIDNIA, S. Comparative study of the total phenol content and antioxidant activity of some medicinal herbal extracts. **Research Journal of Pharmacognosy**, v. 1, n. 3, p. 21-25, 2014.

HARLEY, R.M. *Eplingiella brightoniae*, a new species of Hyptidinae (Lamiaceae: Ocimeae) from Northern Bahia, Brazil. **Kew Bulletin**, v. 69, n. 4, p. 1-5, 2014.

HARLEY, R.M.; PASTORE, J. A generic revision and new combinations in the Hyptidinae (Lamiaceae), based on molecular and morphological evidence. **Phytotaxa**, v. 55, p. 1-55, 2012.

HUR, H.J.; JEONG, Y.H.; LEE, S.H.; SUNG, M.J. Quercitrin ameliorates hyperlipidemia and hepatic steatosis in ovariectomized mice. **Life**, v. 10, n. 10, p. 243, 2020.

KABERA, J.N.; SEMANA, E.; MUSSA, A.R.; HE, X. Plant secondary metabolites: biosynthesis, classification, function and pharmacological properties. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 2, p. 377-392, 2014.

KASINSKI, A.L.; KELNAR, K.; STAHLHUT, C.; ORELLANA, E.; ZHAO, J.; SHIMER, E.; DYSART, S.; CHEN, X.; BADER, A.G.; SLACK, F.J. A combinatorial microRNA therapeutics approach to suppressing non-small cell lung cancer. **Oncogene**, v. 34, n. 27, p. 3547-3555, 2015.

KAUSHIK, A.K.; RALPH, J.D. Applications of metabolomics to study cancer metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1870, n. 1, p. 2-14, 2018.

KHAN, T.; ALI, M.; KHAN, A.; NISAR, P.; JAN, S.A.; AFRIDI, S.; SHINWARI, Z.K. Anticancer plants: A review of the active phytochemicals, applications in animal models, and regulatory aspects. **Biomolecules**, v. 10, n. 1, p. 47, 2020.

KAUSHIK, N.K.; KAUSHIK, N.; ADHIKARI, M.; LEE, S.J.; CHOI, E.H. Immuno-modulatory effect of bio-plasma against cancer and other dreadful disease. **Clinical Plasma Medicine**, v. 9, p. 1-15, 2018.

KOPUSTINSKIENE, D.M.; JAKSTAS, V.; SAVICKAS, A.; BERNATONIENE, J. Flavonoids as anticancer agents. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 457, 2020.

MILLER, H.E. A simplified method for the evaluation of antioxidants. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 48, n. 2, p. 91, 1971.

MURTHY, K.N.C.; JAYAPRAKASHA, G.K.; PATIL, B.S. D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells. **Life Sciences**, v. 91, n. 11-12, p. 429-439, 2012.

MUTHA, R.E.; TATIYA, A.U.; SURANA, S.J. Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: an overview. **Future journal of pharmaceutical sciences**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2021.

MZID, M.; BEN KHEDIR, S.; BEN SALEM, M.; REGAIEG, W.; REBAI, T. Antioxidant and antimicrobial activities of ethanol and aqueous extracts from *Urtica urens*. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 775-781, 2017.

NAJJAA, H.; BEN, A.A.; MÁTHÉ, A.; NEFFATI, M. Aromatic and Medicinal plants of Tunisian Arid and desertic zone used in Traditional Medicine for Drug Discovery and biotechnological applications. **Medicinal and Aromatic Plants of the World - Africa**, v. 3, p. 157-230, 2017.

NURGALI, K.; JAGOE, R.T.; ABALO, R. Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae?. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 245, 2018.

OH, T.W.; DO, H.J.; JEON, J.H.; KIM, K. Quercitrin inhibits platelet activation in arterial thrombosis. **Phytomedicine**, v. 80, p. 153363, 2021.

OLIVEIRA MELO, A.J.; HEIMARTH, L.; DOS SANTOS CARVALHO, A.M.; QUINTANS, J.D.S.S.; SERAFINI, M.R.; DE SOUZA ARAÚJO, A.A.; ALVES, P.B.; RIBEIRO, A.M.; SHANMUGAM, S.; QUINTANS-JÚNIOR, L.J.; DUARTE, M.C. *Eplingiella fruticosa* (Lamiaceae) essential oil complexed with β -cyclodextrin improves its anti-hyperalgesic effect in a chronic widespread non-inflammatory muscle pain animal model. **Food and Chemical Toxicology**, v. 135, p. 110940, 2020.

ORELLANA, E.; KASINSKI, A. Sulforhodamine B (SRB) assay in cell culture to investigate cell proliferation. **Bio-protocol**, v. 6, n. 21, 2016.

RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; YANG, M.; RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, p. 1231-1237, 1999.

ROY, A.; BHARADVAJA, N. Medicinal plants in the management of cancer: a review. **International Journal of Complementary and Alternative Medicine**, v. 9, n. 2, p. 00291, 2017.

ROY, A.; AHUJA, S.; BHARADVAJA, N. A review on medicinal plants against cancer. **Journal of Plant Sciences and Agricultural Research**, v. 2, n. 1, p. 008, 2017.

SALEEM, M.; QADIR, M.I.; AHMAD, B.; SALEEM, U.; NASEER, F.; SCHINI-KERTH, V.; AHMAD, M.; HUSSAIN, K. Cytotoxic effect of ethanol extract of *Convolvulus arvensis* L (Convolvulaceae) on lymphoblastic leukemia Jurkat cells. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 5, p. 705-709, 2014.

SELIM, Y.A.; AZB, M.A.; RAGAB, I.; HM ABD EL-AZIM, M. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using aqueous extract of *Deverra tortuosa* and their cytotoxic activities. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

SHARIFI-RAD, J.; SUREDA, S.; TENORE, G.C.; DAGLIA, M.; SHARIFI-RAD, M.; VALUSSI, M.; TUNDIS, R.; SHARIFI-RAD, M.; LOIZZO, M.R.; ADEMILUYI, A.O.; SHARIFI-RAD, R.; AYATOLLAHI, S.A.; SHARIFI-RAD, R. Biological activities of essential oils: From plant chemoeology to traditional healing systems. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 70, 2017.

SILVA, D.C.; DINIZ, L.E.C.; BLANK, A.F.; NIZIO, D.A.C.; PINTO, J.A.O.; PEREIRA, K.L.G.; ARRIGONI-BLANK, M.F. Assessment of genetic diversity of a native population of *Eplingiella fruticosa*: a plant with therapeutic potential. **Genetics and Molecular Research**, v. 16, p. 1-10, 2017.

SILVA, D.C.; BLANK, A.F.; NIZIO, D.A.C.; SAMPAIO, T.S.; NOGUEIRA, P.C.L.; ARRIGONI-BLANK, M.F. Chemical diversity of essential oils from native populations of *Eplingiella fruticosa*. **Crop Breeding and Applied Biotechnology**, v. 18, p. 205-214, 2018.

SINGHAL, M.; PAUL, A.; SINGH, H.P. Synthesis and reducing power assay of methyl semicarbazone derivates. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 18, n. 2, p. 121-127, 2014.

SYTAR, O.; HEMMERICH, I.; ZIVCAK, M.; RAUH, C.; BRESTIC, M. Comparative analysis of bioactive phenolic compounds composition from 26 medicinal plants. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 25, n. 4, p. 631-641, 2018.

TANG, J.; DIAO, P.; SHU, X.; LI, L.; XIONG, L. Quercetin and quercitrin attenuates the inflammatory response and oxidative stress in LPS-induced RAW264. 7 cells: *in vitro* assessment and a theoretical model. **BioMed Research International**, v. 2019, 2019.

TEODOR, E.D.; UNGUREANU, O.; GATEA, F.; RADU, G.L. The potential of flavonoids and tannins from medicinal plants as anticancer agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 18, p. 2216-2227, 2020.

TUNGMUNNITHUM, D.; THONGBOONYOU, A.; PHOLBOON, A.; YANGSABAI, A. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview. **Medicines**, v. 5, n. 3, p. 93, 2018.

YASHIN, A.; YASHIN, Y.; XIA, X.; NEMZER, B. Antioxidant activity of spices and their impact on human health: A review. **Antioxidants**, v. 6, n. 3, p. 70, 2017.

YAKOUB, A.R.B.; ABDEHEDI, O.; JRIDI, M.; ELFALLEH, W.; NASRI, M.; FERCHICHI, A. Flavonoids, phenols, antioxidant, and antimicrobial activities in various extracts from Tossa jute leave (*Corchorus olitorus* L.). **Industrial Crops and Products**, v. 118, p. 206-213, 2018.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da pouca variação na composição dos óleos essenciais entre as populações de *E. fruticosa*, as plantas das populações de Japarutuba e Malhada dos Bois apresentaram citotoxicidade moderada para linhas celulares de A549 e B16F10, sendo necessário identificar se há efeito sinérgico ou isolado entre os principais compostos para essa atividade.

A técnica de CLAE indicou a presença do flavonoide quercitrina nos extratos etanólicos de *E. fruticosa*, porém outras análises cromatográficas são necessárias para isolar e identificar os compostos presente nos extratos etanólicos e aquosos.

Os resultados obtidos mostraram que os extratos aquosos de *E. fruticosa* apresentaram potencial atividade antioxidante, podendo ser considerados como promissoras fontes de antioxidantes. Portanto, fazem-se necessárias investigações aprofundadas que visem identificar qual ou quais compostos são responsáveis por esta bioatividade.

Haja vista que este é o primeiro estudo relacionado à atividade antitumoral de extratos etanólicos e aquosos de *E. fruticosa*, o presente estudo contribuiu para o conhecimento referente ao comportamento do efeito citotóxico nas linhagens avaliadas (A549, B16F19 e C6). Embora os extratos tenham apresentado resultados promissores na redução da viabilidade celular, é necessário avaliar quais alterações são geradas nas células tumorais e os mecanismos de ação dos extratos e seus compostos *in vitro*, assim como uma posterior análise em modelos tumorais *in vivo*.

Vale salientar que as dificuldades impostas pelo isolamento social diante da pandemia do Coronavírus comprometeram o andamento da pesquisa devido, principalmente, à falta de acesso aos laboratórios, a qual levou a não execução de análises anteriormente planejadas do projeto tese. Contudo, os resultados dessa pesquisa mostraram-se promissores para utilização da *E. fruticosa* em diversos estudos, contribuindo para melhorar o conhecimento científico da espécie e seus potenciais usos medicinais.

ANEXOS

Research, Society and Development, v. 10, n. 16, e341101623723, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23723>

Essential oils of *Eplingiella fruticosa* populations: chemical, antioxidant, and cytotoxic analyses

Óleos essenciais de populações de *Eplingiella fruticosa*: análise química e atividades antioxidante e citotóxica

Aceites esenciales de poblaciones de *Eplingiella fruticosa*: análisis químico y actividades antioxidantes y citotóxicas

Received: 11/22/2021 | Reviewed: 12/01/2021 | Accept: 12/03/2021 | Published: 12/13/2021

Jéssika Andreza Oliveira Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2496-5109>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: jessika-andreza@hotmail.com

Anne Karoline de Souza Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8145-0684>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: karol_olyveira@outlook.com

Edmilson Willian Propheta dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9291-9564>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: willianpropheta@gmail.com

Ana Mara de Oliveira e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0831-8833>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: anamaraufs@gmail.com

Arie Fitzgerald Blank

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-2239>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: arie.blank@gmail.com

Cristiane Bani Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-6285>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: crisbani@gmail.com

Paulo Cesar Lima Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0832-1047>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: pcnogueira@uol.com.br

Maria de Fátima Arrigoni-Blank

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4907-505X>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: fatima.blank@gmail.com

Abstract

This study investigates the variations in the chemical profiles and biological activities (antioxidant and cytotoxic) of *Eplingiella fruticosa* from the state of Sergipe, an endemic species from the Northeast region of Brazil. The essential oils were extracted from six populations by hydrodistillation and analyzed by GC/MS-FID. Cluster analysis was performed with the data of the constituents of the essential oils, and then a dissimilarity matrix, based on Euclidean distances, and a dendrogram, through the Ward clustering method, were constructed. The antioxidant activity of the essential oils was tested by different assays (DPPH, ABTS, β -carotene, and FRAP), and cytotoxic activity was tested by the SRB assay. The compounds found in greater amounts were α -pinene, β -pinene, 1,8-cineole, camphor, borneol, δ -elemene, α -cubebene, α -ylangene, (E)-caryophyllene, germacrene D, bicyclogermacrene, trans-calamenene, spathulenol, caryophyllene oxide, and viridiflorol. These compounds defined the formation of two groups. The first group was composed of the populations of São Cristóvão, Itaporanga, Japaratuba, and Malhada dos Bois municipalities and was characterized by the presence of the monoterpene camphor (8.39-11.27%) as the compound of greatest concentration in relation to the other municipal areas. The second group was composed of the populations of Moita Bonita and Pirambu municipalities and was characterized by the major presence of the sesquiterpene bicyclogermacrene (7.45% and 10.98%). The plants exhibited weak effects in terms of antioxidant activity; however, the essential oil showed significant toxicity for the lines A549 (51.00% cell viability) in the population of Japaratuba,