

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO QUIMIOTIPO II DA *LIPPIA ALBA* (MILL.) N. E. BROWN - CITRAL-LIMONENO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THERAPEUTIC POTENTIAL OF CHEMIOTYPE II OF LIPPIA ALBA (MILL.) N. E. BROWN - CITRAL-LIMONENE: AN INTEGRATIVE REVIEW

POTENCIAL TERAPÊUTICO DEL QUIMIOTIPO II DE LA LIPPIA ALBA (MILL.) N.E. BROWN – CITRAL-LIMONENO: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Laisa Graziely Araújo Magalhães¹
Gabriel Maia Menezes²
Júlia de Aguiar Costa³
Juliana Araújo de Vasconcelos⁴
Kellen Miranda Sá⁵
Mary Anne Medeiros Bandeira⁶

Resumo

A Fitoterapia é uma Prática Integrativa e Complementar que abrange o uso terapêutico de plantas medicinais, derivados vegetais e fitoterápicos e, devido à importância das plantas medicinais no contexto da Atenção Primária à Saúde, foi criada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesses no Sistema Único de Saúde (ReniSUS), composta por 71 espécies, dentre elas a *Lippia alba*. A erva-cidreira é amplamente utilizada no Brasil por suas propriedades calmantes, analgésicas e sedativas. O quimiotipo II (cital e limoneno) é empregado em diferentes usos terapêuticos, como ação sedativa e ansiolítica. Assim, o presente estudo propõe investigar o potencial terapêutico do quimiotipo II da *L. alba*. Para esta revisão de literatura, utilizou-se a expressão de busca: ("*Lippia alba*" OR "Carmelite cider") AND *Pharmacology*, nas bases de dados: BVS, PubMed, *Web of Science e ScienceDirect*. Foram incluídos artigos entre o período de 2013 a 2023 em português e inglês e que respondessem à pergunta norteadora. Foram selecionados 7 artigos que investigaram as ações da *L. alba* quanto suas ações terapêuticas. Dois estudos analisaram o efeito vasorelaxante do Óleo Essencial da *L. alba* (OELa) e seus constituintes majoritários, citral e limoneno na musculatura lisa de ratos, em que se percebeu um relaxamento significativo dependente de sua concentração no tratamento com OELa. Um dos estudos avaliou a atividade antiparasitária do OELa e do citral, e notou-se que houve a redução da viabilidade do *Schistosoma mansoni*. Outro estudo observou a atividade antiproliferativa em células cancerígenas da linhagem do cólon, no qual o OELa foi capaz de induzir paradas no ciclo celular. Foi possível observar, em um outro estudo, que avaliou o efeito nefroprotetor do quimiotipo citral-limoneno do óleo essencial de *L. alba*, a recuperação da estrutura morfológica das células tubulares após reperfusão isquêmica. Com base nos estudos apresentados, é possível concluir que a erva-cidreira demonstra diversos potenciais terapêuticos. Entretanto, ressalta-se a necessidade de pesquisas contínuas para aprofundar o entendimento das propriedades da *L. alba*, de forma a contribuir com o seu uso seguro e eficaz em diversas patologias.

Palavras-chave: *lippia alba*; quimiotipo II; ação terapêutica.

Abstract

¹ Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2705-8486>. E-mail: laisagr@alu.ufc.br

² Graduando em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2709-6343>. E-mail: gabrielmaia_2013@alu.ufc.br

³ Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). E-mail: juliaaguiarrrcosta@alu.ufc.br

⁴ Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). E-mail: julianabenevides16@alu.ufc.br

⁵ Mestre em Políticas Públicas e Gestão do Ensino Superior pela Universidade Federal do Ceará (2016) - foco Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7490-086X>. E-mail: kellenmiranda@ufc.br

⁶ Doutor em Química pela Universidade Federal do Ceará. E-mail: mambandeira@yahoo.com.br

Phytotherapy is an integrative and complementary practice that encompasses the therapeutic use of medicinal plants, plant derivatives, and phytotherapies. Given the importance of medicinal plants in the context of primary health care, the National List of Medicinal Plants of Interest in the Unified Health System (ReniSUS) was created, comprising 71 species, including *Lippia alba*. Lemon balm is a widely utilized plant in Brazil, particularly for its calming, analgesic, and sedative properties. Chemotype II (citral and limonene) has been demonstrated to possess therapeutic properties, including sedative and anxiolytic actions. The objective of this study is to investigate the potential therapeutic applications of chemotype II of *Lippia alba*. In conducting this literature review, the search expression utilized was "*Lippia alba*" OR "Carmelite cider" AND *Pharmacology* across the following databases: BVS, PubMed, Web of Science, and ScienceDirect. Articles published between 2013 and 2023 in either Portuguese or English that addressed the guiding question were included. Seven articles were selected for analysis to investigate the therapeutic actions of *L. alba*. Two studies were conducted to analyze the vasorelaxant effect of *L. alba* essential oil (OELa) and its main constituents, citral and limonene, on the smooth musculature of rats. The results demonstrated a significant relaxation in a concentration-dependent manner after treatment with OELa. One study evaluated the antiparasitic activity of OELa and citral, which demonstrated the ability to reduce the viability of *Schistosoma mansoni*. Another study observed antiproliferative activity in colon cancer cells, wherein OELa was demonstrated to induce cell cycle arrest. In a separate investigation into the nephroprotective impact of the citral-limonene chemotype of *L. alba* essential oil, it was demonstrated that tubular cells could recuperate their morphological structure following ischemic reperfusion. Considering the evidence presented in the studies, it can be concluded that lemon balm has a range of therapeutic potential. Nevertheless, further research is required to gain a deeper understanding of the properties of *L. alba*, with the aim of ensuring its safe and effective use in the treatment of various pathologies.

Keywords: *lippia alba*; chemotype II; therapeutic action.

Resumen

La Fitoterapia es una Práctica Integrativa y Complementaria que abarca el uso terapéutico de plantas medicinales, derivados vegetales y fitoterápicos y, debido a la importancia de las plantas medicinales en el contexto de la Atención Primaria a la Salud, se creó la Relación Nacional de Plantas Medicinales de Interés en el Sistema Único de Salud (ReniSUS), compuesta por 71 especies, entre ellas la *Lippia alba*. La verbena de limón es ampliamente utilizada en Brasil por sus propiedades calmantes, analgésicas y sedantes. El quimiotipo II (citral y limoneno) se emplea en distintos usos terapéuticos, como acción sedante y ansiolítica. Así, el presente estudio propone investigar el potencial terapéutico del quimiotipo II de la *L. alba*. Para esa revisión de literatura, se utilizó la expresión de búsqueda: ("*Lippia alba*" OR "Carmelite cider") AND *Pharmacology*, en las bases de datos: BVS, PubMed, Web of Science y ScienceDirect. Se incluyeron artículos entre el período de 2013 a 2023 en portugués e inglés y que respondieran a la pregunta orientadora. Se seleccionaron 7 artículos que investigaron las acciones de *L. alba* en cuanto a sus acciones terapéuticas. Dos estudios analizaron el efecto relajante vascular del Aceite Esencial de *L. alba* (OELa) y sus constituyentes mayoritarios, citral y limoneno, en la musculatura lisa de ratas, en las que se observó una relajación significativa dependiente de su concentración en el tratamiento con OELa. Uno de los estudios evaluó la actividad antiparasitaria del OELa y el citral, y se observó que hubo una reducción en la viabilidad de *Schistosoma mansoni*. Otro estudio observó la actividad anti proliferativa en células cancerosas de la línea del colon, en el que el OELa fue capaz de inducir paradas en el ciclo celular. Fue posible observar, en otro estudio, que evaluó el efecto nefro protector del quimiotipo citral-limoneno del aceite esencial de *L. alba*, la recuperación de la estructura morfológica de las células tubulares tras reperfusion isquémica. Basado en los estudios presentados, es posible concluir que la verbena de limón demuestra varios potenciales terapéuticos. Sin embargo, se destaca la necesidad de investigaciones continuas para profundizar el conocimiento de las propiedades de *L. alba*, a fin de contribuir con su uso seguro y eficaz en diversas patologías.

Palabras clave: *Lippia alba*; quimiotipo II; acción terapéutica.

1 Introdução

A Fitoterapia é uma Prática Integrativa e Complementar em Saúde, estando inserida no contexto da Medicina Tradicional e Medicina Complementar e Alternativa. Dessa forma, abrange o uso terapêutico de plantas medicinais, amplamente usadas na Atenção Primária à Saúde, desde a década de 80; derivados vegetais e fitoterápicos, que são medicamentos que o

insumo farmacêutico ativo vegetal é a droga vegetal ou o derivado, exceto componentes isolados (Brasil, 2014).

Diante da importância e da ampla utilização das plantas medicinais, o Ministério da Saúde elaborou a Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesses no Sistema Único de Saúde (ReniSUS) a fim de orientar pesquisas e estudos acerca das 71 espécies que a compõem, sendo a *Lippia alba* uma das pertencentes da lista (Brasil, 2009).

A *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown, popularmente conhecida como erva-cidreira, é pertencente à família *Verbenaceae*, caracterizando-se por ser uma espécie subarborescente, alcançando até um metro e meio de altura, típica de solos arenosos e úmidos de margens de rios e lagoas. Seus ramos são finos, esbranquiçados, arqueados, longos e quebradiços. Já as suas folhas são inteiras, opostas, de bordos, serrados e ápice agudo, de 3 a 6 cm de comprimento, conforme a imagem 1. As flores são azul-arroxeadas, com inflorescências axilares capituliforme de eixo curto e tamanho variável e os frutos são drupas globosas de cor róseo-arroxeadas (Barbosa, 2003). A *L. alba* possui grandes facilidades agrônomicas devido sua rapidez de colonização pela propagação vegetativa, o vigor, a fonte de variabilidade, por vegetar e florescer o ano todo, além da capacidade de se adaptar a diversos ambientes (Tavares, 2009).

Essa espécie é amplamente utilizada no Brasil devido suas propriedades calmantes, espasmolítica, suave, analgésica, sedativa, ansiolítica e levemente expectorante. Os aromas estão associados aos constituintes químicos predominantes nos óleos essenciais armazenados nas folhas que são resultado de muitos processos metabólicos que ocorrem na planta (Tavares, 2009).

Imagem 1: erva-cidreira quimiotipo II cultivada no Horto de Plantas Mediciniais Prof. Francisco José de Abreu Matos-UFC (Fortaleza, Ceará)



Fonte: elaborado pelos autores (2023).

A *L. alba* possui variações anatômicas e morfológicas e, por isso, a classificação das plantas aromáticas em quimiotipos é importante, visto que afeta diretamente os compostos

ativos e, conseqüentemente, suas propriedades farmacológicas apresentadas (Louchard; Araújo, 2019).

Diante disso, foi sugerido o agrupamento dos genótipos em quimiotipos, de acordo com seus elementos majoritários: o quimiotipo I (citral e mirceno), o quimiotipo II (citral e limoneno) e o quimiotipo III (carvona e limoneno)⁴. Particularmente, o quimiotipo I é amplamente utilizado em chás, apresentando propriedades calmantes e espasmolíticas suaves, em função do citral e analgésica devido a ação do mirceno, já o quimiotipo II, conhecido popularmente como cidreira carmelitana, apresenta ação sedativa, espasmolítica e ansiolítica, enquanto o quimiotipo III apresenta função mucolítica (Tavares, 2009; Cardoso *et al.*, 2017).

Dessa maneira, torna-se evidente os diversos potenciais terapêuticos da cidreira carmelitana. Ademais, na literatura apresenta-se uma escassez de revisões sistemáticas abordando essa planta. Com isso, o presente estudo apresenta como objetivo: buscar evidências na literatura acerca do potencial terapêutico do quimiotipo II da *L. alba* (Mill.) N. E. Brown.

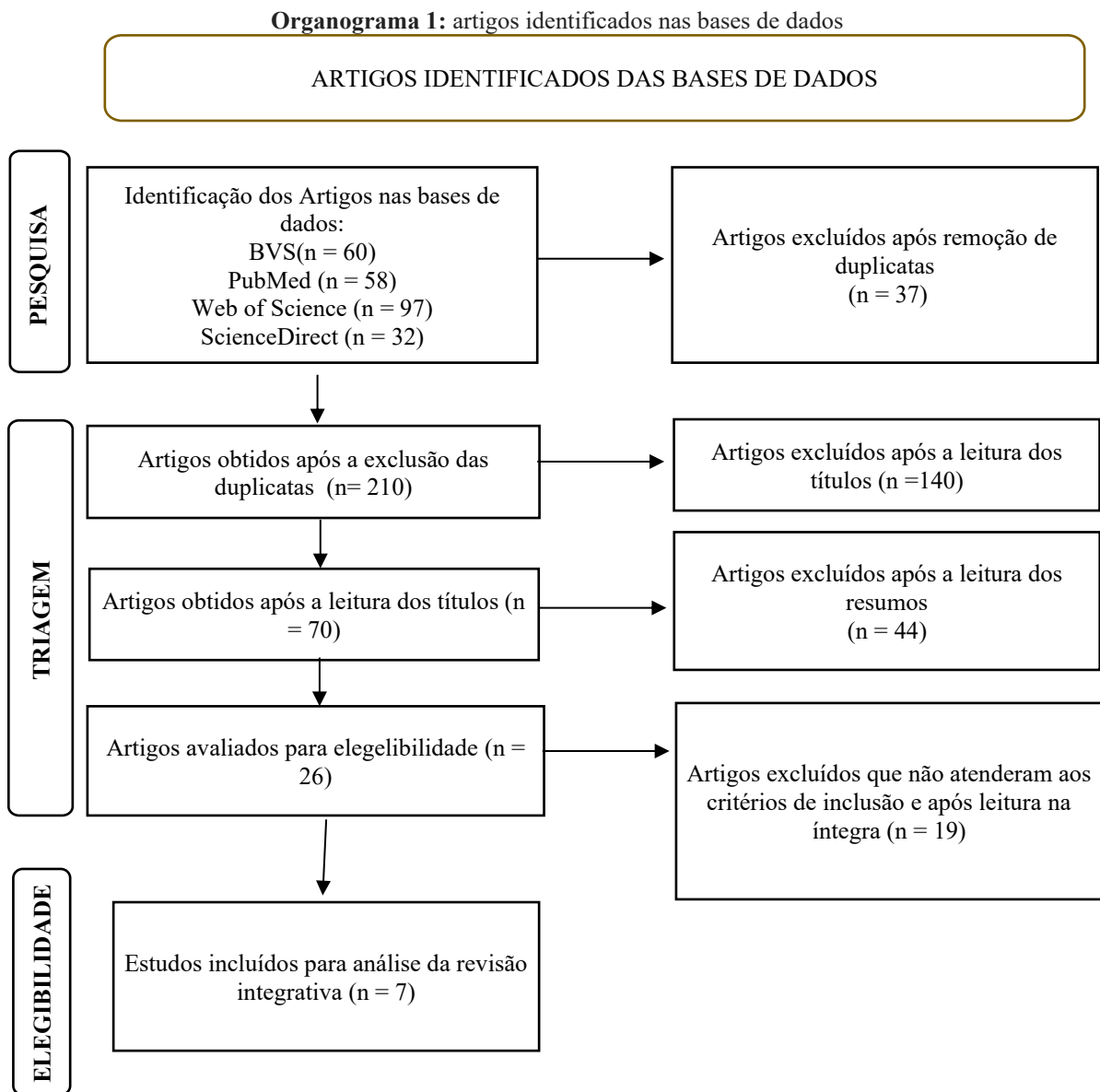
2 Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa de caráter descritivo, conforme descrito por Souza, Silva e Carvalho (2010). Dessa forma, a revisão foi realizada a partir da seguinte pergunta norteadora: “Quais evidências científicas — recentes — corroboram a ação terapêutica da *Lippia alba*, quimiotipo II?”.

As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Web of Science e ScienceDirect, com o emprego dos descritores livres, pois a busca com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) não foi satisfatória, visto que apresentou trabalhos destoantes que não respondiam à questão norteadora. Dessa forma, utilizou-se a seguinte expressão de busca: ("*lippia alba*" OR "Carmelite cider") AND Pharmacology. Como critérios de inclusão aplicados para seleção foram: artigos publicados entre o período de 2013 a 2023, que possuísem o texto completo disponível, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos duplicados, revisões de literatura, artigos com o texto completo indisponível e que não respondiam à pergunta norteadora.

3 Resultados e discussão

A pesquisa resultou em 247 artigos, sendo 60 no BVS, 58 no PubMed, 97 no *Web of Science* e 32 no *ScienceDirect*. A partir do emprego dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 7 artigos em sua totalidade, como demonstrado no organograma 1.



Fonte: elaborado pelos autores (2023).

Os estudos selecionados foram destacados com base nos autores (ano), título, objetivo, componente majoritário, resultados e conclusão, conforme o Quadro 1.

Quadro 1: apresentação dos resultados incluídos nesta revisão

Autores (ano)	Título	Objetivo	Componente majoritário	Principais resultados	Conclusão
Silva <i>et al.</i> (2018)	Efeito vasorelaxante do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> e de seu constituinte majoritário, o citral, na contratilidade da aorta isolada de ratos	Investigar o efeito vasorelaxante do óleo essencial da <i>L. alba</i> na musculatura lisa da aorta isolada de ratos	Citral (75,92%) e limoneno (9,85%)	O óleo essencial da <i>L. alba</i> (EOLa) e o citral foram capazes de causar relaxamento significativo de maneira dependente da concentração nas preparações de aorta com e sem endotélio, em concentrações ≥ 10 $\mu\text{g/mL}$ para o EOLa e ≥ 30 $\mu\text{g/mL}$ para citral.	O EOLa e o citral demonstraram efeito relaxante na aorta isolada de ratos
Carvalho <i>et al.</i> (2017)	Efeito do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> (Mill.) NE Brown e seus principais constituintes, citral e limoneno, na musculatura lisa traqueal de ratos	Avaliar o efeito do óleo essencial de <i>L. alba</i> e seus componentes majoritários, citral e limoneno, nas contrações da musculatura lisa traqueal de ratos	Citral (75,92%) e limoneno (9,85%)	Foram observados efeitos significativos do relaxamento da musculatura nas concentrações ≥ 30 $\mu\text{g/mL}$ para o EOLa, ≥ 30 $\mu\text{g/mL}$ para citral e ≥ 600 $\mu\text{g/mL}$ para limoneno, dependente da concentração.	O EOLa e seu principal composto, o citral, têm efeito antiespasmódico sobre o músculo liso traqueal de ratos Wistar
Gomide <i>et al.</i> (2016)	Identificação da expressão desregulada de microRNA e seu papel potencial no efeito antiproliferativo dos óleos essenciais de quatro	Avaliar o efeito antiproliferativo dos óleos essenciais extraídos de quatro espécies diferentes da <i>Lippia</i> em células tumorais de cólon	No óleo de <i>L. alba</i> (Alb), predominaram o geranial e o citral	Os quatro óleos essenciais de <i>Lippia</i> afetaram a linhagem celular, induzindo paradas do ciclo celular nas fases G0/G1 ou G2/M. Nas doses de 50 e 100 $\mu\text{g/ml}$ do óleo de <i>L. alba</i> , houve um aumento significativo da fase G2/M, e já nas	Os quatro óleos essenciais testados neste estudo mostraram um efeito antiproliferativo nas células cancerígenas do cólon

	espécies diferentes de <i>Lippia</i> contra a linhagem celular tumoral de cólon CT26.WT			concentrações de 10 µg/ml houve um aumento de células da fase G0/G1, após 12 e 24 horas.	
Santos Filho <i>et al.</i> (2023)	Composição química e atividades biológicas dos óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> e <i>Lippia origanoides</i>	Avaliar a composição química dos óleos essenciais de <i>L. alba</i> e <i>L. origanoides</i> , bem como sua atividade antioxidante, toxicidade aguda e efeitos antibacterianos contra <i>Vibrio parahaemolyticus</i> .	Geranial (23,0%), limoneno (17,0%) e neral (15,5%) os compostos mais abundantes em <i>L. alba</i> , e timol (47,2%), p-cimeno (16,0%) e E-cariofileno (11,3%) os componentes mais predominantes em <i>L. origanoides</i> .	Ambos os óleos essenciais exibiram atividade antimicrobiana contra cepas de <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , em que o óleo essencial de <i>L. alba</i> apresentou melhor atividade antibacteriana contra as cepas. A atividade antioxidante do OE de <i>L. alba</i> foi significativamente menor em relação ao OE de <i>L. origanoides</i> . Os dois OE exibiram toxicidade contra <i>Artemia salina</i> , sendo que o OE de <i>L. alba</i> possuiu um maior potencial citotóxico em relação ao OE de <i>L. origanoides</i> .	Os dois OE apresentaram bioatividades semelhantes quanto aos seus efeitos antimicrobianos e tóxicos
Gomes <i>et al.</i> (2022)	Óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> e <i>Lippia gracilis</i> afetam a viabilidade e oviposição de <i>Schistosoma mansoni</i>	Avaliar o efeito in vitro dos óleos essenciais de <i>L. alba</i> e <i>L. gracilis</i> e seus principais componentes contra os vermes esquistossômulos e adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	Citral (neral; 25,88% e geranial; 24,09%) e limoneno (18,53%) foram os compostos majoritários da <i>L. alba</i> .	O OE de <i>L. alba</i> reduziu a viabilidade dos vermes em aproximadamente 60% após 24h de exposição em sua maior concentração (100 µg/mL); o citral reduziu a viabilidade do parasita em mais de 75% nas concentrações de 50 e 100 µg/mL; o OE de <i>L. gracilis</i> reduziu a viabilidade de vermes adultos em 100% após 8h de exposição nas concentrações de 50 e 100 µg/mL. Além disso, os OEs de <i>L. alba</i> e <i>L. gracilis</i> e seus compostos majoritários reduziram a oviposição de vermes adultos em aproximadamente 90% nos grupos de teste.	Os OEs <i>L. alba</i> e <i>L. gracilis</i> e seus compostos majoritários inibem a oviposição e diminuem a atividade motora de <i>S. mansoni</i> , causando sua morte

<p>Pereira-de-Morais <i>et al.</i> (2019)</p>	<p>Atividade tocolítica do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> e seus constituintes majoritários, citral e limoneno, no útero isolado de ratas</p>	<p>Avaliação do potencial terapêutico quanto a prevenção de contrações uterinas indesejadas com a utilização do óleo essencial da <i>L. alba</i> e de seus principais compostos (citral e limoneno)</p>	<p>Citral (geranial 35,84%; e eneral 25,81%)</p>	<p>Com isso, foi visto com as concentrações a seguir a diminuição da contração uterina (dose-dependente) em músculos uterinos isolados de ratos, que foram induzidas por KCl: OE (10 µg/mL), limoneno (10 µg/mL) e citral (30 µg/mL); ocitocina: OE (30 µg/mL), citral (30 µg/mL) e limoneno (10 µg/mL); serotonina: OE (600 µg/mL), citral (600 µg/mL) e limoneno (1000 µg/mL); acetilcolina: OE (600 µg/mL), citral (600 µg/mL) e limoneno (1000 µg/mL). Ademais, nas contrações uterinas provocadas por Ba²⁺, o OE (600 µg/mL) e o citral (1000 µg/mL) inibiram as contrações uterina, enquanto o limoneno (1000 µg/mL) não obteve esse efeito.</p>	<p>O o óleo essencial e seus constituintes, o citral e o limoneno, apresentam atividade tocolítica significativa em ratos e podem ter potencial terapêutico na prevenção de contrações uterinas indesejadas</p>
<p>Cavalcan ti <i>et al.</i> (2023)</p>	<p>Óleo essencial de <i>Lippia alba</i> protege contra lesão renal aguda por reperfusão isquêmica</p>	<p>Investigar o efeito protetor do óleo essencial do quimiotipo citral-limoneno de <i>Lippia alba</i> na Lesão Renal Aguda (LRA) induzida por isquemia/reperfusão (I/R)</p>	<p>Geranial (trans-citral) (39,6%), Neral (cis-citral) (28,79). %) e Limoneno (10,05%)</p>	<p>O pré-tratamento com o óleo essencial de <i>Lippia Alba</i> (EOLA) provocou um aumento de 6,2 vezes no clearance de creatinina, uma diminuição de 54,85 % da creatinina, 36,56% da ureia e 72,77 % das concentrações plasmáticas de ácido úrico em comparação com o grupo de isquemia/reperfusão (I/R). Além disso, o EOLA mostrou a preservação das estruturas glomerulares e da integridade tubular, bem como menores focos de congestão vascular do que no grupo I/R. Somado a isso, houve uma redução de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em 30,48% e um aumento na formação de GH em 68,91%, sugerindo um</p>	<p>O quimiotipo II da <i>L. alba</i> possui grande potencial contra a LRA induzida por meio de pré-tratamento, protegendo parâmetros bioquímicos e oxidativos in vivo</p>

				efeito antioxidante. Ademais, o óleo essencial da <i>L. alba</i> mostrou um aumento na viabilidade celular em concentrações de 62,5 µl e 125 µl em que foi capaz de promover uma recuperação parcial da estrutura morfológica das células tubulares submetidas a I/R na concentração de 62,5 µl.	
Gomes <i>et al.</i> (2022)	Óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> e <i>Lippia gracilis</i> afetam a viabilidade e oviposição de <i>Schistosoma mansoni</i>	Avaliar o efeito in vitro dos óleos essenciais de <i>L. alba</i> e <i>L. gracilis</i> e seus principais componentes contra os vermes esquistossômulos e adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	Citral (neral; 25,88% e geranial; 24,09%) e limoneno (18,53%) foram os compostos majoritários da <i>L. alba</i> .	O OE de <i>L. alba</i> reduziu a viabilidade dos vermes em aproximadamente 60% após 24h de exposição em sua maior concentração (100 µg/mL); o citral reduziu a viabilidade do parasita em mais de 75% nas concentrações de 50 e 100 µg/mL; o OE de <i>L. gracilis</i> reduziu a viabilidade de vermes adultos em 100% após 8h de exposição nas concentrações de 50 e 100 µg/mL. Além disso, os OEs de <i>L. alba</i> e <i>L. gracilis</i> e seus compostos majoritários reduziram a oviposição de vermes adultos em aproximadamente 90% nos grupos de teste.	Os OEs <i>L. alba</i> e <i>L. gracilis</i> e seus compostos majoritários inibem a oviposição e diminuem a atividade motora de <i>S. mansoni</i> , causando sua morte

Fonte: elaborado pelos autores (2023).

3.1 Atividade Vasorelaxante

Silva *et al.* (2018) avaliaram o efeito do óleo essencial da *L. alba* (EOLA) na musculatura lisa da aorta isolada de ratos. Após a dissecação da aorta torácica, foram mantidas em uma câmara contendo o EOLA e o citral diluídos em Tyrode e Tween. Concentrações crescentes e cumulativas (1–1000 µg/mL) do EOLA foram adicionadas ao tônus muscular intrínseco dos anéis aórticos com endotélio preservado e não preservado, no qual foi possível avaliar a influência do EOLA e do citral.

Para anéis aórticos com endotélio, o EOLA e citral promoveram relaxamentos dependentes da concentração que foram significativos em concentrações ≥ 10 µg/mL para o EOLA e ≥ 30 µg/mL para citral. Em preparações endoteliais não preservadas, observou-se efeitos relaxantes de EOLA a partir de 100 µg/mL e citral a partir de 300 µg/mL. Já em anéis

aórticos sem endotélio, houve diminuição significativa do relaxamento da musculatura. Dessa forma, os autores observaram que o EOla e o citral podem agir em conjunto com mediadores endoteliais, como NO e ciclooxigenases.

Assim, ao avaliar a influência dos mediadores endoteliais, os testes indicaram que o aumento do relaxamento do músculo liso envolve fatores derivados do endotélio. Também foi analisado a participação dos canais de cálcio nos relaxamentos produzidos pelo EOla e pelo citral, entretanto, nas preparações pré-incubadas com 1.000 µg/mL de EOla ou 1.000 µg/mL de citral, foi obtido bloqueio total da contração.

O endotélio vascular está envolvido na manutenção da homeostase cardiovascular, assim, alterações no tônus muscular podem indicar alguma patologia, como aterosclerose e insuficiência cardíaca (Rubanyi, 1993). Quando o potássio está elevado fora da célula, ocorre a despolarização a partir da abertura de canais de cálcio, e o influxo de cálcio para dentro da célula gera a contração muscular (Somlyo; Somlyo, 1968).

No estudo, o EOla e o citral apresentaram potência em relaxar o acoplamento eletromecânico com endotélio preservado ou não preservado. Entretanto, constituintes do EOla como o limoneno e a carvona apresentam influência no efeito vasorelaxante (Cardoso-Teixeira *et al.*, 2018). O possível mecanismo envolvido no vasorelaxamento envolve o acoplamento eletromecânico, a partir do bloqueio dos Canais de Cálcio Ativados por Voltagem (VOCCs) do tipo L (Murray; Kotlikoff, 1991).

Carvalho *et al.* (2017) avaliaram o efeito do óleo essencial de *Lippia alba* (EOla), bem como dos seus principais constituintes, citral e limoneno, nas contrações da musculatura lisa de ratos. Foi feita a dissecação da traqueia e foram mantidas em solução nutritiva de Tyrode modificada. Foram adicionados os agonistas KCl (60 mM) e ACh (10 µM) aos banhos de órgãos em experimentos distintos, seguidos por uma adição crescente e cumulativa de EOla, citral e limoneno, de forma separada.

Nas preparações pré-contratadas com o KCl (60 mM), concentrações crescentes de EOla, citral e limoneno, promoveram relaxamento concentração-dependente, em concentrações de ≥ 30 µg/mL, ≥ 30 µg/mL, ≥ 600 µg/mL, respectivamente. Já nas preparações pré-contratadas com ACh, os efeitos foram significativos em concentrações ≥ 300 µg/mL para o EOla e ≥ 600 µg/mL para o citral. O limoneno não produziu efeito miorelaxante significativo.

Observou-se que o EOla e o citral atuam de forma mais acentuada na via eletromecânica, de forma a atuar predominantemente nos canais dos VOCCs. Dessa forma, para verificar a atuação nos canais de cálcio do tipo L, foram adicionadas concentrações cumulativas

de BaCl₂ (1–30 mM) nas preparações, em que se notou que tanto o EOLa e o citral promoveram o bloqueamento do influxo de BaCl₂ pelos VOCCs, promovendo relaxamento da musculatura lisa. Entretanto, o limoneno permitiu a contração induzida pelo BaCl₂, demonstrando que ele não atua nos VOCCs.

Isso ocorre devido a interação com o EOLa e do citral com os receptores VOCC que, a partir da ativação do canal por meio de alterações na despolarização da membrana, medeiam o influxo de Ca²⁺ ¹⁹. Dessa forma, percebe-se que o citral é responsável pela atividade miorrelaxante, uma vez que representa mais de 75% dos constituintes da planta.

3.2 Atividade tocolítica

O mecanismo de contração muscular pode ocorrer de duas formas: a despolarização das células musculares lisas com o potássio, o qual ativa os VOCC, levando ao aumento do cálcio intracelular, um mecanismo citado anteriormente; e por vias farmacológicas, que um agonista externo tem ligação a um receptor de membrana que está acoplado em uma proteína G, que está altera a atividade dos canais iônicos (Cotecchia, 2010; Jackson; Boerman, 2018). A pesquisa conduzida por Pereira-de-Morais *et al.* (2019), obteve resultados positivos quanto ao OE e os compostos majoritários estudados frente a contrações induzidas por potássio, ocitocina, serotonina e acetilcolina em músculos uterinos isolados de ratos, no entanto, os resultados do IC50 advindo do OE foram menores em comparação ao citral e ao limoneno. Diante disso, os autores propuseram que os constituintes em menor proporção OE pode possuir um potencial sinérgico para a atividade miorrelaxante.

Outro resultado obtido pelo estudo, foi o relaxamento completo da musculatura uterina isolada dos ratos com o uso de bloqueadores dos canais de potássio, como: tetraetilamônio (TEA), glibenclamida (GLI) e 4-aminopiridina (4-AP). Nas concentrações iniciais de GLI, o estudo observou a potencialização da atividade do óleo, no entanto, esse efeito não foi observado quando foram utilizadas concentrações maiores da GLI. Esses canais de potássio estão presentes nas células excitáveis do músculo liso, os quais, por exemplo, regulam o potencial de membrana desse tecido. Com o seu bloqueio, utilizando bloqueadores citados, por exemplo, tem-se a despolarização da membrana, levando à contração, por outro lado, a sua ativação hiperpolariza a membrana, impedindo a contração por meio da diminuição da concentração de cálcio intracelular. Portanto, como não houve uma alteração na atividade relaxante do OE com o uso de bloqueadores do canal, os autores constataram que outras classes

de canais de K⁺ podem estar ligadas em uma via independente (Morais *et al.*, 2019; Brown *et al.*, 2012).

3.3 Atividade Antiproliferativa em Células Tumorais

Gomide *et al.* (2016) avaliaram o efeito antiproliferativo em células tumorais de cólon CT26.WT, a partir do uso dos óleos essenciais extraídos de quatro espécies diferentes de *Lippia*. Estudos demonstraram que a classe dos monoterpenos podem ser utilizados como medicamento anticâncer no tratamento de tumores, bem como pode ser usado visando minimizar os efeitos colaterais causados no tratamento do câncer (Crowell, 1999).

As células CT26.WT de carcinoma de cólon de camundongo tratadas com doses de 50 e 100 µg/ml, notou-se que o tratamento com o óleo de *L. alba* (Alb) levou a um aumento significativo da fase G2/M após 12 e 24 horas. Já em concentrações de 10 µg/ml ainda houve um aumento de células da fase G0/G1 nos mesmos tempos. Dessa forma, efeitos antiproliferativos da Alb podem estar relacionados a capacidade de afetar o ciclo celular, especificamente na fase G2/M, visto que no estudo feito por Chaouki *et al.* (2009) com células de câncer de mama MCF-7, o tratamento com citral obteve um resultado semelhante.

Além disso, foi investigado se a desregulação dos miRNAs estava envolvida na interferência observada no ciclo celular causada por óleos essenciais de espécies de *Lippia*, assim, observou-se que o gene o miR-143 foi regulado positivamente em células CT26.WT tratadas com Alb. Entretanto, o gene atua como um supressor de tumor, inibindo a tradução do oncogene KRAS (Chen *et al.*, 2009).

O gene miR-192 foi regulado positivamente e a expressão de miR-222 foi diminuída em células CT26.WT expostas a Alb. Sabe-se que o gene miR-192 é capaz de suprimir a carcinogênese, causando a parada do ciclo celular na fase G1 e na fase G2/M (Braun *et al.*, 2008). O gene miR-222, juntamente com o miR-221, induz a progressão do ciclo celular para a fase S e reduz o nível de expressão do inibidor do ciclo celular G1 p27KIP1 (Visone *et al.*, 2007). Dessa forma, a inibição do crescimento, a partir do tratamento com óleos de algumas espécies do gênero *Lippia*, como a *L. alba*, pode ocorrer pela reversão da expressão de miRNAs que regulam os inibidores do ciclo celular.

3.4 Atividade antimicrobiana

O estudo realizado por Santos Filho *et al.* (2023) teve como objetivo avaliar os efeitos bacterianos dos óleos essenciais (OEs) de *Lippia alba* e *Lippia organoides* contra *Vibrio*

parahaemolyticus. Para o ensaio, utilizou-se a hemolinfa isolada de amostras de camarões, que foi inoculada em placas de ágar com tiossulfato-citrato-sais biliares-sacarose (TCBS). Como parâmetro para o resultado, as colônias verdes ou azul-esverdeadas foram identificadas como positivas para *Vibrio parahaemolyticus* e transferidas para placas de ágar tríptico de soja (TSA), contendo 2% de NaCl (Vieira *et al.*, 2009).

As cepas foram mantidas em ágar Mueller Hinton e as suspensões bacterianas foram ajustadas com solução salina estéril até a concentração de $1,5 \times 10^8$ UFC mL⁻¹. Em seguida, o caldo de suspensão bacteriana foi dispensado em microplaca de 96 poços para teste com diferentes concentrações de óleo essencial (10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,313, 0,156 e 0,078 mg.mL⁻¹), com volume final de 100 µL.

Além disso, foi realizada uma comparação entre OEs e antibióticos de controle positivo (oxitetraciclina, enrofloxacina e sal sódico de ampicilina). Dessa forma, o crescimento bacteriano foi confirmado pela adição de 20 µL de solução aquosa de cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio (TTC) a 3% (p/v).

Como resultado, foi relatado que ambos os OEs exibiram atividade antimicrobiana contra cepas de *Vibrio parahaemolyticus*. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Bactericida Mínima (CMB) variaram de 156 a 625 µg. mL⁻¹ para essas cepas bacterianas, tendo o óleo essencial de *L. alba* apresentado a melhor atividade antibacteriana contra essas cepas. Esses resultados também mostraram que ambos os OEs tiveram efeito bactericida contra cepas de *V. parahaemolyticus* (OCI 18950 e isoladas de camarões de viveiro) quanto o CMB/CIM ≤ 4 , posto que frações vegetais são consideradas agentes bactericidas quando a relação CBM/CIM ≤ 4 e agentes bacteriostáticos quando a relação CBM/CIM > 4 (Marmonier, 1990). Além disso, de acordo com a classificação proposta por Aligiannis *et al.* (2001) para materiais vegetais, valores de CIM ≤ 500 µg. mL⁻¹ são considerados fortemente inibitórios. Portanto, os OEs extraídos destas espécies de *Lippia* contra cepas de *V. parahaemolyticus* apresentam forte potencial antimicrobiano.

Alguns dos possíveis mecanismos de ação antimicrobiana dos OEs de *Lippia*, como degradação da parede celular, aumento da fluidez e permeabilidade da membrana, dano à membrana citoplasmática, ruptura de proteínas incorporadas à membrana, inibição da respiração, alteração dos processos de transporte de íons e vazamento de materiais intracelulares, estão associados à alta hidrofobicidade dos monoterpenos (Badawy *et al.*, 2019).

Dessa forma, pode-se constatar que a atividade antibacteriana destes OEs foi de intensidades semelhantes à da ampicilina contra *V. parahaemolyticus* (estirpe OCI 18950). No entanto, foi observado efeito antibacteriano aumentado de todos os OEs contra o *V.*

parahaemolyticus isolado da hemolinfa de camarões cultivados quando comparado com a ampicilina, o que é relevante, dada a maior resistência dessa cepa a esse fármaco em comparação a cepa OCI 18950.

3.5 Atividade antiparasitária

O estudo conduzido por Gomes *et al.* (2022), avaliou os óleos essenciais (OE) de duas plantas selecionadas: *Lippia alba* e *Lippia gracilis*; e de seus constituintes principais, os quais foram carvona (*L. gracilis*) e citral (*L. alba*) quanto sua atividade contra a espécie *Schistosoma mansoni*. Neste estudo, foram utilizados os OEs e os compostos majoritários, em uma concentração de 50 e 100 µg/mL. Com isso, primeiramente, o estudo obteve resultados acerca dos compostos majoritários da *L. alba*, que foram a mistura de neral (25,88%) e geranial (24,09%); e o limoneno (18,53%); e da *L. gracilis*, o quais foram carvacrol (32,29%), γ -terpineno (20,59%) e ρ -cimeno (18,88%). Diante disso, a pesquisa constatou uma atividade esquistossomicida advindas do OE e dos seus compostos selecionados, tanto em vermes adultos, como em esquistossômulos, diminuindo sua atividade motora, que leva a sua morte, no entanto, a *L. gracilis* e a carvona apresentaram uma maior diminuição da viabilidade nas duas concentrações utilizadas em um menor período (Gomes *et al.*, 2022).

Outro parâmetro importante foi a análise morfológica dos vermes adultos, buscando o mecanismo de ação dos OEs e seus compostos majoritários (Gomes *et al.*, 2022). No tratamento realizado com a *L. gracilis*, obteve-se: retração dos vermes, desorganização e borbulhamento dos tubérculos tegumentares, dilatação esofágica e fusão dos lóbulos testiculares masculinos; já no tratamento com OE de *L. alba* arruinou os tubérculos tegumentares e afetou a organização testicular. Ademais, foram observadas alterações morfológicas nas fêmeas, como a desorganização da região da ponta do ovo e a ausência de quaisquer ovos do parasita no interior da estrutura, enquanto o grupo controle foi evidenciado a formação de ovos. O tegumento do *S. mansoni*, é essencial para diversas funções essenciais desse parasita; o praziquantel (medicamento de escolha para o controle da esquistossomose) possui como mecanismo a alteração da homeostase do cálcio nas células do parasita, e essa alteração leva a contrações musculares, que leva ao dano do tegumento, e com isso a morte do parasita (Pereira *et al.*, 2011; Cioli *et al.*, 2014).

Isso justifica a busca de compostos que afetam essa estrutura do parasita, como os terpenos, que possuem características lipofílicas, as quais levam a mudanças tanto nas células

como nas membranas mitocondriais de parasitas, ocasionando modificações na integridade e permeabilidade (Matos-Rocha *et al.*, 2017).

Os autores constataram, que os OEs das duas plantas e dos compostos principais, em uma concentração de 5 µg/mL, obtiveram atividade de inibição na oviposição. Essa atividade, foi correlacionada com potencial dos OEs em alterar o sistema reprodutor dos machos e fêmeas, o que foi contemplado na análise morfológica, com danos nas estruturas como ovário, oviduto/viteloduto, e redução nos lóbulos testiculares (Gomes *et al.*, 2022; Matos-Rocha *et al.*, 2017).

Por fim, em ensaios de citotoxicidade em células de fibroblastos L929, os OEs apresentaram baixa (100 µg/mL) ou nenhuma (50 µg/mL) toxicidade, já os compostos majoritários foram vistos uma toxicidade moderada nas duas concentrações (Gomes *et al.*, 2022).

3.6 Atividade nefroprotetora

O estudo realizado por Cavalcanti *et al.* (2023) teve como objetivo avaliar o efeito nefroprotetor do quimiotipo citral-limoneno, do óleo essencial de *Lippia Alba*, devido suas propriedades antioxidantes em modelos *in vivo* e *in vitro* de Lesão Renal Aguda (LRA).

Nesse cenário, um dos indicativos da redução da função renal é o acúmulo de metabólitos de nitrogênio, como a ureia e a creatinina (Martin, 2019). No estudo, o grupo induzido por isquemia/reperfusão (I/R) apresentou concentrações plasmáticas aumentadas de creatinina, ácido úrico e uréia, sugerindo dano renal (Martin, 2019). O pré-tratamento com o óleo essencial de *Lippia alba* (EOLA) preveniu parcialmente as alterações do processo de lesão, devido a redução dos metabólitos de nitrogênio, prevenção da taxa de filtração glomerular por meio do clearance de creatinina, além da prevenção parcial das alterações histológicas.

Os dados da literatura de Dennis e Witting (2017) demonstram que a inibição do estresse oxidativo é uma ferramenta importante na proteção contra danos causados pelo I/R.

Tomando conhecimento que o processo de I/R gera espécies reativas de oxigênio (ROS), o citral foi capaz de melhorar os marcadores de estresse oxidativo, como a atividade de eliminação do ROS e aumentar a atividade das enzimas antioxidantes, enquanto isso, o limoneno foi capaz de, positivamente, regular e aumentar as enzimas antioxidantes, reduzir os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), inibir a fosforilação de p38 MAPK e aumentar a atividade de eliminação da ROS (Sampaio *et al.*, 2016).

Somado a isso, estudos *in vitro* avaliaram o dano de I/R em células tubulares renais e o tratamento com EOLA foi capaz de reverter os danos causados pela hipóxia dessas células, as quais têm um alto potencial regenerativo (Sampaio *et al.*, 2016).

Logo, é possível concluir que o quimiotipo II da *L. alba* possui grande potencial contra a LRA induzida por meio de pré-tratamento, protegendo parâmetros bioquímicos e oxidativos *in vivo*.

4 Conclusão

Diante dos recentes estudos apresentados, pode-se concluir que a erva-cidreira possui diversos potenciais terapêuticos, dentre eles: atividade vasorelaxante, antiproliferativa de células tumorais, antimicrobiana, anticoagulante, tocolítica, antiparasitária e nefroprotetora. Entretanto, faz-se necessário estudos contínuos acerca das propriedades da *L. alba*, de forma a contribuir para o uso seguro e eficaz em outras patologias.

Referências

BADAWY, M. E. *et al.* Antimicrobial and antioxidant activities of hydrocarbon and oxygenated monoterpenes against some foodborne pathogens through *in vitro* and *in silico* studies. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [s. l.], v. 158, p. 185-200, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.05.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048357519301142?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2023.

BARBOSA, F. G. **Contribuição ao conhecimento químico de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown cultivados no Horto de Plantas Medicinais da UFC**. 2003. 324 f. Tese (Doutorado em Química Orgânica) — Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2003. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/71742>. Acesso em: 08 dez. 2023.

BRASIL. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/pnpmf/ppnpmf/renisus>.

BRASIL. Resolução – RDC n.º 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. 152, n.º 90, p. 52-61, 14 mai. 2014. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/05/2014&jornal=1&pagina=1&totalArquivos=100>. Acesso em: 08 dez. 2023.

BRAUN, C. J. *et al.* P53-responsive microRNAs 192 and 215 are capable of inducing cell cycle arrest. **Cancer Research**, [s. l.], v. 68, n. 24, p. 10094-10104, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1158%2F0008-5472.CAN-08-1569>. Disponível em:

<https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/24/10094/541795/p53-Responsive-MicroRNAs-192-and-215-Are-Capable>. Acesso em: 08 dez. 2023.

BROWN, J. *et al.* Whole-Cell Patch-Clamp Recording of Voltage-Sensitive Ca²⁺ Channel Currents in Single Cells: Heterologous Expression Systems and Neurones. **Calcium Signaling Protocols**, [s. l.], v. 937, p. 123-148, 2012 DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-086-1_7. Disponível em: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-086-1_7. Acesso em: 08 dez. 2023.

CARDOSO, R. S. *et al.* Farmácias Vivas: caracterização de marcadores químicos ativos para avaliação da qualidade da matéria-prima, intermediário e fitoterápico à base de cidreira (*Lippia alba*), Quimiotipo II. **Comunicação em Ciências da Saúde**, Ceará, v. 28, n. 1, p. 39-39, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/ccs_artigos/farmacias_vivas_quimiotipo.pdf. Acesso em: 08 dez. 2023.

CARDOSO-TEIXEIRA, A. C. *et al.* Hydroxyl Group and Vasorelaxant Effects of Perillyl Alcohol, Carveol, Limonene on Aorta Smooth Muscle of Rats. **Molecules**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 1-13, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23061430>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/6/1430>. Acesso em: 08 dez. 2023.

CARVALHO, P. M. M. *et al.* Effect of the *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown essential oil and its main constituents, citral and limonene, on the tracheal smooth muscle of rats. **Biotechnology Reports**, [s. l.] v. 17, p. 31-34, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.btre.2017.12.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215017X17301923?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2023.

CAVALCANTI, M. M. *et al.* Essential Oil of *Lippia alba* Protects Against Ischemic-Reperfusion Acute Kidney Injury. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, [s. l.], v. 66, p. 1-14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2023210442>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/babt/a/St4KbR3whPnr976ppmMzhZP/#>. Acesso em: 08 dez. 2023.

CHAOUKI, W. *et al.* Citral inhibits cell proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in MCF-7 cells. **Fundamental Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 549-556, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00738.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1472-8206.2009.00738.x>. Acesso em: 08 dez. 2023.

CHEN, X. *et al.* Role of miR-143 targeting KRAS in colorectal tumorigenesis. **Oncogene**, [s. l.], v. 28, p. 1385-1392, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2008.474>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/onc2008474>. Acesso em: 08 dez. 2023.

CIOLI, D. *et al.* Schistosomiasis control: praziquantel forever? **Molecular and Biochemical Parasitology**, [s. l.], v. 195, n. 1, p. 23-29, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2014.06.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166685114000759?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2023.

COTECCHIA, S. The α 1-adrenergic receptors: diversity of signaling networks and regulation. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, [s. l.], v. 30, p. 410-419, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3109/10799893.2010.518152>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10799893.2010.518152>. Acesso em: 08 dez. 2023.

CROWELL, P. L. Prevention and Therapy of Cancer by Dietary Monoterpenes. **The Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 129, n. 3, p. 775-778, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/129.3.775S>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316623020114?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2023.

DENNIS, J. M.; WITTING, P. K. Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 1-25, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9070718>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/7/718>. Acesso em: 08 dez. 2023.

FILHO, L. G. A. S. *et al.* Chemical composition and biological activities of the essential oils from *Lippia alba* and *Lippia origanoides*. **Anais da Academia Brasileira Ciências**, [s. l.], v. 95, n. 1, p. 1-13, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-3765202320220359>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/Ddh5fyYQmDVddfcejWCsCYj/abstract/?lang=en#>. Acesso em: 08 dez. 2023.

GOMES, D. S. *et al.* *Lippia alba* and *Lippia gracilis* essential oils affect the viability and oviposition of *Schistosoma mansoni*. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 231, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106434>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X22001322?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2023.

GOMIDE, M. *et al.* Identification of dysregulated microRNA expression and their potential role in the antiproliferative effect of the essential oils from four different *Lippia* Species against the CT26.WT colon tumor cell line. **Revista Brasileira Farmacognosia**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 627-633, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.04.003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/gWRbxxXptFtyvWcZqmyDmYn/?lang=en#>. Acesso em: 08 dez. 2023.

JACKSON, W. F.; BOERMAN, E. M. Voltage-gated Ca²⁺ channel activity modulates smooth muscle cell calcium waves in hamster cremaster arterioles. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, [s. l.], v. 315, n. 4, p. 871-878, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00292.2018>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00292.2018>. Acesso em: 08 dez. 2023.

LOUCHARD, B. O.; ARAÚJO, T. G. Pharmacological effects of different chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. **Boletín latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromáticas**, Chile, v. 18, n. 2, p. 95-105, 2019. Disponível em: https://www.blacpma.usach.cl/sites/blacpma/files/articulo_1_-_1584_-_95_-_105.pdf. Acesso em: 08 dez. 2023.

MARMONIER, A. A. *Bactériologie Médicale, Techniques Usuelles*. Paris, France: Doin, 1990.

MARTIN, P. G. Renal Function Testing. **Physician Assistant Clinics**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 561-578, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2019.02.007>. Disponível em: [https://physicianassistant.theclinics.com/article/S2405-7991\(19\)30025-8/abstract](https://physicianassistant.theclinics.com/article/S2405-7991(19)30025-8/abstract). Acesso em: 08 dez. 2023.

MATOS-ROCHA, T. J. *et al.* Ultrastructural study of morphological changes in *Schistosoma mansoni* after in vitro exposure to the monoterpene rotundifolone. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 86-91, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0285-2016>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/CnXJKfSTzvXHZrrSjKLGtTF/?lang=en#>. Acesso em: 08 dez. 2023.

MORAIS, L. P. *et al.* Tocolytic activity of the *Lippia alba* essential oil and its major constituents, citral and limonene, on the isolated uterus of rats. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 297, p. 155-159, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.11.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279718309104?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2023.

MURRAY, R. K.; KOTLIKOFF, M. I. Receptor-activated calcium influx in human airway smooth muscle cells. **Journal of Physiology**, [s. l.], 1991. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018501>. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.1991.sp018501>. Acesso em: 08 dez. 2023.

PEREIRA, A. S. A. *et al.* Scanning electron microscopy of the human low-density lipoprotein interaction with the tegument of *Schistosoma mansoni*. **Parasitol Research**, [s. l.], v. 109, p. 1395-1402, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2386-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-011-2386-4>. Acesso em: 08 dez. 2023.

RUBANYI, G. M. The Role of Endothelium in Cardiovascular Homeostasis and Diseases. J. Cardiovasc. Farmacol. **Journal of cardiovascular pharmacology**, [s. l.], v. 22, p. 1-14, 1993. Disponível em: https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/abstract/1993/22004/the_role_of_endothelium_in_cardiovascular.2.aspx. Acesso em: 08 dez. 2023.

SAMPAIO, T. L. *et al.* Nephroprotective effects of (-)- α -bisabolol against ischemic-reperfusion acute kidney injury. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 23, n. 14, p. 1843-1852, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.11.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711316302124?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2023.

SILVA, R. E. R. *et al.* Vasorelaxant effect of the *Lippia alba* essential oil and its major constituent, citral, on the contractility of isolated rat aorta. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 108, p. 792-798, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.073>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218331767?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2023.

SOMLYO, A. V.; SOMLYO, A. P. Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 159, n. 1, p. 129-145, 1968. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4296170/>. Acesso em: 08 dez. 2023.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=en>. Acesso em: 08 dez. 2023.

TAVARES, I. B. **Propagação vegetativa, adubação orgânica e idades de colheita de quimiotipos de erva cidreira**. 2009. 85 f. Dissertação (Mestrado em Produção Vegetal) — Universidade Federal do Tocantins, Gurupi, 2009. Disponível em: <https://docs.uft.edu.br/share/proxy/alfresco-noauth/api/internal/shared/node/XgSsH0reQH-oazEimOZ4Ww/content>. Acesso em: 08 dez. 2023.

VIEIRA, C. B. *et al.* *Vibrio* spp. em hemolinfa de camarões *Litopenaeus vannamei* coletados em três fazendas de cultivo do Estado do Ceará. **Boletim Técnico-Científico CEPNOR**, Belém, v. 9, p. 141-149, 2009. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/67514>. Acesso em: 08 dez. 2023.

VISONE, R. *et al.* MicroRNAs (miR)-221 and miR-222, both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas, regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle. **Endocrine Related Cancer**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 791-798, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1677/erc-07-0129>. Disponível em: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/14/3/0140791.xml>. Acesso em: 08 dez. 2023.

WHO. **Preventive chemotherapy in human helminthiasis**. Geneva: WHO, 2006. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9241547103>. Acesso em: 08 dez. 2023.