



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**IGOR LIMA SOARES**

**AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DOS**  
**CONSTITUINTES QUÍMICOS DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS DO GÊNERO**  
***LIPPIA* A PARTIR DA ESSENCIOTECA DO PROFESSOR FRANCISCO JOSÉ DE**  
**ABREU MATOS**

**FORTALEZA**  
**2023**

IGOR LIMA SOARES

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DOS CONSTITUINTES  
QUÍMICOS DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS DO GÊNERO *LIPPIA* A PARTIR DA  
ESSENCIOTECA DO PROFESSOR FRANCISCO JOSÉ DE ABREU MATOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Linha de Pesquisa: Biologia para a Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S654a Soares, Igor Lima.  
Avaliação *in silico* do potencial antimicrobiano dos constituintes químicos de óleos essenciais de plantas do gênero *Lippia* a partir da Essencioteca do Professor Francisco José de Abreu Matos / Igor Lima Soares. – 2023.  
90 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Profª. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira.

1. Óleos essenciais. 2. *Lippia*. 3. Quimiometria. 4. Antimicrobianos. I. Título.

CDD 615

---

IGOR LIMA SOARES

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DOS CONSTITUINTES  
QUÍMICOS DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS DO GÊNERO *LIPPIA* A PARTIR DA  
ESSENCIOTECA DO PROFESSOR FRANCISCO JOSÉ DE ABREU MATOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Linha de Pesquisa: Biologia para a Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira.

Aprovado em: 27/02/2023

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Regina Cláudia de Matos Dourado  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Profa. Dra. Wellyda Rocha Aguiar Galvão  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

## AGRADECIMENTOS

A minha mãe de coração e tia de sangue, Maria de Fátima Lima Soares, por todo o suporte emocional, afetivo e palavras de motivação fornecidas durante os momentos difíceis da minha jornada.

A Ana, Maria Cleonice, Rosiane, Reginaldo, Francisco e Ronaldo, minhas primas e primos de sangue e irmãs e irmãos de coração, por todo apoio e carinho.

Agradeço a amizade de Vandecir Silva, que mesmo à distância, compartilhou comigo diversas experiências, boas e ruins, durante nossas jornadas na pós-graduação.

Aos meus amigos e amigas Murilo, Reiges Jairo, Carlos Vinícius, Filipi Eugênio, Ozilando Lima, Jofre Teófilo, Gleilton Sales, Dayse Carvalho, Elani Pereira, Tamires Silva, Isabela Rodrigues e Stephanie Silva por todo o apoio que me forneceram.

A minha orientadora, professora Mary Anne Medeiros Bandeira que sempre me incentivou e apoiou, por todo o carinho, paciência, confiança e contribuições com vários “tijolinhos” para a minha formação pessoal e acadêmico-profissional que sempre levarei comigo.

A farmacêutica Kellen Miranda Sá por todos os ensinamentos, palavras motivadoras, e por me apresentar ao mundo da aromaterapia.

Ao Professor Dr. Luan Fonsêca da Faculdade de Educação de Crateús da Universidade Estadual do Ceará (FAEC/UECE) também vinculado ao Laboratório de Estudos em Química Aplicada da Universidade Federal do Ceará (LEQA/UFC) pelo apoio e supervisão das análises quimiométricas.

A todos os funcionários do Horto de Plantas Medicinais da UFC pela ajuda prestada, a qual foi importantíssima para a realização deste trabalho, especialmente Amélia Ramos Freire, Kellen Sá, Karla Magalhães, Dino e Francisco Sales.

Ao Herisong Switz, Lara Beatriz, Kalleu Alencar, Ednaldo Vieira, Leandro Liberato, Mara Thays, Isadora Alcântara, Ildelano Costa (*in memoriam*), Jéssica Raquel, Lara Moura, Camila Carvalho, Marina Castro, Oscar Mayorga e a todos os demais bolsistas, estagiários, mestrados e doutorandos vinculados ao Horto de Plantas Medicinais que me apoiaram de alguma forma desde a graduação até o mestrado.

Às professoras que compuseram a banca avaliadora, Dra. Regina Cláudia de Matos Dourado e Professora Dra. Wellyda Rocha Aguiar Galvão pelas valiosas contribuições e sugestões para a melhoria deste trabalho.

Aos colegas da turma de mestrado, especialmente Flávio Rodrigues, Leonardo Peixoto e Liliane Pereira que sempre me incentivaram.

Ao coordenador da Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Professor Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes pela sua dedicação e importante trabalho.

Aos funcionários da pós-graduação que sempre me auxiliaram com bastante dedicação, em especial ao secretário Maxwilliam Rodrigues e secretária Juliana Isaias.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pelas importantes contribuições para minha formação e aprimoramento profissional.

À Fundação Cearense de Apoio à Pesquisa (FUNCAP), pela concessão da bolsa de estudos.

A todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho, tanto de forma direta quanto indiretamente, meu muito obrigado!

Herbs and plants are medicinal jewels gracing the wood, fields and lanes, which few eyes see, and few minds understand. Through this lack of observation and knowledge the world suffers immense loss.

Linnaeus (1707 – 1778)

Ervas e arbustos são verdadeiros tesouros da medicina que enfeitam árvores, os campos e margens dos caminhos os quais poucos olhos conseguem ver e poucas mentes chegam a compreender. Por causa desta incapacidade de ver e entender a natureza, o mundo todo vem sofrendo imensa perda.

Tradução realizada pelo Professor Francisco José de Abreu Matos (1924 – 2008)

## RESUMO

Francisco José de Abreu Matos foi um pesquisador aclamado por suas pesquisas sobre plantas medicinais, especialmente de espécies do Nordeste. Ao decorrer da sua carreira conduziu diversas investigações fitoquímicas deixando um acervo documental único contendo centenas de análises de óleos essenciais que compõem a “Essencioteca de Matos”. Entretanto, o potencial farmacológico da maioria destes derivados vegetais não foi totalmente elucidado. Dada a emergência de cepas de microorganismos resistentes, existe uma necessidade de promover a bioprospecção de produtos naturais antimicrobianos. As simulações computacionais concatenadas às técnicas de estudo fitoquímico podem otimizar a descoberta de novos fármacos a partir de produtos naturais. O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial farmacológico antimicrobiano de constituintes voláteis de espécies vegetais do Nordeste presentes na “Essencioteca de Matos” pertencentes ao gênero *Lippia*, buscando contribuir na descoberta de novos fitofármacos. Este trabalho foi estruturado em duas etapas principais. A primeira etapa foi um estudo documental das fichas da Essencioteca, abrangendo catalogação, digitação e digitalização, revisão da nomenclatura botânica e análise estatística multivariada de dados fitoquímicos das espécies por Análise de Componentes Principais (ACP) e Análise de Cluster Hierárquico (ACH). A segunda etapa refere-se a análises *in silico* para a predição de propriedades biológicas, bem como de parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos. Foram encontradas 900 fichas de análises de óleos essenciais, deste total, 95 fichas do gênero *Lippia* foram incluídas para avaliação abrangendo as espécies *L. thymoides*, *L. organoides*, *L. alba*, *L. microphylla*, *L. grata* e *L. alnifolia*. As análises quimiométricas por ACP e ACH permitiram estabelecer diversos quimiotipos vegetais para as espécies. As análises *in silico* viabilizaram a predição de diversas propriedades biológicas para os constituintes voláteis das espécies, considerando um espectro de ações antibacterianas, antifúngicas e antivirais. O beta-farneseno apresentou o maior potencial de ação biológica ( $P_a=0,781$ ) contra rinovírus e ação inibidora da esqualeno epoxidase ( $P_a=0,213$ ) e elevado potencial como antifúngico ( $P_a=0,607$ ), e apesar de ser pobremente absorvido pelo intestino de acordo com os modelos BOILED-Egg e Caco-2, foi o fitoconstituente com melhor permeabilidade cutânea e não se demonstrou mutagênico em simulações do teste de Ames, tornando-se promissor como molécula líder e/ou protótipo para a síntese de análogos candidatos a fármacos antifúngicos. A Essencioteca do Professor Francisco José de Abreu Matos pode ser considerada uma valiosa fonte de informações sobre plantas aromáticas do Nordeste.

**Palavras-chave:** Óleos essenciais, *Lippia*, Quimiometria, Antimicrobianos.

## ABSTRACT

Francisco José de Abreu Matos was a researcher renowned for his research on medicinal plants, especially species from the Northeast of Brazil. During his career, he conducted several phytochemical investigations, leaving a unique documental collection containing hundreds of analyses of essential oils that make up the "Essenciotecca de Matos". However, the pharmacochemical potential of most of these plant derivatives has not been fully elucidated. Given the emergence of resistant strains of microorganisms, there is a need to promote the bioprospecting of antimicrobial natural products. Computational simulations concatenated with phytochemical study techniques can optimize the discovery of new drugs from natural products. The objective of this study was to evaluate the antimicrobial pharmacochemical potential of volatile constituents of Northeastern plant species present in the "Essenciotecca de Matos" belonging to the genus *Lippia*, seeking to contribute to the discovery of new phytochemicals. This work was structured in two main steps. The first step was a documental study of the Essenciotecca records, including cataloguing, typing and digitalization, botanical nomenclature review and multivariate statistical analysis of phytochemical data of the species by Principal Component Analysis (PCA) and Hierarchical Cluster Analysis (HCA). The second step refers to *in silico* analyses for the prediction of biological properties as well as pharmacokinetic and toxicological parameters. 900 essential oil analysis sheets were found, of this total, 95 sheets from the genus *Lippia* were included for evaluation covering the species *L. thymoides*, *L. organoides*, *L. alba*, *L. microphylla*, *L. grata* and *L. alnifolia*. Chemometric analyses by PCA and HCA allowed establishing several plant chemotypes for the species. The *in silico* analyses enabled the prediction of several biological properties for the volatile constituents of the species, considering a spectrum of antibacterial, antifungal and antiviral actions. Beta-farnesene showed the highest potential biological action ( $P_a=0.781$ ) against rhinoviruses and inhibiting action of squalene epoxidase ( $P_a=0.213$ ) and high potential as antifungal ( $P_a=0.607$ ), and despite being poorly absorbed by the intestine according to BOILED-Egg and Caco-2 models, was the phytoconstituent with the best skin permeability and was not shown to be mutagenic in Ames test simulations, making it promising as a lead molecule and/or prototype for the synthesis of analogues as antifungal drug candidates. The Essenciotecca of the Professor Francisco José de Abreu Matos can be considered a valuable source of information about aromatic plants from the Northeast of Brazil.

**Keywords:** Essential oils, *Lippia*, Chemometrics, Antimicrobials.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Atualização da nomenclatura botânica de <i>Lippia</i> e registro de exsicatas.....	37
Quadro 2 – Território dos biomas nos municípios citados para ocorrências de <i>Lippia</i> no Nordeste referente aos registros da Essencioteca. ....	40
Quadro 3 – Descrição das principais informações acerca de documentos referentes a <i>L. alba</i> . 41	
Quadro 4 – Descrição das principais informações acerca de documentos referentes a <i>L. origanoides</i> . ....	42
Quadro 5 – Descrição das principais informações acerca de documentos referentes a <i>L. grata</i> . ....	42
Quadro 6 – Descrição das principais informações acerca de documentos referentes a <i>L. microphylla</i> . ....	43
Quadro 7 – Descrição das principais informações acerca de documentos referentes a <i>L. thymoides</i> . ....	43
Quadro 8 – Descrição das principais informações acerca de documentos referentes a <i>L. alnifolia</i> . ....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Teor de constituintes majoritários dos registros de <i>Lippia alba</i> da Essencioteca Prof. Francisco José de Abreu Matos .....	45
Tabela 2 – Teor de constituintes majoritários dos registros de <i>Lippia origanoides</i> da Essencioteca Prof. Francisco José de Abreu Matos.....	46
Tabela 3 – Teor de constituintes majoritários dos registros de <i>Lippia</i> spp. da Essencioteca Prof. Francisco José de Abreu Matos. ....	47
Tabela 4 – Avaliação do potencial de ações antibacterianas para constituintes voláteis do gênero <i>Lippia</i> . ....	64
Tabela 5 – Avaliação do potencial de ações antifúngicas para constituintes voláteis do gênero <i>Lippia</i> . ....	65
Tabela 6 – Avaliação do potencial de ações antivirais para constituintes voláteis do gênero <i>Lippia</i> . ....	66
Tabela 7 – Predição de parâmetros farmacocinéticos para constituintes majoritários dos óleos essenciais de espécies do gênero <i>Lippia</i> . ....	67
Tabela 8 – Predição de parâmetros toxicológicos para constituintes majoritários dos óleos essenciais de espécies do gênero <i>Lippia</i> . ....	69

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Etapas sequenciais na triagem virtual de moléculas bioativas de origem natural. ....	26
Figura 2 — Exemplo de ficha de registro de plantas aromáticas da Essencioteca Professor F.J.A Matos. ....	28
Figura 3 — Essencioteca Professor Francisco José de Abreu Matos .....	30
Figura 4 — Modelo BOILED-Egg.....	34
Figura 5 — Classificação das fichas da Essencioteca Prof. FJA Matos, de acordo com o gênero.36	
Figura 6 — Sequência de etapas para a seleção de fichas referentes ao gênero <i>Lippia</i> da Essencioteca. ....	38
Figura 7 — Municípios visitados pelo Professor FJA Matos e sua equipe para a obtenção de material vegetal. ....	39
Figura 8 — ACP da composição química para óleos essenciais da espécie <i>Lippia alba</i> . ....	48
Figura 9 — Gráfico dos <i>loadings</i> do Componente Principal 1 X Componente Principal 2 para os fichas de <i>Lippia alba</i> . ....	49
Figura 10 — Dendograma representando a similaridade química de óleos essenciais da espécie <i>Lippia alba</i> . ....	50
Figura 11 — ACP da composição química para óleos essenciais da espécie <i>Lippia organoides</i> ..	52
Figura 12 — Gráfico dos <i>loadings</i> do Componente Principal 1 X Componente Principal 2 para os fichas de <i>Lippia organoides</i> . ....	53
Figura 13 — Dendograma representando a similaridade química de óleos essenciais da espécie <i>Lippia organoides</i> .....	53
Figura 14 — ACP da composição química para óleos essenciais de diferentes espécies do gênero <i>Lippia</i> . ....	56
Figura 15 — Gráfico dos <i>loadings</i> do Componente Principal 1 X Componente Principal 2 para diferentes espécies do gênero <i>Lippia</i> .....	56
Figura 16 — Dendograma representando a similaridade química de óleos essenciais de diferentes espécies do gênero <i>Lippia</i> . ....	58
Figura 17 — Moléculas selecionadas para execução de testes <i>in silico</i> . ....	59
Figura 18 — Gráfico BOILED-Egg para fitoconstituintes voláteis majoritários de <i>Lippia</i> .....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP	Análise de Componentes Principais
ACH	Análise de Cluster Hierárquico
APG	<i>Angiosperm Phylogeny Group</i>
BBB	Penetração Cerebral
BNB	Banco do Nordeste do Brasil
BOILED-Egg	<i>Brain Or IntestinaL EstimateD Permeation Predictive Model</i>
Caco-2	Adenocarcinoma de colón humano
CEME	Central de Medicamentos
CG	Cromatografia Gasosa
CG/EM	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
CMV	Citomegalovírus
CP1	Componente Principal 1
CP2	Componente Principal 2
DQOI	Departamento de Química Orgânica e Inorgânica
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
hERG	<i>human ether-a-go-go related gene channel</i>
HIA	Absorção Gastrointestinal Passiva
LBVS	Triagem Virtual Baseada no Ligante
LPN	Laboratório de Produtos Naturais
MDCK	<i>Madin-Darby Canine Kidney</i>
Pa	Potencial da substância “ser ativa”
PADETEC	Parque de Desenvolvimento Tecnológico
PASS	<i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i>
Pi	Potencial da substância “ser inativa”
PPPM	Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais
QSAR	Relação quantitativa de estrutura-atividade
REPLAME	Relação Estadual de Plantas Medicinais
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SBVS	Triagem Virtual Baseada em Estrutura

Si	Silício
tPSA	Área de Superfície Polar Topológica
WLOGP	Coeficiente de Partição de Wildman

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>18</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Objetivo geral .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>20</b>
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>20</b>
<b>4.1 Plantas Medicinais e Fitoterapia.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2 Óleos Essenciais .....</b>	<b>22</b>
<b>4.3 Gênero Lippia sp. ....</b>	<b>23</b>
<b>4.4 Métodos in silico - Simulações Computacionais .....</b>	<b>25</b>
<b>4.5 Francisco José de Abreu Matos .....</b>	<b>27</b>
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
<b>5.1 Natureza do estudo.....</b>	<b>30</b>
<b>5.2 Infraestrutura .....</b>	<b>30</b>
<b>5.3 Métodos .....</b>	<b>30</b>
<b>5.3.1 Etapa I: Análise documental de registros da Essencioteca .....</b>	<b>31</b>
<b>5.3.2 Etapa II: Análises in silico.....</b>	<b>32</b>
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>6.1 Descrição do acervo documental da Essencioteca.....</b>	<b>36</b>
<b>6.2 Composição fitoquímica das espécies de Lippia constantes na Essencioteca. ....</b>	<b>40</b>
<b>6.3 Análise Estatística Multivariada.....</b>	<b>48</b>
<b>6.3.1 Lippia alba .....</b>	<b>48</b>
<b>6.3.2 Lippia origanoides.....</b>	<b>52</b>
<b>6.3.3 Lippia spp.....</b>	<b>55</b>
<b>6.4 Estudo in silico .....</b>	<b>58</b>
<b>6.4.1. Seleção de moléculas para análises in silico. ....</b>	<b>58</b>

<b>6.4.2 Avaliação do potencial de ação biológica dos componentes majoritários dos óleos essenciais. ....</b>	<b>60</b>
<b>6.4.3 Predição de parâmetros farmacocinéticos dos componentes majoritários dos óleos essenciais ....</b>	<b>62</b>
<b>6.4.3 Predição de parâmetros toxicológicos dos componentes majoritários dos óleos essenciais ....</b>	<b>68</b>
<b>6.4.4 Modelo BOILED-Egg ....</b>	<b>70</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS ....</b>	<b>72</b>
<b>REFERÊNCIAS ....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO ....</b>	<b>89</b>
<b>APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA ....</b>	<b>90</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os primórdios do século XX marcaram o início da era dos antimicrobianos na saúde. A era moderna da quimioterapia antimicrobiana começa em 1936, segundo Brunton, Hilal-Dandan e Knollman (2018) com a introdução da sulfanilamida na prática clínica e a penicilina disponível em quantidades suficientes para uso clínico em 1941, sendo desde então, descobertas numerosas classes de antimicrobianos.

Na atualidade, dispomos de centenas de fármacos e cerca de 30% ou mais de todos os pacientes hospitalizados no mundo são tratados com um ou mais recursos de antibioticoterapia (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2018). Entretanto, o sucesso da terapia antimicrobiana apregoado no século passado, vem dando indícios preocupantes. O número de microrganismos resistentes aos antimicrobianos vem aumentando substancialmente, ocasionando graves prejuízos ao homem. A resistência antimicrobiana é um dos maiores desafios da medicina moderna (CHÁVEZ-JACOBO, 2020).

De acordo com Brunton, Hilal-Dandan e Knollman (2018) pode-se dizer que o frequente uso incorreto dos antimicrobianos em decorrência do uso empírico no tratamento de infecções, sem antes identificar o microrganismo responsável, tem resultado em alguns casos de superinfecção. Segundo Chávez-Jacobo (2020), na última década, um grupo de seis bactérias provou sua capacidade de "escapar" aos efeitos de quase todos os antimicrobianos disponíveis e ser a principal causa de infecções hospitalares, ficando conhecido como ESKAPE. As siglas são derivadas da primeira letra da categoria taxonômica do gênero, ou seja, do nome científico de cada uma dessas bactérias (*Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.) (CHÁVEZ-JACOBO, 2020).

*Candida auris* é um fungo emergente frequentemente relatado como resistente a vários medicamentos antifúngicos comumente usados para tratar infecções por *Candida* (CASTRO *et al*, 2019). Recentemente, noticiou-se no Brasil, o primeiro caso de infecção por *C. auris* em um paciente da Bahia.

Além disso, a pandemia de Covid-19 segundo Acosta *et al.* (2020) evidencia que impactos na natureza podem retornar rapidamente em severos prejuízos aos seres humanos.

Assim, faz-se necessário ampliar de forma transdisciplinar, os estudos científicos voltados para a área microbiológica, visto que, em um mundo globalizado não só o uso incorreto de antimicrobianos na prática clínica pode levar à emergência de cepas resistentes de

microrganismos, como também o uso irracional na pecuária, na lavoura, na indústria de alimentos, entre outros, o que afeta a todos.

A natureza sempre foi fonte de novos fármacos, mas as maiores dificuldades com os estudos que investigam produtos naturais são o alto custo e a necessidade de longos períodos de tempo para investigar, em ampla escala, a ação farmacológica de compostos isolados. A descontinuidade de pesquisas acadêmicas, contribui para a falta de conhecimento acerca do potencial farmacológico total de um determinado fitocomposto (HARVEY, 2008; OLIVEIRA et al., 2014).

Na atualidade, a tecnologia possibilita mecanismos de investigação cada vez mais precisos e de menor custo. A química medicinal é uma área de conhecimento que apresenta natureza multidisciplinar, integrando diversos campos de estudo, como a informática, a farmacologia, a química orgânica, a biologia molecular, dentre outras, empregadas na investigação da farmacodinâmica de moléculas com potencial de aplicação farmacêutico (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

Métodos de simulação computacional estão se mostrando importantes na avaliação do potencial de ação biológica para moléculas orgânicas, constituindo assim os denominados ensaios *in silico* (PALMEIRA et al., 2019). A abordagem *in silico* se apresenta como um novo paradigma na investigação e desenvolvimento de fármacos, tanto em escala industrial como na acadêmica (SCHMIDT; PAPIN; MUSANT, 2013).

Os ensaios *in silico* apresentam uma série de vantagens, dentre elas, pode-se destacar a redução do uso de animais de laboratório, redução do uso de reagentes, otimização de custos e o fato de que não é necessário que os compostos a serem testados, obrigatoriamente, tenham sido anteriormente sintetizados ou existam fisicamente no momento da análise (CRUZ et al., 2019; EKINS; MESTRES; TESTA, 2007). Entretanto, conforme Victal et al., (2014), as simulações computacionais se tratam de métodos complementares aos testes *in vitro* e *in vivo*, e não substitutivos.

Óleos essenciais são produtos derivados de matéria-prima vegetal, extraídos por processos específicos como destilação por arraste à vapor, prensagem mecânica do epicarpo de frutos, dentre outras técnicas, e são derivados vegetais caracterizados pela grande complexidade de substâncias químicas voláteis, de caráter lipofílico e com odor característico (BRASIL, 2018; DHIFI et al., 2016).

Diversas atividades biológicas são relatadas para óleos essenciais como, antioxidante, antineoplásica, ansiolítica, analgésica e antimicrobiana (DENG et al., 2020; JEONG et al., 2013; KASKOOS, 2019). Usualmente, relaciona-se a atividade terapêutica do óleo essencial a

um componente majoritário deste, entretanto, pode ocorrer sinergismo entre fitoconstituintes do óleo (CUNHA; ROQUE; NOGUEIRA, 2012).

Devido à complexa mistura de constituintes químicos presentes na composição de um único óleo essencial, este pode afetar diversos alvos celulares simultaneamente, dificultando o desenvolvimento de mecanismos de resistência desenvolvidos por microorganismos (BAKKALI et al., 2008; CARSON; MEE; RILEY, 2002; DAFERERA, ZIOGAS; POLISSIOU, 2003). Estudos relatam ainda que, alguns óleos essenciais, possuem potencial terapêutico para aplicação concomitante com antimicrobianos convencionais, podendo favorecer a eficácia destes últimos. (NAFIS et al., 2019; SAAD et al., 2010; SALEM et al., 2018; SILVA et al., 2011).

Sabe-se que o bioma Caatinga é único no mundo e o Horto de Plantas Medicinais da Universidade Federal do Ceará é considerado um dos únicos bancos de germoplasma de plantas medicinais no Brasil em que as características genéticas das espécies constantes, em sua grande maioria provenientes da Caatinga, que estão sendo conservadas desde a década de 1980, por meio de reprodução assexuada (CARDOSO, 2016). Esta coleção é de grande relevância para o país, pois consiste na agregação de valores de cada espécie em cultivo e possui um histórico que vai desde a seleção inicial feita com base nas informações populares sobre o uso medicinal, a fidedignidade da matriz até a certificação botânica realizada no Herbário Prisco Bezerra do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará (MATOS, 2002). As espécies medicinais já validadas, foram coletadas no próprio local da informação e vem sendo multiplicadas para integrar as novas Farmácias Vivas a mais de 30 anos, dentre elas, espécies de *Lippia*.

Além disso, o acervo científico conta com dados referentes às análises cromatográficas de mais de 3 mil amostras de óleos essenciais de aproximadamente mil espécies nativas da Caatinga brasileira. Tais análises foram realizadas principalmente no âmbito do Programa de Plantas Medicinais e Aromáticas do Nordeste, o qual almejava identificar botanicamente as espécies da flora nordestina e validar cientificamente os usos populares destas relatados pelas comunidades (WADDINGTON, 2008).

O termo essencioteca, aqui utilizado, refere-se ao lugar onde se guardam coleções de análises de óleos essenciais. Esclarecendo-se que existe um acervo com centenas de análises de óleos essenciais (essencioteca), constando para cada óleo essencial uma ficha técnica com a descrição do nome popular da planta, nome científico, parte usada, método de extração com os dados de análise por Cromatografia Gasosa (CG) incluindo Índices Kowats, teores dos constituintes químicos com seus respectivos espectros de massa.

Assim, dada a emergência de cepas microbianas resistentes ao arsenal terapêutico disponível na atualidade e partindo-se da hipótese que as espécies medicinais da Caatinga podem representar fonte de novos fármacos, o estudo visa avaliar, por abordagem *in silico*, o potencial farmacológico dos constituintes químicos majoritários dos óleos essenciais das espécies de *Lippia* sp. constantes no acervo científico, bem como estimar aspectos farmacocinéticos e toxicológicos, contribuindo para o enriquecimento da essencioteca, construída a partir dos relatórios técnicos oriundos de expedições científicas pela Caatinga do Nordeste Brasileiro, com ênfase nas espécies de *Lippia* spp.

## 2 JUSTIFICATIVA

Três grandes projetos científicos no âmbito de plantas medicinais do Nordeste brasileiro podem ser destacados: Programa Flora (1978 – 1986), Programa de Óleos Essenciais e Plantas Medicinais do Nordeste (1974 – 1983) e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais – PPPM (1982-1986) do Ministério da Saúde, através da extinta CEME (Central de Medicamentos). Durante a execução e a coordenação desses projetos foram coletadas informações sobre plantas medicinais que eram registradas em relatórios técnicos-científicos.

Estes dados fazem parte de um acervo sob guarda da Universidade Federal do Ceará. Diante da riqueza desse acervo único, tornou-se imprescindível organizar, catalogar e estruturar, com ajuda de especialistas em arquivologia, a *Etnofarmacopeia* (2019) e mais recentemente a *Essencioteca* (2023), na qual há um riquíssimo acervo científico sobre plantas aromáticas e medicinais da Caatinga.

Estudos com produtos naturais apresentam entraves recorrentes, principalmente os elevados custos e a necessidade de longos períodos de tempo para investigar, em ampla escala, a ação farmacológica de compostos isolados. A descontinuidade das pesquisas acadêmicas dificulta o progresso do conhecimento envolvendo o potencial terapêutico de fitocompostos. Algumas tecnologias recentes viabilizam mecanismos de investigação cada vez mais precisos, direcionados e de menor custo. A validade das técnicas de simulação computacional na previsão de parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos têm sido cada vez mais reconhecida. Os softwares usados nestas análises *in silico* empregam algoritmos estatísticos robustos que são capazes de predizer aspectos farmacocinéticos de moléculas orgânicas com confiança significativa.

Os ensaios *in silico* apresentam diversas vantagens, dentre elas, pode-se destacar o atendimento ao princípio dos 3R 's para a redução, substituição e refinamento do uso de animais de laboratório, promovendo a redução do consumo de insumos em pesquisas, e assim otimizando custo-efetividade. Adicionalmente, é importante salientar o fato de que não é necessário que os compostos a serem testados tenham sido purificados, isolados e/ou sintetizados antes do início das simulações computacionais. Desta maneira, a realização dos dispendiosos procedimentos para a obtenção de substâncias purificadas apenas é prosseguida ao alcançar-se evidências da capacidade de atuação biológica dos fitocompostos.

É importante ressaltar que a Caatinga, bioma exclusivamente brasileiro, sempre foi preterido por políticas de conservação influenciado, em parte, por uma visão equivocada de que o semiárido nordestino devido sua escassez hídrica, possuísse limitada biodiversidade, pobreza

paisagística e baixo endemismo, características estas adotadas por quem desconhece a riqueza e importância da “Mata Branca”. Recentemente tem ocorrido uma valorização pela comunidade científica das potencialidades bioprospectivas da flora da Caatinga, associado aos importantes avanços de metodologias que possibilitem melhoria dos estudos químicos e farmacológicos têm criado caminhos para a obtenção de novos produtos farmacologicamente ativos a partir de espécies vegetais desse bioma (SÁ-FILHO et al., 2021; SOUZA et al., 2022).

Assim, este trabalho é viável e pode contribuir para o desenvolvimento científico e tecnológico do Estado do Ceará através da exploração da Essencioteca, valorização de espécies vegetais da Caatinga, através da aplicação de técnicas de investigação de atividade farmacológica com excelente custo-benefício e alta taxa de sucesso na busca de novos fitofármacos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Avaliar o potencial farmacológico antimicrobiano de constituintes voláteis de espécies vegetais do Nordeste presentes na “Essencioteca de Matos” pertencentes ao gênero *Lippia*, buscando contribuir na descoberta de novos fitofármacos.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Catalogar e digitalizar relatórios técnico-científicos de extrações de óleos essenciais aromáticas da Caatinga, com ênfase no gênero *Lippia* sp.;
- Revisar a nomenclatura botânica das plantas medicinais e aromáticas citadas nas fichas, em consonância com a 4ª versão do *Angiosperm Phylogeny Group* - APG/2016;
- Analisar informações contidas nas fichas de análises de óleos essenciais pelas técnicas quimiométricas de Análise de Componentes Principais (ACP) e Análise de Cluster Hierárquico (ACH).
- Estimar parâmetros farmacocinéticos, incluindo permeabilidade cutânea, ligação às proteínas plasmáticas, permeabilidade em células Caco-2 (colon adenocarcinoma), inibição da CYP3A4 e permeabilidade em células MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*), permeação intestinal e permeação através da barreira hematoencefálica para os principais fitoconstituintes voláteis registrados em espécies do gênero *Lippia* constantes na Essencioteca.
- Predizer parâmetros toxicológicos, incluindo carcinogenicidade em ratos, carcinogenicidade em camundongos, toxicidade aguda para algas, toxicidade aguda para peixes medaka e minnow, teste de ames e inibição *in vitro* do *human ether-a-go-go related gene channel* (hERG) para os principais fitoconstituintes voláteis registrados em espécies do gênero *Lippia* constantes na Essencioteca.
- Avaliar o potencial de bioprospecção farmacêutica antimicrobiana de substâncias voláteis oriundas do gênero *Lippia*, por meio da análise dos resultados obtidos em estudos de simulação computacional.

### 4 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 4.1 A importância de fitoconstituintes para a bioprospecção farmacêutica

A utilização das plantas medicinais é uma prática antiga que ultrapassou diversos obstáculos durante o processo de desenvolvimento da humanidade, chegando até a atualidade, e ainda sendo um recurso largamente usado por grande parte da população mundial na busca por melhor qualidade de vida. Estima-se que cerca de 80% da população mundial recorre às práticas tradicionais envolvendo o uso de plantas medicinais nos seus cuidados básicos em saúde (WHO, 2011). Por muito tempo, as plantas medicinais e seus derivados foram os únicos recursos disponíveis na medicina popular de diversas comunidades ao redor do mundo (SIMÕES et al., 2016).

A concepção da fitoterapia no Brasil foi fruto da combinação de práticas tradicionais envolvendo plantas medicinais da sociobiodiversidade de várias comunidades, incluindo povos originários, europeus e africanos (ESTEVES et al., 2020). Boing et al. (2019) ao examinar os dados da Pesquisa Nacional de Saúde conduzida em 2013, constatou que a fitoterapia e o uso das plantas medicinais se constituem como a prática integrativa e complementar mais empregada no Brasil.

A consolidação da fitoterapia moderna foi atrelada ao estabelecimento da química orgânica como campo científico. A primeira molécula ativa de origem vegetal isolada foi a morfina oriunda do ópio (*Papaver somniferum*) (MIRALDI & BAINI, 2018). A partir do século XIX, com a ampliação da química de produtos naturais e de pesquisas farmacológicas com fitoconstituintes bioativos, diversos outros fitofármacos foram elucidadas, como a atropina, a tubocurarina e a cocaína, permitindo desvendar novas classes terapêuticas como os anticolinérgicos, bloqueadores neuromusculares e anestésicos locais, respectivamente (SIMÕES et al., 2016). As vantagens em utilizar fitofármacos (isto é, substâncias de origem vegetal individualmente isoladas) são a melhor compreensão sobre o mecanismo de ação farmacológico, maior entendimento das interações medicamentosas e efeitos adversos, assim como a facilidade no estudo de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas (CARMONA & PEREIRA, 2013).

Fitoconstituintes também podem ser quimicamente modificados para a obtenção de novas substâncias com maior aplicabilidade farmacêutica, como no caso do ácido acetilsalicílico, um anti-inflamatório que apresenta menos efeitos adversos do que a molécula de partida, o ácido salicílico oriundo do salgueiro (*Salix alba* L.) (LOPES et al., 2018).

Todavia, produtos naturais apresentam uma rica composição fitoquímica. Desta forma, geralmente constata-se uma multiplicidade de moléculas bioativas em um único derivado

vegetal, sendo este conjunto denominado fitocomplexo. O fitocomplexo se trata da totalidade dos fitoconstituintes de uma espécie medicinal, oriundos do metabolismo primário e/ou metabolismo secundário, os quais, quando associados, são atribuídos como os responsáveis pelas propriedades biológicas da planta medicinal e seus derivados (ANVISA, 2021). Aponta-se que o uso de fitocomplexos em detrimento de fitofármacos isolados pode ser vantajoso, uma vez que o sinergismo de metabólitos secundários ativos pode atuar sobre múltiplos alvos farmacológicos simultaneamente (EFFERTH & KOCH, 2011).

O Brasil detém entre 15 a 20% da biodiversidade de todo o planeta, entretanto a maior parte das espécies da flora do país ainda não foi devidamente investigada (MAGALHÃES et al., 2019; LEITE; CAMARGOS; CASTILHO et al., 2021). Apesar do alto grau de endemismo, poucos medicamentos oriundos de plantas medicinais brasileiras foram casos de sucesso, como aconteceu para Acheflan®, Fitoscar® e Melagrião® (SILVA et al., 2022). O desenvolvimento industrial do setor de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil pode contribuir para o progresso tecnológico e industrial do país, assim como promover o aumento da oferta de opções terapêuticas para o público em geral (LEITE; CAMARGOS; CASTILHO et al., 2021)

## 4.2 Óleos Essenciais

Denominam-se plantas aromáticas todas aquelas que possuem odor ou aroma, usualmente agradáveis, gerado pela presença de óleos essenciais armazenados em alguma parte do vegetal (CUNHA; ROQUE; NOGUEIRA, 2012). Os óleos essenciais podem ser encontrados em diversos órgãos das plantas, desde flores, folhas e rizomas, e até sementes, frutas e caules (DHIFI et al., 2016). São secretados por estruturas internas, como canais e bolsas, ou externas, como osmóforos e tricomas glandulares (CHRISTAKI et al., 2012).

Do ponto de vista químico, são constituídos por uma ampla diversidade de substâncias, geralmente com peso molecular inferior a 300, principalmente por terpenos funcionalizados ou não, com hidrocarbonetos, álcoois, cetonas, ésteres, aldeídos, fenóis, amins e amidas (MODZELEWSKA et al., 2005; TROMBETTA et al., 2005).

Os óleos voláteis podem apresentar alta variabilidade na composição química, devido a diversos fatores, como os relacionados à sazonalidade, idade da planta, região geográfica, índice pluviométrico, radiação solar, temperatura, condições genéticas e fisiológicas, tratamento pós-colheita e método de extração empregado, dentre outras (MOHAGHEGHNIAPOUR et al., 2018; SALGUEIRO; MARTINS; CORREIA; 2010).

Dentre os métodos extrativos utilizados para a obtenção de óleos essenciais, podem-se destacar: extração por arraste à vapor, extração por hidrodestilação, extração supercrítica,

extração subcrítica, extração por gás refrigerante, extração por extrusão ou prensagem, extração a vácuo, extração por enfloração (*enfleurage*), extração por solventes e extração por óleos vegetais (WOLFFENBUTTEL, 2019).

Estes derivados vegetais possuem diversas aplicações tecnológicas, desde a indústria de alimentos como antioxidantes e/ou conservantes naturais, na perfumaria como fragrâncias e até mesmo em formulações cosméticas e farmacêuticas como ativos e/ou excipientes (BIZZO; HOVELL; REZENDE, 2009). Ademais, observa-se crescimento industrial relevante dos óleos essenciais no âmbito da aromaterapia, registrando-se mais de 100 países produtores (BAŞER; BUCHBAUER, 2021).

### 4.3 Gênero *Lippia* sp.

A família *Verbenaceae* possui 800 espécies conhecidas até o momento, sendo estas distribuídas em 32 gêneros, a maioria destes ocorrendo no continente americano, com apenas alguns poucos táxons apresentando-se nos continentes da Oceania, Ásia, África e Europa. Este táxon é um importante elemento em regiões áridas e semi-áridas das Américas (FROST et al., 2017). Entretanto, também ocorre em florestas tropicais úmidas e secas, florestas nubladas e pastagens altas andinas (OLMSTEAD, 2013). O Brasil abriga a maior riqueza desta família botânica, contendo 290 espécies catalogadas e destas 62,75% são endêmicas (CARDOSO et al., 2020).

O segundo maior gênero de toda a família *Verbenaceae* é o *Lippia* sp, apresentando cerca de 200 espécies, encontradas principalmente em territórios da América do Sul e Central (TROPICOS, 2022). O Brasil é um dos principais países com maior diversidade de espécies do gênero, com foco na caatinga e no cerrado, biomas onde estas plantas chamam atenção pela floração proeminente e intenso odor aprazível (GOMES; NOGUEIRA; MORAES, 2011).

Existe uma grande quantidade de sinonímias botânicas para indivíduos idênticos de *Lippia* e um significativo número de publicações científicas envolvendo o gênero, o que dificulta a identificação botânica adequada para estas espécies. Neste contexto, podem ocorrer dificuldades durante a avaliação de dados fitoquímicos, com vistas a estudos quimiotaxonômicos, pois muitas espécies são identificadas por meio da sinonímia botânica, em detrimento da nomenclatura binomial oficial atualizada para a referida espécie (SOARES, 2001).

*Lippia* L. é rico em exemplares vegetais aromáticos, ou seja, plantas produtoras de óleos essenciais. Estes óleos voláteis são caracterizados como misturas heterogêneas, os quais contêm diferentes concentrações de fitoquímicos (PÉREZ-ZAMORA; TORRES; NUNES.,

2018). Além da riqueza de fitoconstituintes voláteis, diversos metabólitos fixos são relatados para espécies de *Lippia*, incluindo flavonóides, iridóides, fenilpropanóides e oxilipinas (LEYVA-JIMÉNEZ et al., 2019).

Dados etnobotânicos apontam que as espécies deste gênero são utilizadas principalmente para o manejo de doenças gastrointestinais, respiratórias e aquelas relacionadas ao sistema nervoso por meio do preparo de decocção ou infusão de suas partes aéreas (CAMILO et al., 2022).

A literatura aponta evidências de diversas ações farmacológicas para óleos essenciais de *Lippia*, algumas destas corroboram com utilizações mencionadas pelas comunidades, como: antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória, antiviral, antiprotozoária, antifúngica, dentre outras (FONTENELLE et al., 2010; GUIMARÃES et al., 2014; MENDES et al., 2010; PILAU et al., 2011).

Dentre as espécies mais utilizadas na medicina popular da América do Sul, destacam-se *Lippia organoides* (TELES et al., 2014) e *Lippia alba* (HENNEBELLE et al., 2008). Estas espécies estão inseridas na REPLAME (Relação Estadual de Plantas Medicinais) do estado do Ceará, sendo recomendadas para o emprego no âmbito da fitoterapia em saúde pública (CEARÁ, 2012). Ambas apresentam múltiplos quimiotipos (isto é, raças químicas), o que pode implicar em alteração do perfil de aplicação terapêutica (LOPES et al., 2020; STASHENKO et al., 2010).

Em função de estudos químicos, organolépticos e morfológicos, as espécies vegetais conhecidas como “cidreira” (*Lippia alba*), no Nordeste, são classificadas em três quimiotipos fundamentais: quimiotipo I, com elevados valores de citral e mirceno no óleo essencial, cujas folhas são ásperas e grandes; quimiotipo II, com teores elevados de citral e limoneno, no qual se observam folhas e ramos delicados; quimiotipo III, cujo óleo essencial é rico em carvona e limoneno, sendo morfológicamente semelhante ao quimiotipo II, mas com odor cítrico adocicado (BLANCO et al., 2013; GOMES et al., 2019; VALE et al., 1999).

Quanto a espécie *Lippia organoides*, vários quimiotipos são relatados incluindo carvacrol, carvacrol e timol, cinamato,  $\alpha$ - e  $\beta$ -felandrenos, cimeno e limoneno e o quimiotipo para-cimeno e 1,8-cineol (SARRAZIN et al., 2015; RIBEIRO et al., 2014; STASHENKO et al., 2010; VICUNÃ, STASHENKO & FUENTES, 2010). Entretanto, vários estudos apontam que o principal quimiotipo encontrado na Caatinga é o quimiotipo timol (OLIVEIRA et al., 2018; SANTOS et al., 2015; MONTEIRO et al., 2007).

#### 4.4 Métodos *in silico* - Simulações Computacionais

Em analogia aos termos clássicos, *in vitro* e *in vivo*, a expressão *in silico* foi estabelecida para se referir aos ensaios laboratoriais simulados em ambiente computacional. “*Silico*” é uma referência ao elemento químico silício (Si), um semicondutor largamente utilizado em microeletrônica para a confecção de processadores e chips de dispositivos tecnológicos como computadores e celulares (NOORI & SPANAGEL, 2013).

O *screening in silico* tem sido adotado por instituições de pesquisa e indústrias farmacêuticas como método auxiliar na avaliação da eficácia e segurança de moléculas candidatas a medicamentos (BRITO, 2011). Agências regulatórias ao redor do mundo, como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Chemicals Agency* (ECHA) vem fomentando a utilização de tecnologias envolvendo o uso de simulações computacionais no planejamento de fármacos (ECHA, 2016; VALERIO-JUNIOR, 2009). Existem várias ferramentas disponíveis para a realização de análises *in silico*, muitas destas disponíveis gratuitamente na internet.

A triagem virtual de fitoquímicos apresenta dois principais tipos de abordagens: Triagem Virtual Baseada no Ligante (LBVS) e Triagem Virtual Baseada em Estrutura (SBVS). Ambas abordagens têm sido utilizadas na prospecção de substâncias bioativas (SANTANA et al., 2021).

Em LBVS, o pesquisador submete a molécula de interesse em um servidor virtual. A molécula inserida é decomposta em descritores que se tratam de representações numéricas quantitativas acerca de características moleculares relacionadas a ação biológica (BANEGAS-LUNA; CERÓN-CARRASCO; PÉREZ-SÁNCHEZ, 2018). Diferentes tipos de descritores são relatados incluindo topológicos, geométricos, físico-químicos, eletrônicos, termodinâmicos, constitucionais, dentre outros (KHAN et al., 2016). Os descritores extraídos de uma molécula são comparados com um conjunto de dados de outras moléculas biologicamente caracterizadas que constituem um banco de dados pré-estabelecido da ferramenta (*training set*). A relação quantitativa de estrutura-atividade (QSAR) é calculada utilizando algoritmos de similaridade para avaliar a relação entre a estrutura da molécula inserida com as pertencentes ao *training set* (YANG et al., 2020). Desta forma, é possível realizar o cálculo dos parâmetros de interesse, sejam estes farmacocinéticos, toxicológicos ou farmacodinâmicos.

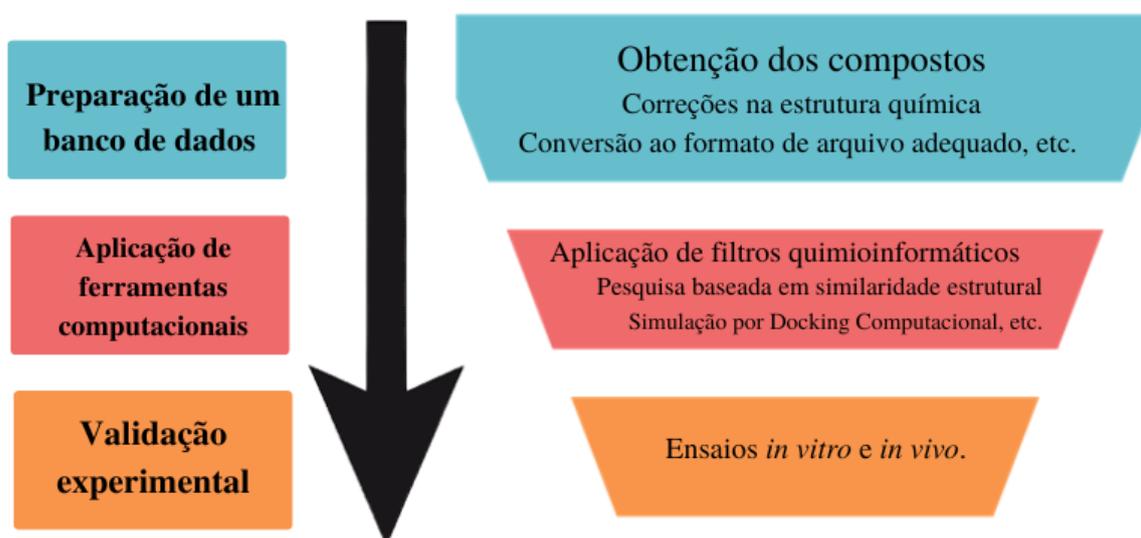
A abordagem SBVS utiliza informações estruturais do receptor de interesse para a modelagem de seus potenciais ligantes bioativos (VARELA-RIAL & MAJEWSKI, 2022). Dentre as informações relevantes são consideradas a composição dos resíduos de aminoácidos

do sítio ativo do receptor, afinidade do ligante pelo receptor, mapa de interações intermoleculares entre ligante e receptor, distribuição de cargas na superfície molecular e a conformação do receptor ao interagir com um outro ligante padrão (PANTSAR & POSO, 2018; TAO et al., 2020)

A LBVS requer menor tempo, apresenta execução simplificada e não necessita de informações detalhadas sobre a estrutura dos possíveis alvos das moléculas em teste (DRWAL & GRIFFITH, 2013). A SBVS é recomendada quando se existem poucas informações sobre os ligantes de um determinado alvo, entretanto requer conhecimento sobre a estrutura proteica do receptor (obtida por exemplo, com uso de Cristalografia de Raios X ou Ressonância Magnética Nuclear) e demanda maior tempo, treinamento, custo computacional e conhecimento sobre as conformações ativas do complexo receptor-ligante (DRWAL & GRIFFITH, 2013).

A triagem virtual de fitoconstituintes pode ser dividida em uma sequência de etapas, a saber: 1) Preparação de um banco de dados contendo as estruturas químicas corretas e otimizadas das substâncias de interesse, sendo estas armazenados em formatos de arquivo compatíveis com os softwares de predição que serão usados; 2) Aplicação de técnicas *in silico* para avaliação das substâncias desejadas; 3) Utilização de modelos *in vitro* e *in vivo* para a confirmação experimental dos dados computacionais obtidos (SANTANA et al., 2021).

Figura 1 — Etapas sequenciais na triagem virtual de moléculas bioativas de origem natural.



Fonte: Santana et al. (2021) adaptado pelo autor.

O servidor web gratuito PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) permite estimar o perfil de prováveis atividades biológicas de moléculas orgânicas que possuem baixa massa molecular. A análise é realizada através da comparação da estrutura dos compostos inseridos na ferramenta pelo operador, com as moléculas que fazem parte do banco de dados interno da ferramenta PASS (FILIMONOV, 2014). Os resultados para os ensaios são fornecidos na forma de índices. “Pa” é um índice que indica a probabilidade de um determinado composto possuir uma ação biológica específica, enquanto que “Pi” indica a probabilidade que a substância apresenta de ser inativa para a mesma atividade (FILIMONOV *et al.*, 2014).

As ferramentas *PreADMET* e *SwissADME* são plataformas de fácil uso e interpretação que permitem estimar importantes aspectos farmacocinéticos e toxicológicos com base nas características de moléculas orgânicas de baixo peso molecular inseridas nestes softwares (ADME, 2021; DAINA; MICHIELIN; ZOETE 2017, SWISS INSTITUTE OF BIOINFORMATICS, 2021).

#### 4.5 Francisco José de Abreu Matos

Francisco José de Abreu Matos (\*1924 – †2008), graduou-se como farmacêutico-químico em 1945 pela Faculdade de Farmácia do Ceará, posteriormente obtendo os títulos de doutor em Farmacognosia, professor emérito e livre-docente. O professor F.J.A Matos foi filho, neto e bisneto de farmacêuticos, tendo sido seu bisavô, Francisco José de Mattos (1810-1876), um cirurgião do Império, o criador das Pímulas Purgativas do Cirurgião Matos, conhecida popularmente como “Píula-do-Mato” (SILVEIRA, 2008).

Durante sua trajetória acadêmica contribuiu em vários projetos científicos envolvendo plantas medicinais e aromáticas, como o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais – PPPM (1982- 1986), Programa Flora (1978 – 1986) e o Programa de Óleos Essenciais e Plantas Medicinais do Nordeste (1974 – 1983) (MARQUES, 2016).

A equipe do pesquisador era formada pelos seguintes integrantes: Prof Dr. Prof. Afranio Aragão Craveiro do Parque de Desenvolvimento Tecnológico (PADETEC); Prof. Dr. Afrânio Gomes Fernandes do Departamento de Biologia da UFC; Prof. Dr. José Wilson de Alencar, Prof. Dr. Carlos Humberto de Souza Andrade e Profa. Dra. Maria Iracema Lacerda Machado do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica (DQOI) da UFC, além de outros colaboradores incluindo estudantes de graduação, pós-graduação, técnicos e pesquisadores externos (CRAVEIRO, 2010).

Por meio de um financiamento oferecido pelo Banco do Nordeste do Brasil (BNB) no ano de 1975, foi possível adquirir o primeiro aparelho de Cromatografia Gasosa acoplada a

Espectrometria de Massas (CG/EM) da região Nordeste do Brasil, além do suporte de um automóvel adaptado para as expedições terrestres, estabelecendo-se então a primeira equipe de cientistas com enfoque no estudo de plantas aromáticas da do bioma Caatinga (CRAVEIRO, 2010).

As espécies vegetais aromáticas obtidas nos trabalhos em campo eram encaminhadas ao Laboratório de Produtos Naturais (LPN) anexo ao Horto de Plantas Medicinais da UFC para procedimentos de beneficiamento primário seguido da extração dos óleos essenciais pela técnica de arraste a vapor d'água (CRAVEIRO, 2010). Este sistema encontra-se em utilização, com adaptações, até o presente momento no LPN, constando-se de uma fonte geradora de vapor (panela de pressão de cozinha), um frasco mariotti (contendo o material botânico), condensador e doseador de Clevenger para a separação do óleo essencial do hidrolato que é armazenado em cálice de vidro (CRAVEIRO; MATOS; ALENCAR, 1976).

Figura 2 – Exemplo de ficha de registro de plantas aromáticas da Essencioteca Professor F.J.A Matos.

OBS: Coleta feita às 8:15 da manhã.

Ministério da Educação e Cultura  
Universidade Federal do Ceará

N.º DIRETO: F-2200  
HIDROLATO: F-2201

**FICHA DE REGISTRO DE PLANTAS ESTUDADAS**

CONVENIO BNB.UFC – CC – DQOI – SETOR DE QUÍMICA ORGÂNICA – PRODUTOS NATURAIS  
PROJETO: ESTUDO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS DO NORDESTE BRASILEIRO

IDENTIFICAÇÃO DA PLANTA		CONDIÇÕES:	DADOS SOBRE A ESSENCIA			
Nome vulgar: Cideira nº 07 (Evelina)		Vegetativa [ ]	Aspecto . . . . .	Material submetido a		
Espécie: <i>Lippia geminata</i>		Em floração [ ]	Cor . . . . .	extração (a vapor) .500. g em 03/09/94		
Família Verbenaceae		Em frutificação [ ]	Odor . . . . .	Óleo obtido (arraste) 2,0 ml . . . . amp.		
DETERMINADA POR . . . . .		EXSICATA N.º . . . . .	Obs! . . . . .	— (ext. eter.) . . . . . ml . . . . amp.		
PARTE: Folhas . . . X . . . . .		Flores . . . . .	CONSTANTES FÍSICAS:	N.º	OPERADOR	DATA
Frutos . . . . .		Frutos . . . . .	Índice de refração	. . . . .	. . . . .	. . . . .
Caula . . . . .		Sementes . . . . .	Rotação específica:	. . . . .	. . . . .	. . . . .
Parte aérea . . . . .		P. subterr. . . . .	Peso Específico	. . . . .	. . . . .	. . . . .
LOCAL DA COLETA:			ESPECTRO	N.º	OPERADOR	DATA
Localidade		Estr. . . . . Km . . . . .	Ultra violeta	. . . . .	. . . . .	. . . . .
Município: Campus do Pici/ HPM			Infra vermelho	. . . . .	. . . . .	. . . . .
Estado: Fortaleza, Ce			R. M. N.	. . . . .	. . . . .	. . . . .
QUANTIDADE COLHIDA: . . 500 . . . g			GLC/MASSA	. . . . .	. . . . .	. . . . .
DATA: . . 30 / 08 . . / . 94 . .			CROMATOGRAFIA	. . . . .	. . . . .	. . . . .
COLETOR(ES): . . . . .			GLC analítico	. . . . .	. . . . .	. . . . .
TEOR DE ESSENCIA			GLC preparat.	. . . . .	. . . . .	. . . . .
Doseamento (analítico) . . . . . %			TLC	. . . . .	. . . . .	. . . . .
Rendimento (extr. vapor) . . 1,37%						

Fonte: UFC (2021)

As experiências registradas em um período de aproximadamente 30 anos de expedições científicas no Nordeste brasileiro, contribuíram para a formação de um acervo de informações de valor incalculável, o qual contém relatórios técnico-científicos sobre óleos

essenciais de espécies coletadas durante as investigações de campo realizadas por sua equipe. Atualmente estes dados estão armazenados fisicamente na forma de fichas na Essencioteca do Professor Francisco José de Abreu Matos, o qual é anexo ao Laboratório de Produtos Naturais e ao Horto de Plantas Medicinais Professor Francisco José de Abreu Matos (MAGALHÃES, 2019).

O professor Abreu Matos publicou centenas de trabalhos acadêmicos, incluindo artigos, livros e comunicações em congressos com alto impacto nacional e internacional, acerca de estudos químico-botânico-farmacológicos envolvendo plantas medicinais da Caatinga brasileira (MAGALHÃES, 2019).

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Natureza do estudo

De acordo com Marconi e Lakatos (2019), a primeira etapa da investigação proposta pode ser classificada como um estudo documental e segunda etapa se trata de um estudo experimental, quali-quantitativo, de natureza descritiva.

### 5.2 Infraestrutura

O Horto de Plantas Medicinais Professor Francisco José de Abreu Matos da Universidade Federal integra estruturas anexas, incluindo o Laboratório de Produtos Naturais (LPN), Espaço Professor Francisco José de Abreu Matos e uma Essencioteca (Figura 2). A Essencioteca contém centenas de dados sobre análises de óleos essenciais, as quais foram examinadas para a condução da etapa documental deste estudo.

Figura 3 – Essencioteca Professor Francisco José de Abreu Matos



Fonte: elaborado pelo autor.

### 5.3 Métodos

Este trabalho foi estruturado em duas etapas principais: Etapa I: Análise documental das fichas da Essencioteca e Etapa II: Análises *in silico*.

### **5.3.1 Etapa I: Análise documental de fichas da Essencioteca**

#### *5.3.1.1 Análise documental das fichas técnicas de extração de óleos essenciais*

Foi realizada em diferentes subetapas: (I) catalogação por gênero e espécie das fichas de óleos essenciais do acervo, em ordem alfabética; (II) digitação das principais informações descritas nas fichas de registro de óleos essenciais em planilhas no software Microsoft® Excel 2016, a saber: nome vulgar, nome científico, localidade, data da coleta, quantidade de amostra coletada, teor de umidade, quantidade de óleo essencial obtido, método de extração, descrição qualitativa e quantitativa dos químicos majoritários do óleo essencial; (III) digitalização e armazenamento das fichas em nuvem sob orientação de museólogos, bibliotecários e arquivistas da equipe do setor Memorial da Universidade Federal do Ceará, com fins de preservação da integridade deste acervo institucional sob risco de deterioramento (UFC, 2007).

As fichas da Essencioteca de Matos foram selecionadas para a análise completa de seus dados conforme os seguintes critérios de inclusão: fichas referentes a análises de óleos essenciais do gênero *Lippia*, estudos realizados com material botânico coletado no Nordeste do Brasil, aquelas que continham a identificação botânica do material analisado e fichas completas. Foram excluídas para análise de dados, as fichas referentes a análise de hidrolatos, as que apresentavam cromatogramas ilegíveis, fichas incompletas e as aquelas que descreviam espécies removidas do gênero *Lippia* após reclassificação botânica.

#### *5.3.1.2 Revisão da nomenclatura botânica das fichas de óleos essenciais..*

Para a revisão da nomenclatura botânica das espécies de plantas aromáticas encontradas, foram utilizadas as bases de dados Re flora (<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>), Tropicos® (<https://www.tropicos.org/home>), *Global Biodiversity Information Facility* (<https://www.gbif.org/>) e rede speciesLink (<http://www.splink.org.br/>), de acordo com os parâmetros estabelecidos pela 4ª versão do *Angiosperm Phylogeny Group* - APG/2016. Adicionalmente, foram realizadas visitas ao Herbário Prisco Bezerra da Universidade Federal do Ceará para verificação *in loco* das exsicatas provenientes das expedições referenciadas nas fichas da Essencioteca de Matos.

#### *5.3.1.3 Aspectos éticos do estudo.*

Foi solicitada autorização institucional a coordenação do Horto de Plantas Medicinais para a realização da pesquisa documental, por meio da Termo de Autorização de Fiel Depositário (Apêndice A) e Carta de Anuência para a Realização da Pesquisa (Apêndice B).

#### 5.3.1.4 *Análise estatística multivariada*

As técnicas de Análise de Componentes Principais (ACP) e Análise de Cluster Hierárquico (ACH) foram aplicados ao conjunto de dados relativos ao percentual de constituintes fitoquímicos de cada óleo essencial, com o intuito de avaliar a similaridade de composição fitoquímica dentre as diferentes espécies do gênero *Lippia* registradas nas fichas da essencioteca. Para esta finalidade, os dados organizados a partir da tabulação dos dados fitoquímicos da essencioteca foram usadas. Cada linha das tabelas construídas referiu-se a uma amostra distinta (ficha da essencioteca), enquanto as colunas representavam as variáveis (substâncias detectadas nos óleos essenciais).

A análise por ACP utilizou matrizes de correlação linear, enquanto que a ACH foi realizada mediante a construção de dendrograma pelo método de ligação simples e distância Euclidiana. Os fitoconstituintes com teor maior ou igual a 3,0% foram considerados como as variáveis para a execução das análises quimiométricas com os dados de óleos essenciais, conforme relatado em trabalhos anteriores (CATINELLA et al., 2021; MOUMNI et al., 2020; ZHANG et al., 2022).

O software Pirouette 4.5 (Infometrix, Washington, USA) foi empregado para pré-tratamento dos dados por autoescalamamento. Por meio da ferramenta PAST 4.0 procedeu-se com as técnicas de análise de dados não supervisionadas por ACP e ACH.

### 5.3.2 *Etapa II: Análises in silico.*

#### 5.3.2.1 *Seleção das moléculas para análise in silico.*

Os constituintes químicos majoritários (>10%) identificados em cada um dos diferentes óleos essenciais foram desenhados individualmente no software ACD/ChemSketch (Freeware) versão 2019.2.2, prosseguindo-se com posterior otimização de cada uma das moléculas, de acordo com parâmetros modificados de mecânica clássica (rotação interna, alongamento da ligação e inclinação dos ângulos). Em seguida, cada uma das substâncias representadas foi salva no formato *mol* (MDL Molfile), o qual foi necessário para viabilizar as análises de simulação computacional (SANTOS et al., 2018).

#### 5.3.2.2 *Avaliação do potencial de ação biológica dos componentes majoritários dos óleos essenciais.*

Os arquivos no formato *mol* previamente gerados foram inseridos através da opção “*Get Prediction*” no servidor online gratuito PASS Online

(<http://way2drug.com/passonline/>). A plataforma disponibiliza, até o presente momento, a possibilidade de predição de mais de 7.000 tipos de propriedades biológicas (DRUZHILOVSKIY et al., 2017; WAY2DRUG.COM, 2023). Foram selecionadas as ações biológicas disponíveis na ferramenta relacionadas a bioprospecção antimicrobiana. As atividades biológicas investigadas foram as seguintes:

- Ações antifúngicas: antifúngica, antifúngico contra *Pneumocystis* spp., inibidora da esqueleno epoxidase, inibidora da lanosterol 14 alfa- desmetilase, inibidora da  $\beta$ -1,3-glucana sintase e inibidora da quitina sintase.
- Ações antibacterianas: antibacteriana, antimicobacteriana, antimicoplasmática, antibacteriana oftálmica, antibiótica, inibidora da beta lactamase, inibidora da bomba de efluxo bacteriana, inibidora da peptidoglicano glicosiltransferase.
- Ações antivirais: influenza, picornavírus, rinovírus, herpes, citomegalovírus (CMV), inibidora da protease C3-Like do coronavírus humano.

A ferramenta PASS apresenta alta precisão para o processo de predição do espectro de ação farmacológica de substâncias, a qual é em média de 95% (MURTAZALIEVA et al., 2017). A plataforma apenas retorna à visualização dos dados para uma determinada atividade biológica, caso os valores de “Pa” sejam superiores aos de “Pi” daquela propriedade, considerando a molécula em teste (GOEL et al., 2011). “Pa” se refere a possibilidade de um composto ser farmacologicamente ativo, enquanto “Pi” avalia a probabilidade de a molécula ser inativa frente a determinada ação farmacológica (FILIMONOV, 2014).

Os valores de “Pa” e “Pi” para as atividades dos constituintes fitoquímicos de cada óleo essencial foram organizados e tabulados no software Microsoft® Excel 2016 em planilhas eletrônicas (\*.xls).

### 5.3.2.3 Predição de Parâmetros Farmacocinéticos e Toxicológicos

#### 5.3.2.3.1 PreADMET

O código fonte do arquivo *.mol* referente a estrutura tridimensional otimizada de cada uma das moléculas foi copiado e inserido no servidor online gratuito PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>). Através da utilização desta aplicação web gratuita foram analisados *in silico* parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos de componentes majoritários dos óleos essenciais. Os valores dos parâmetros em estudo para os constituintes majoritários de espécies de *Lippia* foram tabulados.

Os parâmetros farmacocinéticos estudados foram permeabilidade cutânea, ligação às proteínas plasmáticas, permeabilidade em células Caco-2 (colon adenocarcinoma), inibição da

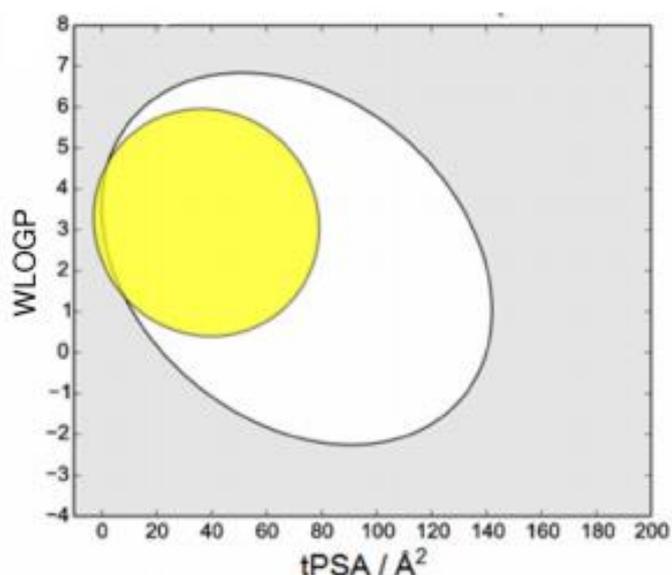
CYP3A4 e permeabilidade em células MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*). Com relação aos parâmetros toxicológicos a serem analisados, estes foram: carcinogenicidade em ratos, carcinogenicidade em camundongos, toxicidade aguda para algas, toxicidade aguda para peixes *medaka* e *minnow*, teste de ames e inibição in vitro do *human ether-a-go-go related gene channel* (hERG).

#### 5.3.2.3.2 SwissADME

Para a previsão da absorção gastrointestinal passiva (HIA) e penetração cerebral (BBB), foi usado o modelo BOILED-Egg (*Brain Or IntestinaL EstimateD Permeation Predictive Model*) que faz parte do servidor online gratuito SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). O método BOILED-Egg é considerado estatisticamente robusto, intuitivo e rápido, e permite prever a absorção intestinal passiva e a permeação de pequenas moléculas através da barreira hematoencefálica (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Foi elaborado um gráfico BOILED-Egg abrangendo os principais compostos majoritários relatados nos registros cromatográficos em cada ficha.

O modelo é capaz de realizar as predições por meio de cálculos da correlação entre os valores de Coeficiente de Partição de Wildman (WLOGP) e Área de Superfície Polar Topológica (tPSA) de cada uma das substâncias. Além de informações sobre HIA e BBB, a ferramenta também permitiu prever se um dado composto se tratava ou não de um substrato da glicoproteína de permeabilidade (P-gp) (DAINA; ZOETE, 2016).

Figura 4 – Modelo BOILED-Egg



As substâncias que aparecem na zona branca são as que possuem maior probabilidade de serem absorvidas pelo trato gastrointestinal, enquanto que as aparecem sob a zona amarela são as moléculas que além de serem absorvidas pelo sistema digestório possuem maior probabilidade de permear-se até o tecido cerebral (Figura 3). Moléculas plotadas na área cinza possuem dificuldades de absorção (DAINA; ZOETE, 2016).

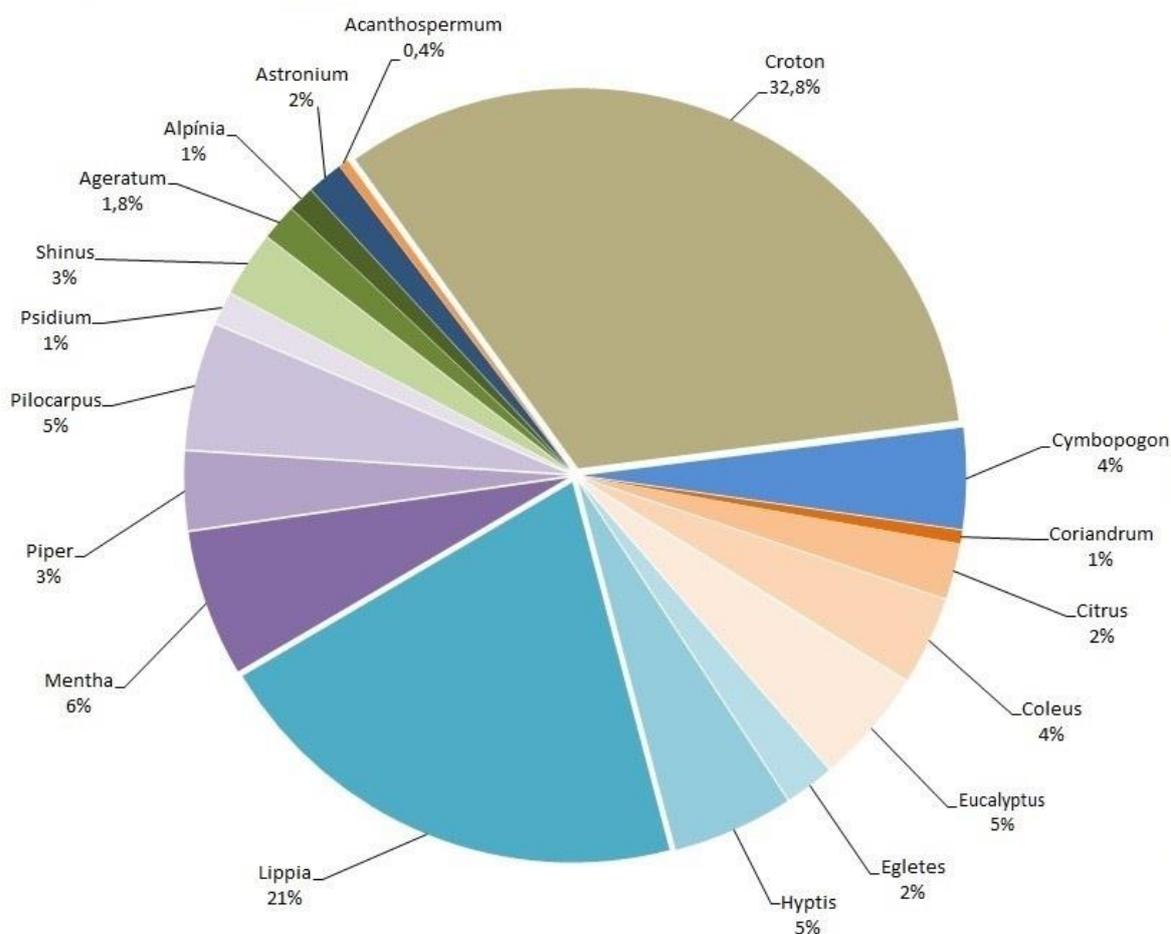
## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Descrição do acervo documental da Essencioteca

O levantamento atual dos dados de óleos essenciais da Essencioteca do acervo científico do Prof. Francisco José de Abreu Matos contabiliza 69 gêneros, tendo destaque o gênero *Croton*, com 18 espécies (295 fichas).

Ao todo, as análises catalogadas até o momento, apontam 900 fichas de análises de óleos essenciais, destacando-se os gêneros *Croton*, *Lippia*, *Mentha*, *Hyptis* e *Cymbopogon* por apresentarem, em ordem decrescente, as maiores quantidades de fichas catalogadas (Figura 4).

Figura 5 – Classificação das fichas da Essencioteca Prof. FJA Matos, de acordo com o gênero.



Fonte: Autor (2022)

Considerando os critérios de classificação recomendados por Pinheiro (1989), o conjunto de relatórios técnico-científicos de óleos essenciais que forma o acervo científico, pode ser classificado como uma “obra rara”, por possuir marcas de propriedade (anotações manuscritas feitas pelos pesquisadores que auxiliam no entendimento dos registros de análises cromatográficas) e caráter de originalidade e peculiaridade, ou seja, ser considerado *sui generis*. As fichas de análise de óleos essenciais estão armazenados no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Federal do Ceará, sob a curadoria da coordenação deste setor, vinculado à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da instituição.

Foram encontradas 189 fichas de análise de óleo essencial para exemplares de espécies do gênero *Lippia*, as quais foram organizadas, catalogadas, digitalizadas e armazenadas na nuvem. O gênero *Lippia* foi escolhido para análise aprofundada dos dados devido a disponibilidade de material botânico constante no Horto de Plantas Medicinais Professor Francisco José de Abreu Matos para estudos fitoquímicos posteriores com fins comparativos as fichas da Essencioteca. A atualização da nomenclatura botânica para estes registros e código de depósito de exsicata foram descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Atualização da nomenclatura botânica de espécies de *Lippia* e registro de exsicatas.

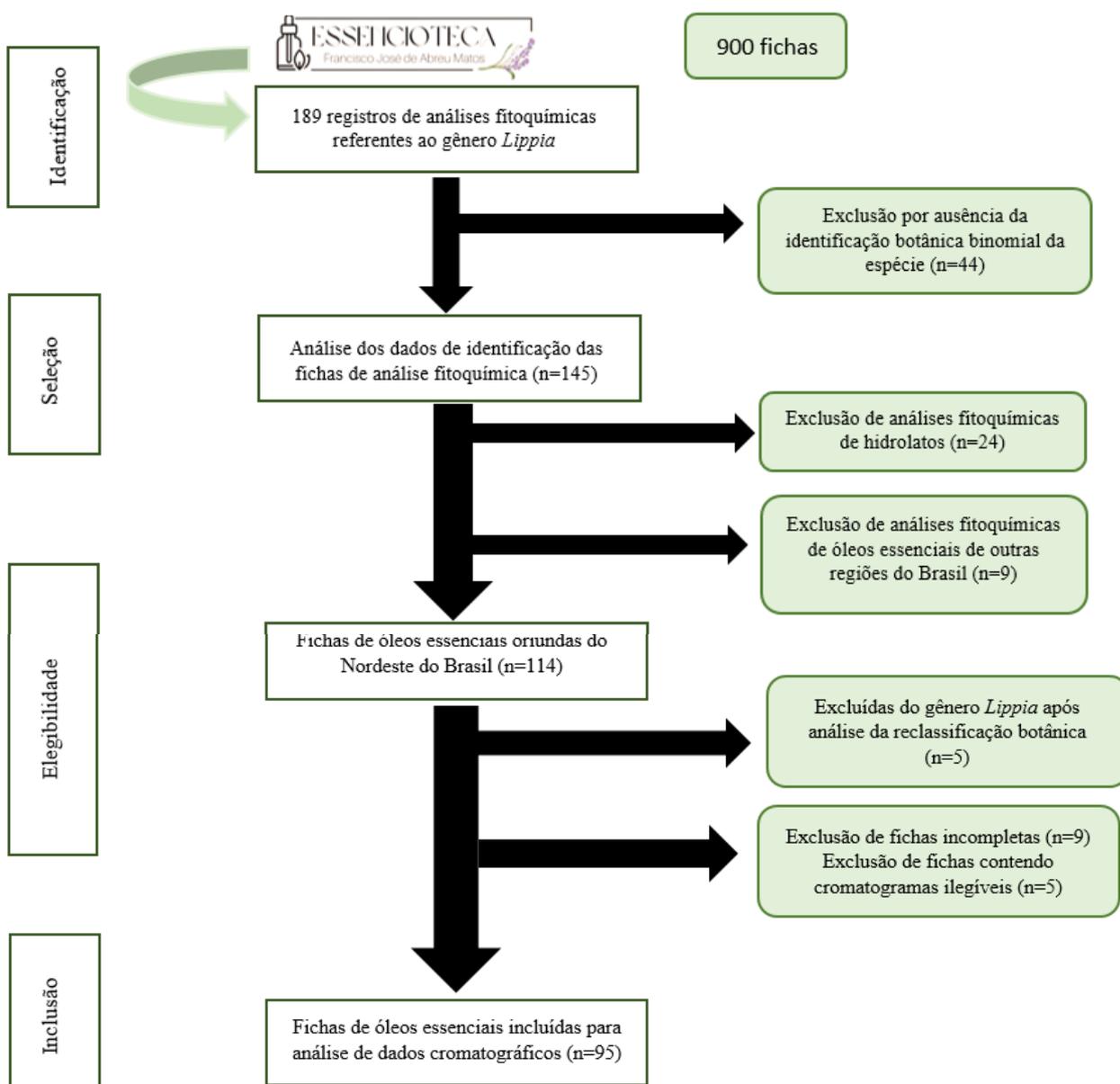
Nº	Nomenclatura botânica registrada na Essencioteca do Professor Francisco José de Abreu Matos	Nomenclatura botânica atualizada após revisão dos registros documentais.	Registros de exsicatas depositadas para as espécies.
1	<i>Lippia thymoides</i> Mart. & Schauer	<i>Lippia thymoides</i> Mart. & Schauer	EAC 20010, EAC19999, EAC 19975, EAC 3388
2	<i>Lippia microphylla</i> Cham.	<i>Lippia microphylla</i> Cham.	HPL 8779
3	<i>Lippia sidoides</i> Cham.	<i>Lippia origanoides</i> Kunth.	EAC 17603, EAC 21926, UPCB 22798, HUEM 5082, EAC 17439, EAC 12820, EAC 11989, EAC 8474, EAC 3337.
4	<i>Lippia geminata</i> Kunth	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson	EAC 24157, EAC 21806 EAC 24156, EAC 24158 EAC 24149, EAC 24150 EAC 24151, EAC 24152 EAC 24155, UFP 11020, EAC 16425 EAC 16693, EAC 3504
5	<i>Lippia gracilis</i> Schauer	<i>Lippia grata</i> Schauer	EAC 13907, EAC 13070, EAC 12018
6	<i>Lippia citriodora</i> (Lam.) Kunth	<i>Aloysia citrodora</i> Palau	-
7	<i>Lippia betulifolia</i>	<i>Phyla betulifolia</i> (Kunth) Greene	-
8	<i>Lippia aristata</i> Schauer	<i>Lippia aristata</i> Schauer	-
9	<i>Lippia alnifolia</i> Mart. & Schauer	<i>Lippia alnifolia</i> Mart. & Schauer	EAC 22067

Fonte: Autor

Um total de 93 fichas foram removidas da análise após aplicação dos critérios de exclusão: por serem relativas à amostras coletadas fora do Nordeste (9), análises de hidrolatos (24), constar cromatogramas ilegíveis (8), estarem incompletas (4), por não conter identificação

botânica completa da espécie (44) e por terem sido desconsideradas como espécies do gênero *Lippia* após reclassificação botânica (5). Um total de 95 fichas foram incluídas para análise dos dados: 10 fichas para a espécie *Lippia thymoides*, 33 para *Lippia organoides*, 38 para *Lippia alba*, 3 para *Lippia microphylla*, 9 para *Lippia grata* e 2 para *Lippia alnifolia* (Figura 5).

Figura 6 – Sequência de etapas para a seleção de fichas referentes ao gênero *Lippia* da Essencioteca.

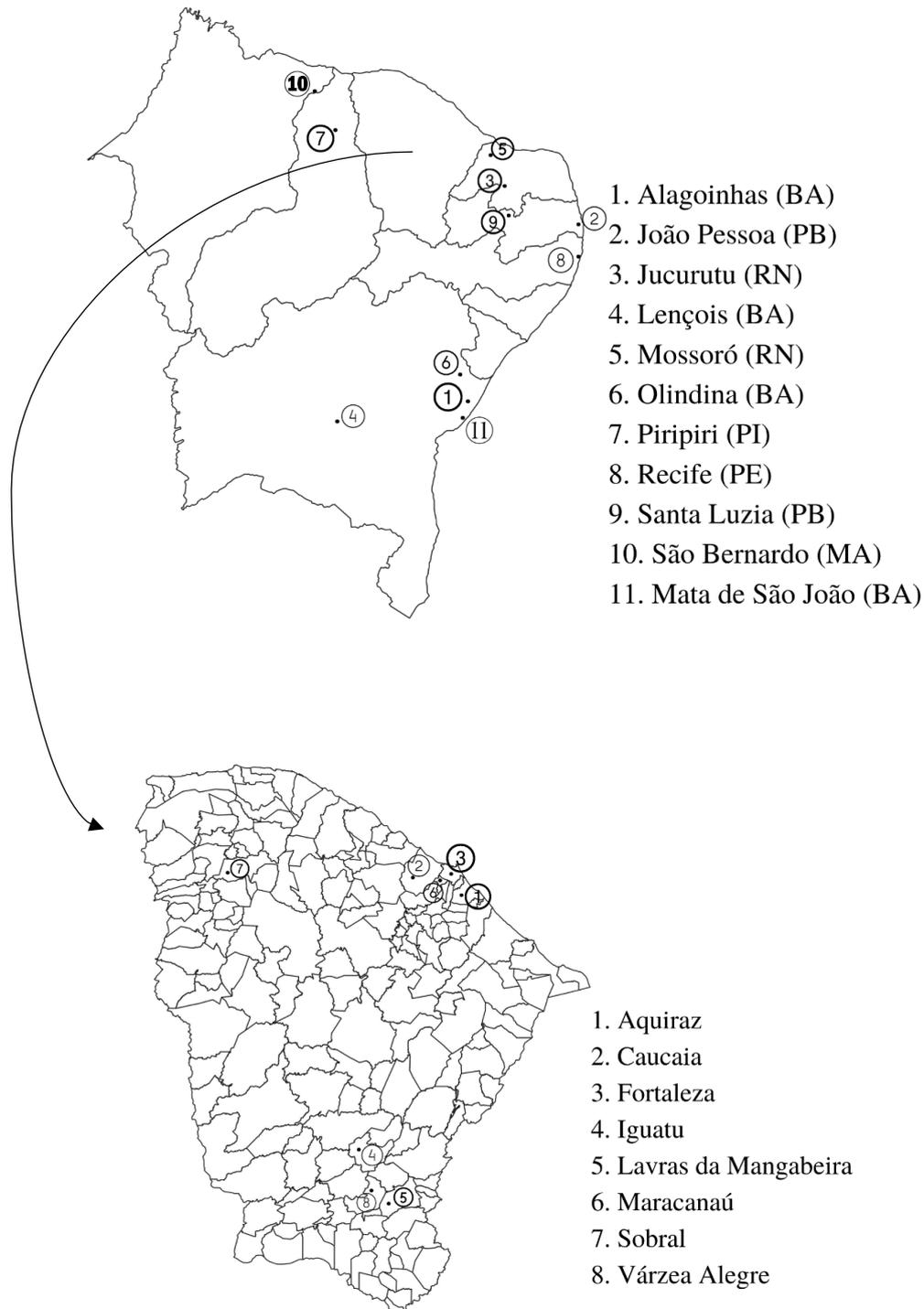


Fonte: Elaborada pelo autor.

As análises fitoquímicas realizadas a partir de espécies do gênero *Lippia* foram conduzidas a partir do óleo essencial obtido de material botânico proveniente de 19 cidades do

Nordeste do Brasil, destas identificou-se que 8 municípios pertenciam ao Ceará (Figura 6).

Figura 7 – Municípios visitados pelo Professor FJA Matos e sua equipe para a obtenção de material vegetal.



Fonte: elaborada pelo autor.

As espécies vegetais aromáticas foram oriundas principalmente de municípios inseridos em área correspondente ao bioma Caatinga (73,68%, n=14) seguido de território

correspondente a Mata Atlântica (21,05%) e um registro correspondente ao bioma cerrado (5,26%) conforme dados apresentados no Quadro 2.

Quadro 2– Território dos biomas nos municípios citados para ocorrências de *Lippia* no Nordeste referente as fichas da Essencioteca.

Município	Estado	Área de Caatinga	Área de Mata Atlântica	Área de Cerrado	Referência
Alagoinhas	BA	14%	86%	-	INFOSANBAS, 2023a
João Pessoa	PB	-	100%	-	INFOSANBAS, 2023b
Jucurutu	RN	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023c
Lençóis	BA	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023d
Mossoró	RN	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023e
Olindina	BA	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023f
Piripiri	PI	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023g
Recife	PE	-	100%	-	INFOSANBAS, 2023h
Santa Luzia	PB	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023i
São Bernardo	MA	20%	-	80%	INFOSANBAS, 2023j
Mata de São João	BA	-	100%	-	INFOSANBAS, 2023k
Aquiraz	CE	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023l
Caucaia	CE	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023m
Fortaleza	CE	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023n
Iguatu	CE	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023o
Lavras da Mangabeira	CE	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023p
Maracanaú	CE	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023q
Sobral	CE	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023r
Várzea Alegre	CE	100%	-	-	INFOSANBAS, 2023s

Fonte: elaborado pelo autor.

## 6.2 Composição fitoquímica das espécies de *Lippia* constantes na Essencioteca.

A avaliação das fichas de análise de óleos essenciais encontradas para a espécie *Lippia alba* (38 fichas) conforme Quadro 3, apontou como constituintes majoritários, as seguintes substâncias: carvona (0,00-89,58%), neral (0,00-45,21%), geranial (0,00-38,58%), limoneno (0,00-38,83%), mirceno (0,00-27,25%), linalol (0,00-31,97%), beta-cariofileno (0,00-27,38%), beta-terpineno (0,00-12,24%), elemol (0,00-10,93%) e p-cimeno (10,63%) (Tabela 1). Ressalta-se que as fichas 938 e 2188a destacaram-se por conter maior concentração de beta-terpineno (12,24%) e nerolidol (32,63%), respectivamente, destaca-se que estes metabólitos não foram representados na Tabela 1 por não serem frequentes para a referida espécie.

A inspeção dos fichas selecionados para a espécie *Lippia origanoides* (33 registros) identificados no Quadro 4, identificou como predominantes nos óleos essenciais as seguintes substâncias: beta-cariofileno (0,00-31,61%), carvacrol (0,00-64,14) %, p-cimeno (0,00-26,83%), timol (0,00-95,12%), acetato de timol (0,00-26,40%), gama-terpineno (0,00-13,70%) e beta-farneseno (0,00-12,15%) (Tabela 2). Os metabólitos acetato de timol e beta-farneseno

(não representados na tabela 2) foram encontrados em maiores concentrações apenas nas fichas 858 (26,40%) e 1239 (12,15%), respectivamente.

A Tabela 3 apresenta os teores de constituintes majoritários para as fichas de análises de óleos essenciais das espécies *Lippia thymoides*, *Lippia grata*, *Lippia microphylla* e *Lippia alnifolia*.

Quadro 3 – Descrição das principais informações acerca de fichas referentes a *L. alba*.

Identificação	Ficha	Farmacógeno	Local de Coleta	Data da Coleta	Rendimento (%)
1	2518	Folhas	Campus do Pici, Fortaleza, Ceará	17/09/1996	0.17
2	2511	Folhas	Campus do Pici, Fortaleza, Ceará	02/09/1996	0.57
3	2448	Folhas	Campus do Pici, Fortaleza, Ceará	17/04/1996	0.17
4	2383	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	09/01/1996	1.83
5	2382	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	08/01/1996	2.1
6	2350	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	14/09/1995	1.47
7	2343	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	06/09/1995	1.05
8	2223	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	20/10/1994	1.99
9	2200	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.37
10	2198a	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.56
11	2198b	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.56
12	2198c	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.56
13	2196	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.54
14	2194	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.36
15	2192a	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.19
16	2192b	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.19
17	2192c	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.19
18	2190	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	1.17
19	2188a	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	0.54
20	2188b	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	0.54
21	2188c	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	30/08/1994	0.54
22	2125	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	20/01/1994	1.8
23	2123	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	20/01/1994	1.8
24	2117	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	24/11/1993	1.5
25	1968a	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	24/08/1993	1.5
26	1968b	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	24/08/1993	1.5
27	1968c	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	24/08/1993	1.5
28	1739	Folhas	Fortaleza, Ceará	24/2/1992	1.8
29	1091	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	27/07/1988	-
30	1043	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	25/11/1986	0.9
31	938	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	25/11/1986	0.060
32	923	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	19/06/1986	0.18
33	908a	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	-/01/1986	1.32
34	908b	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	-/01/1986	1.32
35	908c	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	-/01/1986	1.32
36	908d	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	-/01/1986	1.32
37	193a	Folhas	São Bernardo, Maranhão	15/10/1977	0.98
38	193b	Folhas	São Bernardo, Maranhão	15/10/1977	0.98

Fonte: Elaborado pelo autor.

Com relação as fichas de *Lippia grata* (2147, 1982, 1566, 903, 883a, 883b, 862, 817a e 817b), apresentadas no Quadro 5, os fitoquímicos majoritários encontrados foram cineol (0,00-36,33%), timol (0,00-63,36%), p-cimeno (0,00-31,72%), metil-timol (0,00-10,16%), gama-terpineno (0,00-14,59%), carvacrol (0,00-17,00%), beta-terpineno (0,00-48,23%), beta-cariofileno (0,00-11,09%) e alfa-terpineol (0,00-14,97%).

Quanto as análises fitoquímicas dos óleos essenciais de *Lippia microphylla* (1970, 1560 e 859 descritos no Quadro 6) identificou-se que cineol (0,00-57,43%), alfa-terpineol (0,00-

14,48%), alfa-terpinoleno (0,00-10,27%), beta-cariofileno (3,49-18,86%) e carvacrol (0,00-52,04%) eram os componentes em maiores concentrações.

Em relação as fichas contendo informações sobre *Lippia thymoides* (1980, 1976a, 1976b, 1974a, 1974b, 1974c, 1974d, 1974e, 164b e 164c) caracterizadas no Quadro 7, observou-se que os constituintes majoritários encontrados para tal espécie foram cineol (0,00-27,91%), alfa-humuleno (1,54-14,62%), beta-cariofileno (15-39-33,53%), óxido de cariofileno (0,00-13,68%) e sabineno (0,00-11,02%).

Quadro 4 – Descrição das principais informações acerca de fichas referentes a *L. origanoides*.

Identificação	Ficha	Farmacógeno	Local de Coleta	Data da Coleta	Rendimento (%)
1	2487	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	10/07/1996	3.37
2	2475	Folhas	Ceará, Caucaia	10/06/1996	4.070
3	2473	Folhas	Ceará, Cedefam, Fortaleza	05/06/1996	4.23
4	2470	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	28/05/1996	5.18
5	2457	Folhas	Ceará, Fortaleza, IPREDE.	21/04/1996	4.14
6	2442	Folhas	Ceará, Cedefam, Fortaleza	08/04/1996	2.97
7	2432	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	22/03/1996	4.22
8	2384	Folhas	Pernambuco, Recife, IPA	05/01/1996	4.65
9	2380	Folhas	Ceará, Maracanaú, Farmácia Viva	07/12/1995	3.13
10	2352a	Folhas	Ceará, Aquiraz	22/09/1995	5.54
11	2352b	Folhas	Ceará, Aquiraz	22/09/1995	5.54
12	2341	Folhas	Paraíba, João Pessoa, Horto (UFPB)	31/08/1995	1.080
13	2101	Folhas	Ceará, Fortaleza, Quatro Varas, Pirambu	29/10/1993	2.30
14	1591	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	24/07/1991	1.66
15	1564	Folhas	Ceará, Sobral, Serra das Andorinhas	04/07/1991	3.83
16	1545	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	06/05/1991	2.4
17	1544	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	02/05/1991	1.47
18	1539	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	09/04/1991	-
19	1464	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	21/06/1990	1.5
20	1283	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	17/12/1989	-
21	960	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	24/07/1987	2
22	930a	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	21/06/1986	2.066
23	930b	Folhas	Ceará, Fortaleza, Campus do Pici	21/06/1986	2.066
24	858	Folhas	RN, Mossoró.	05/02/1986	1.13
25	835a	Folhas	RN, Mossoró.	16/04/1984	2.73
26	835b	Folhas	RN, Mossoró.	16/04/1984	2.73
27	835c	Folhas	RN, Mossoró.	16/04/1984	2.73
28	810a	Partes Aéreas	RN, Mossoró.	13/05/1983	1
29	809	Folhas	RN, Mossoró.	13/05/1983	1
30	591	Folhas	RN, Mossoró.	09/05/1980	1.40
31	178a	Folhas	RN, Jucurutu	20/08/1977	2.5
32	178b	Folhas	RN, Jucurutu	20/08/1977	2.5
33	165	Partes Aéreas	PB, Santa Luzia	19/07/1977	4.1

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 5 – Descrição das principais informações acerca de fichas referentes a *L. grata*.

Identificação	Ficha	Farmacógeno	Local de Coleta	Data da Coleta	Rendimento (%)
1	2147	Partes Aéreas	São João, Bahia	15/01/1994	7.4
2	1566	Folhas	Piripiri, Piauí	-/08/1990	0.22
3	903	Folhas	Maranhão	-/11/1985	2.40
4	883a	Partes Aéreas	Piripiri, Piauí	07/08/1985	4
5	883b	Partes Aéreas	Piripiri, Piauí	07/08/1985	4
6	862	Folhas	Iguatu, Ceará	30/03/1985	2.45
7	817a	Folhas	Lavras da Mangabeira, Ceará	24/05/1983	1.5
8	817b	Folhas	Lavras da Mangabeira, Ceará	24/05/1983	1.5

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 6 – Descrição das principais informações acerca de fichas referentes a *L. microphylla*.

Identificação	Ficha	Farmacógeno	Local de Coleta	Data da Coleta	Rendimento (%)
1	1970	Folhas	Horto de Plantas Mediciniais, Fortaleza, Ceará	26/06/1995	-
2	1560	Folhas	Horto de Plantas Mediciniais, Fortaleza, Ceará	29/05/1991	2.22
3	859	Folhas	Várzea Alegre, Ceará.	-/02/1985	0.4

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 7 – Descrição das principais informações acerca de fichas referentes a *L. thymoides*.

Identificação	Ficha	Farmacógeno	Local de Coleta	Data da Coleta	Rendimento (%)
1	1980	Partes Aéreas	Serra Velha, Olindina, Bahia	21/08/1993	1.00
2	1976a	Folhas	Alagoinhas, Bahia	21/08/1993	2.1
3	1976b	Folhas	Alagoinhas, Bahia	21/08/1993	2.1
4	1974a	Folhas	Alagoinhas, Bahia	23/08/1993	2.7
5	1974b	Folhas	Alagoinhas, Bahia	23/08/1993	2.7
6	1974c	Folhas	Alagoinhas, Bahia	23/08/1993	2.7
7	1974d	Folhas	Alagoinhas, Bahia	23/08/1993	2.7
8	1974e	Folhas	Alagoinhas, Bahia	23/08/1993	2.7
9	164b	Folhas	Olindina, Bahia	25/07/1977	2.35
10	164c	Folhas	Olindina, Bahia	25/07/1977	2.35

Fonte: Elaborado pelo autor.

Por fim, para a espécie *Lippia alnifolia* (2294 e 2265), a substância volátil em maior concentração encontrada foi o limoneno (82,93-93,44%).

Quadro 8 – Descrição das principais informações acerca de fichas referentes a *L. alnifolia*.

Identificação	Ficha	Farmacógeno	Local de Coleta	Data da Coleta	Rendimento (%)
1	2294	Folhas	Chapada da Diamantina, Lençóis, Bahia	21/06/1995	2.08
2	2275	Folhas	Chapada da Diamantina, Lençóis, Bahia	15/02/1995	0.8

Fonte: Elaborado pelo autor.

As substâncias beta-Cariofileno, limoneno e p-cimeno foram frequentemente citadas nas fichas de óleos essenciais. De acordo com Okhale et al (2016) estas moléculas podem ser consideradas marcadores quimiotaxonômicos voláteis para o gênero *Lippia*.

A variabilidade fitoquímica observada nas amostras pode ser explicada devido as diferentes condições de coleta do material botânico utilizado para a obtenção dos óleos essenciais. Conforme apresentado no Quadro 2, as espécies vegetais foram obtidas em diferentes localidades, as quais poderiam ter afetado o metabolismo vegetal ao considerar-se a influência de diversos fatores, como: temperatura, estresse hídrico, poluição, altitude, etc (FIGUEIREDO et al., 2008; GOBBO-NETO & LOPES, 2007; MEHALAINE & CHENCHOUNI, 2021).

Outra possível explicação refere-se à ampla diversidade e variabilidade genética relatada no gênero *Lippia*, o que pode implicar na geração de vários quimiotipos para uma dada espécie (ALMEIDA, et al., 2018). No Brasil, são relatados diversos genótipos para *L. alba* (MANICA-CATTANI et al., 2009), *L. gracilis* (GOMES et al., 2010; MELO et al., 2013; PENHA et al., 2021) e *L. origanoides* (PENHA et al., 2021; SANTOS et al., 2015; SOARES et al., 2016).

Informações detalhadas sobre a meteorologia das localidades, incluindo dados acerca de umidade, temperatura e pluviosidade são escassas antes do ano 2000, o que impossibilita o estabelecimento de relações causa-efeito precisas e exatas para as variações químicas e de rendimentos extrativos documentadas para as fichas da Essencioteca.

Tabela 1 – Teor de constituintes majoritários das fichas de *Lippia alba* da Essencioteca Prof. Francisco José de Abreu Matos

Amostra	beta-Cariofileno	Carvona	Elemol	Geranial	Limoneno	Linalol	Mirceno	Neral	p-Cimeno
2518	2.16	0,00	10,93	14,13	0,00	0,00	4,35	10,27	0,00
2511	6.17	0,00	2,28	13,86	0,00	1,36	27,25	16,91	2,35
2448	0.63	0,00	7,32	15,32	0,00	0,00	0,59	15,29	1,61
2383	0,00	0,67	0,00	24,43	15,05	0,00	0,00	33,56	3,08
2382	0,00	59,60	0,00	0,00	25,15	0,00	0,00	0,00	0,00
2350	0,00	50,89	0,00	0,00	24,70	1,16	0,00	0,00	0,00
2343	0,00	0,73	0,92	22,81	15,21	1,11	0,63	28,50	2,09
2223	0,00	68,36	0,00	0,00	13,28	0,00	0,00	0,00	0,74
2200	0.24	0,48	0,61	38,58	0,00	0,00	0,00	27,18	10,63
2198a	0,00	58,96	0,00	0,00	24,18	0,00	0,00	0,00	0,00
2198b	0.41	48,85	2,70	0,00	23,65	0,00	0,66	0,00	0,00
2198c	0,00	73,76	1,37	0,00	0,00	1,36	0,00	0,00	1,63
2196	0.48	0,00	2,63	30,93	12,24	1,15	0,57	25,84	2,66
2194	0.34	54,69	2,14	0,00	23,18	0,00	0,46	0,00	0,00
2192a	0,00	52,36	3,88	0,00	26,72	1,34	0,00	0,00	0,00
2192b	0.52	42,65	2,31	0,00	30,37	0,00	1,41	0,00	0,00
2192c	0.46	61,21	2,25	0,30	15,87	1,40	0,54	0,00	0,49
2190	0,00	0,00	0,00	27,64	21,19	0,00	0,00	23,53	5,01
2188a	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00	1,53	0,00	0,00	0,00
2188b	4.42	0,00	1,02	31,92	1,50	0,00	10,78	23,21	9,21
2188c	5.8	0,00	1,73	23,52	0,00	1,53	26,98	18,88	0,00
2125	0,00	52,26	1,08	0,00	26,77	0,89	0,86	0,00	0,00
2123	0,00	0,00	1,84	30,82	11,20	0,00	0,00	45,21	0,00
2117	0,00	0,00	0,00	24,75	31,94	0,00	0,00	36,77	0,00
1968a	0,00	0,00	0,00	0,06	9,42	0,91	0,40	27,71	2,06
1968b	0,00	0,00	0,00	27,71	9,72	0,84	0,42	37,51	0,00
1968c	0,00	0,00	0,00	29,59	10,36	0,83	0,00	39,27	2,26
1739	0,00	0,00	0,80	33,55	22,04	1,20	0,52	27,35	0,00
1091	0,00	0,00	0,00	21,51	20,28	3,21	1,50	31,86	3,38
1043	0.22	53,41	2,13	0,00	24,77	1,76	0,68	0,00	0,00
938	0,00	29,15	0,00	0,00	38,83	2,40	0,00	0,00	0,00
923	8.95	0,00	0,00	13,56	0,00	0,83	24,46	11,28	4,44
908a	0,00	43,78	0,98	0,00	10,69	0,00	0,93	0,00	7,56
908b	0,00	89,58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
908c	0,00	2,23	1,48	0,00	0,00	31,97	0,00	0,00	2,71
908d	0,00	45,09	1,88	0,00	24,14	0,00	0,00	0,00	0,00
193a	27.38	0,00	0,00	4,07	0,00	0,00	3,85	4,00	8,82
193b	11.6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2 – Teor de constituintes majoritários das fichas de *Lippia origanoides* da Essencioteca Prof. Francisco José de Abreu Matos.

Amostra	beta-Cariofileno	Carvacrol	gama-Terpineno	p-Cimeno	Timol
2487	15,16	0,00	4,45	11,52	52,10
2475	31,61	1,65	9,12	18,29	0,00
2473	16,51	0,00	5,40	0,00	43,80
2470	15,37	0,00	2,58	7,12	58,86
2457	11,73	0,00	4,06	7,13	66,67
2442	8,16	1,09	1,65	6,11	76,84
2432	8,58	0,00	1,48	5,28	68,97
2384	9,32	63,14	4,19	0,00	0,00
2380	4,88	0,00	0,00	0,00	95,12
2352a	9,53	0,00	3,59	6,50	70,71
2352b	26,49	0,00	1,47	3,18	55,86
2341	6,48	0,00	2,61	6,53	80,15
2101	0,57	0,00	0,00	0,19	90,00
1591	10,59	3,69	6,96	13,61	45,32
1564	2,55	30,00	3,66	10,10	30,52
1545	0,00	0,00	0,00	10,15	63,59
1544	6,45	48,65	2,95	8,43	5,45
1539	2,75	0,00	0,53	2,88	91,24
1464	9,75	0,00	0,00	2,56	73,48
1238	0,00	0,00	0,00	9,78	69,08
960	0,00	0,00	5,61	14,72	49,79
930a	19,57	1,88	4,24	10,16	44,52
930b	12,48	0,66	0,46	18,77	62,53
858	0,00	44,90	0,00	18,78	0,00
835a	0,00	23,56	0,00	4,48	49,10
835b	1,36	0,00	13,70	26,83	34,05
835c	2,72	25,76	0,00	4,90	53,68
810a	8,03	0,00	0,00	7,75	67,44
809	8,71	0,00	0,00	2,85	69,98
591	9,38	21,88	7,58	25,08	26,19
178a	16,53	12,42	11,14	19,12	13,40
178b	10,13	25,16	12,18	23,76	10,05
165	0,53	19,06	0,00	0,00	69,68

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 3 – Teor de constituintes majoritários das fichas de *Lippia* spp. da Essencioteca Prof. Francisco José de Abreu Matos.

Amostra	1,8-Cineol	alfa-Humuleno	alfa-Terpineol	alfa-Terpineno	alfa-Terpinoleno	beta-Cariofileno	beta-Terpineno	Carvacrol	gama-Cadineno	gama-Terpineno	Limoneno	Metil Timol	Óxido de Cariofileno	p-Cimeno	Sabineno	Timol
2294	1,50	0,00	0,37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	93,44	0,00	0,00	0,00	0,77	0,00
2265	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	82,93	0,00	0,00	0,00	0,91	0,00
2147	0,00	0,00	0,00	1,18	0,00	3,03	0,00	1,57	0,00	4,36	0,97	0,00	0,00	14,25	0,00	63,36
1982	1,83	0,51	0,00	0,00	0,00	5,54	0,27	0,19	0,00	14,59	0,00	5,12	0,00	17,74	0,00	39,58
1980	3,65	9,26	0,00	0,00	0,00	15,39	2,17	0,00	4,51	13,82	5,47	10,33	0,00	0,00	0,00	3,32
1976a	17,42	2,80	0,00	0,00	0,00	33,53	4,93	0,00	11,13	1,88	0,00	0,00	2,08	0,00	0,00	0,00
1976b	12,73	3,96	0,00	1,60	0,00	31,16	0,00	0,00	0,00	1,06	0,91	0,00	3,77	0,00	0,00	0,00
1974a	27,91	1,54	0,00	0,00	0,00	19,10	0,00	0,00	3,30	1,31	0,00	0,00	2,06	0,00	11,02	0,00
1974b	27,91	1,54	0,00	0,00	0,82	19,10	0,00	0,00	3,10	1,31	0,00	0,00	0,00	0,00	1,32	0,00
1974c	17,29	1,88	0,00	0,00	0,87	16,45	0,00	0,00	2,77	1,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00
1974d	18,27	1,75	0,00	0,00	0,00	18,46	0,00	0,00	0,00	0,99	3,58	0,00	0,00	0,00	7,24	0,00
1974e	18,73	1,78	0,00	0,00	0,00	18,86	0,00	0,00	0,00	0,00	3,67	0,00	0,00	0,00	6,68	0,00
1970	2,98	0,96	0,00	0,00	0,00	18,86	0,00	52,04	0,00	0,00	0,00	3,41	0,00	0,00	0,59	6,04
1566	0,75	0,00	0,00	0,00	0,00	2,62	0,00	1,50	0,00	4,80	0,00	3,81	0,00	15,62	0,00	61,75
1560	6,69	0,78	1,80	0,00	10,27	6,80	0,00	0,00	0,00	1,90	0,00	1,54	0,00	0,00	0,00	0,50
903	36,33	3,35	11,73	0,00	0,00	3,94	4,83	0,00	0,00	4,50	0,00	5,89	0,00	2,39	0,00	4,22
883a	0,00	0,00	0,00	10,54	2,29	2,86	0,00	1,64	0,00	0,00	0,00	9,44	0,00	29,64	0,00	27,35
883b	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,41	0,00	17,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	31,72	0,00	0,74
862	9,00	0,00	2,45	0,00	0,63	5,18	0,00	11,30	0,00	2,02	0,00	8,69	0,00	10,28	0,00	29,29
859	57,43	0,00	14,48	0,00	0,00	3,49	0,00	3,21	0,00	1,25	0,00	1,31	0,00	0,00	4,91	3,02
817a	5,66	2,31	14,97	0,00	0,00	11,09	0,00	6,37	0,00	0,00	0,00	4,67	0,00	0,00	0,00	10,46
817b	3,34	0,00	2,85	0,00	0,00	0,00	48,23	1,50	0,00	1,26	0,00	10,16	0,00	1,01	0,00	10,76
164b	2,06	9,97	0,00	0,00	0,43	17,11	0,00	0,93	3,78	2,83	0,00	6,33	0,00	0,00	0,81	0,70
164c	0,00	14,62	0,00	0,00	0,00	16,69	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,32	13,68	0,00	0,00	0,00

Fonte: elaborado pelo autor.

## 6.3 Análise Estatística Multivariada

### 6.3.1 *Lippia alba*

#### 6.3.1.1 Análise de Componentes Principais

Com relação à espécie *Lippia alba*, a ACP (Figura 7) permitiu agrupar as fichas de análises de óleos essenciais em 5 principais grupos:

- Grupo 1 (em amarelo): Composto por fichas de óleos essenciais que contém prevalência em carvona: 908d, 908a,908b, 938, 1043, 2125, 2192a, 2192b, 2192c, 2194, 2198a, 2198b, 2198c, 2223, 2350, 2382.
- Grupo 2 (em verde): Composto por fichas relatando predominância de citral: 2518, 2448, 2383, 2343, 2200, 2196, 2190, 2188b, 2123, 2117, 1968a, 1968b, 1968c, 1739, 1091.
- Grupo 3 (roxo): Correspondendo as amostras que demonstraram a presença de alfa-copaeno: 2511, 2188a, 2188c, 193a e 923.
- Grupo 4 (rosa): Amostra 903c contendo linalol como constituinte majoritário.
- Grupo 5 (cinza): Amostra 193b que demonstrou calameneno e beta-selineno, apresentando como constituinte majoritário beta-cariofileno.

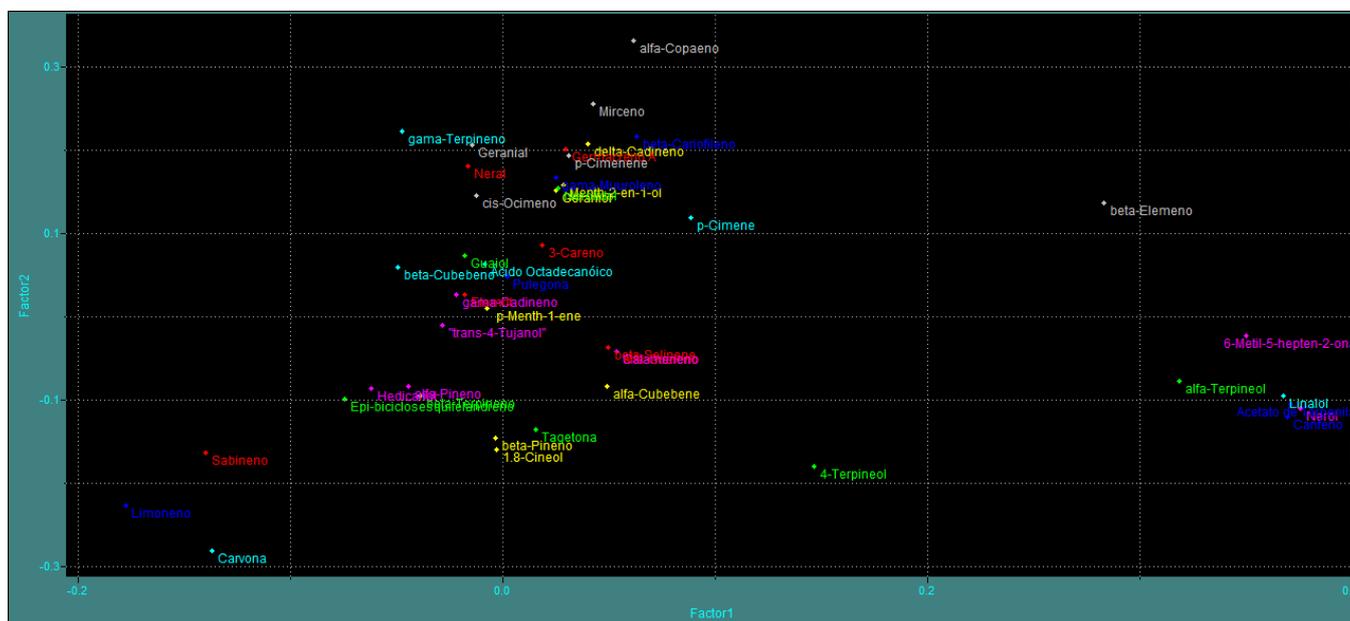
Figura 8 — ACP da composição química para óleos essenciais da espécie *Lippia alba*.



Fonte: elaborada pelo autor. Factor 1 - Componente Principal 1 (13,6%); Factor 2 – Componente Principal 2 (11,5%).

Um gráfico de *loading* demonstra o quão profundamente cada uma das características de uma dada amostra influencia para a formação de seus componentes principais. Neste caso, as características das amostras avaliadas são seus constituintes químicos. Dessa forma, à medida que uma variável se afasta da origem, sua contribuição para o modelo se torna maior.

Figura 9 — Gráfico dos *loadings* do Componente Principal 1 X Componente Principal 2 para os fichas de *Lippia alba*.



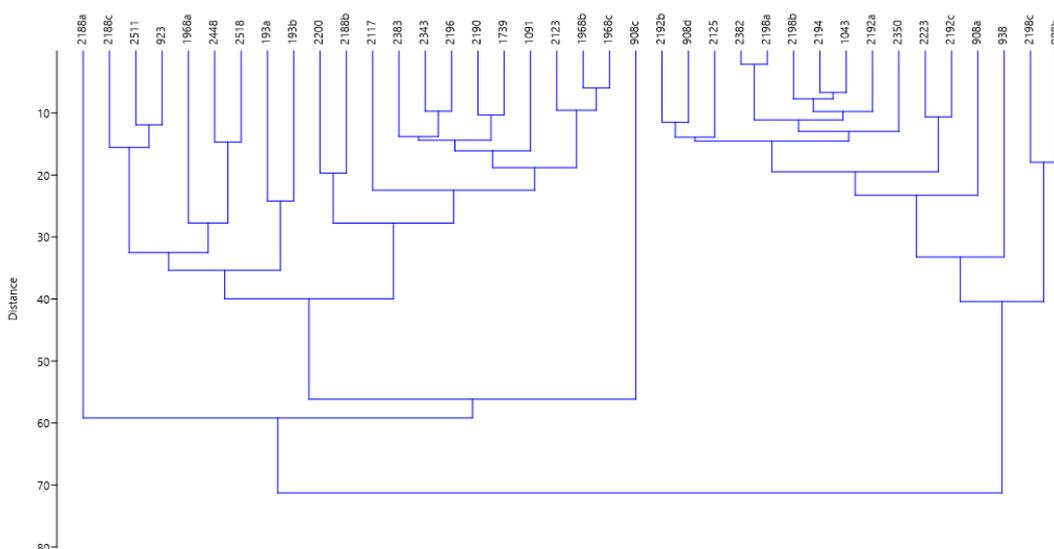
Fonte: elaborada pelo autor. Factor 1 - Componente Principal 1 (13,6%); Factor 2 – Componente Principal 2 (11,5%).

Conforme a Figura 8, as variáveis alfa-copaeno e mirceno contribuíram por maior correlação positiva enquanto que carvona e limoneno por elevada correlação negativa para uma melhor separação das amostras quanto ao Componente Principal 2 (CP2) que justifica 11,5% da variância dos dados. Entretanto, o Componente Principal 1 (CP1) foi capaz de explicar um maior valor de variância nos dados (13,6%), onde as variáveis acetato de terpenila, canfeno e linalol contribuíram positivamente para a diferenciação das amostras.

### 6.3.1.2 Análise de Cluster Hierárquico

A avaliação por ACH apontou dois clusters maiores, o primeiro cluster formado pelas amostras contendo alto teor de citral e um segundo cluster abrangendo as fichas de óleos essenciais que demonstram predominância de carvona (Figura 9).

Figura 10 – Dendrograma representando a similaridade química de óleos essenciais da espécie *Lippia alba*.



Fonte: elaborada pelo autor.

O primeiro cluster foi composto pelo agrupamento das fichas: 2188a, 2188c, 2511, 923, 1968a, 2448, 2518, 193a, 193b, 2200, 2188b, 2117, 2383, 2343, 2196, 2190, 1739, 1091, 2123, 1968b, 1968c e 908c. Este agrupamento foi composto por subclusters, onde:

- Observou-se que as amostras 2188a, 923, 2511 e 2188c formaram um subcluster por se assemelharem quanto à presença de geranial, neral e mirceno. Embora apresente estas substâncias, a amostra 2188a foi agrupada separadamente provavelmente por não conter p-cimeno e apresentar nerolidol.
- As amostras 2518, 2448 e 1968a foram agrupadas em um subcluster, entretanto percebeu-se que as amostras 2518 e 2448 apresentaram maior semelhança entre si, atribuída a presença de elemol em ambas. Em 1968a, o elemol estava ausente e detectou-se a presença do limoneno que não foi identificado em 2518 e 2448.
- As fichas de óleos essenciais 193a e 193b foram símiles e evidenciaram os maiores teores de beta-cariofileno quanto aos documentos para *Lippia alba* estudados.
- Foi constatado agrupamento de 2200 e 2188b devido suas similaridades, onde ressaltou-se que estas amostras foram aquelas em que foram identificadas maiores quantidades de p-cimeno.
- As amostras 2383, 2343, 2196 foram agrupadas por conter alto teor de citral e

quantidades próximas entre si de gama-terpineno, limoneno, p-cimeno e sabineno. Porém, a ficha 2383 distanciou-se de 2343 e 2196 por conter beta-elemeno e germacreno A, não evidenciado nestas últimas.

- Verificaram-se que as fichas 2190 e 1739 foram reunidas pela similaridade pois ambas contêm baixas concentrações de 6-metil-5-hepten-2-ona e sabineno.
- Ambas amostras 2123, 1968b e 1968c apresentaram citral como componente majoritário e quantidades similares de limoneno. Entretanto 2123 diferenciou-se por conter elemol e não apresentar sabineno diferindo de 1968b e 1968c.
- A amostra 908c foi agrupada separadamente das restantes do primeiro cluster por ser a única contendo acetato de terpenila, não conter citral e apresentar linalol como fitoquímico majoritário.

O segundo cluster destacado foi composto pelas fichas 2192b, 908d, 2125, 2382, 2198a, 2198b, 2194, 1043, 2192a, 2350, 2223, 2192c, 908a, 938, 2198c e 908b. Neste agrupamento, observaram-se as seguintes características:

- As fichas 2192b, 903d, 2125 apresentaram similaridade justificada pelas concentrações similares de limoneno.
- Em 2382 a 2198a foram próximas por conterem as maiores concentrações de sabineno registradas no estudo para *Lippia alba*.
- As fichas 2198b, 2194 e 1043 formaram subagrupamento de amostras com teor similar de limoneno e carvona entre si, entretanto a amostra 2198a se distinguiu por não conter beta-elemeno e apresentar maior quantidade de sabineno.
- O registro 2192a foi isolada das demais amostras por conter o maior teor de beta-elemeno dentre todas as informações sobre *L. alba*.
- A amostra 2350 foi isolada por conter o maior teor de hedicariol dentre as amostras que também apresentaram carvona.
- As análises de 2223 e 2192c são similares, pois, dentre as amostras que continham p-cimeno foram as que apresentaram menor teor deste metabólito.
- O óleo essencial do espécime 908a separou-se por ser o único a conter tagetona.
- A ficha 938 isolou-se por ser o único a conter beta-terpineno.
- As fichas 2198c e 908b afastaram-se dos demais, pois, das amostras que possuíam carvona eram as únicas sem a presença de limoneno concomitante.

### 6.3.2 *Lippia origanoides*

#### 6.3.2.1 Análise de Componentes Principais

Com relação à espécie *Lippia origanoides*, a ACP (Figura 10) permitiu agrupar as fichas em 3 principais grupos:

- Grupo 1 (amarelo): Onde um total de 21 fichas se agruparam por conter timol como fitoconstituente majoritário: 2101, 2380, 1539, 810a, 809, 1238, 835a, 165, 2341, 1464, 930b, 1545, 835c, 2352a, 2352b, 2442, 2457, 2432, 930a, 2470, 2473, 178a e 835b.
- Grupo 2 (verde): As fichas foram agrupados por demonstrar carvacrol em maiores concentrações: 858, 1544, 1564, 591 e 2384.
- Grupo 3 (vermelho): Representado pela amostra 2475 isolada, a qual apresentou-se exibiu beta-cariofileno como constituinte majoritário.

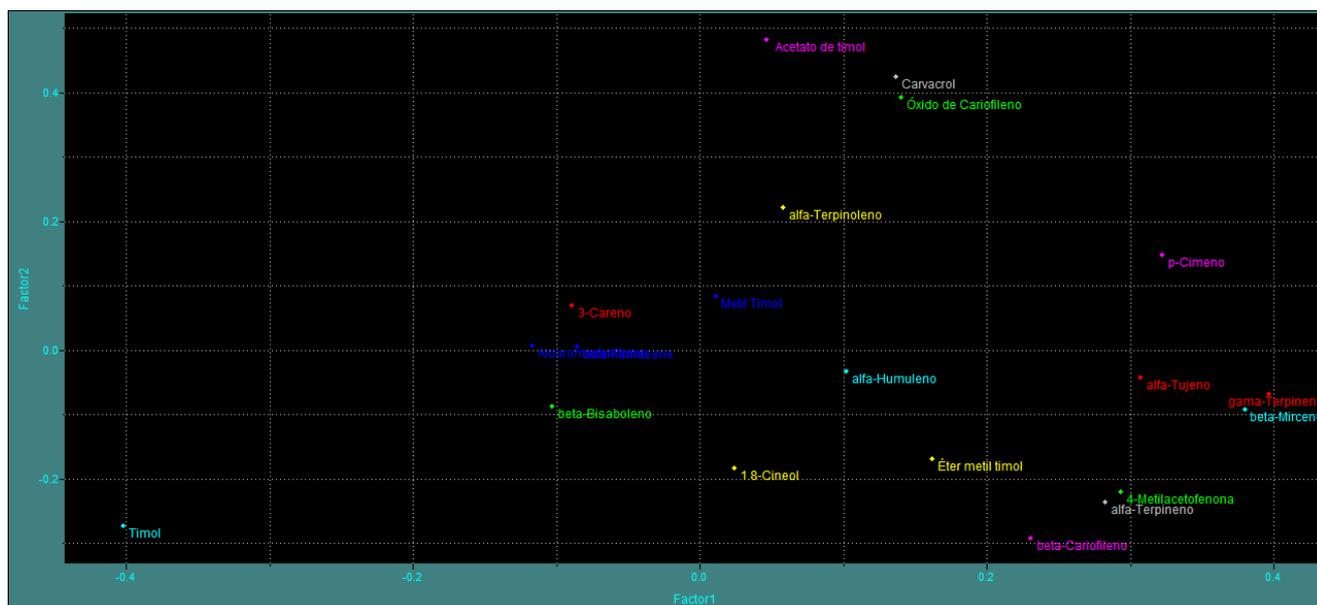
Figura 11 – ACP da composição química para óleos essenciais da espécie *Lippia origanoides*.



Fonte: elaborada pelo autor. Factor 1 - Componente Principal 1 (19,5%); Factor 2 – Componente Principal 2 (13,5%)

Conforme a Figura 11, as variáveis beta-mirceno e gama-terpineno contribuíram por apresentaram maior correlação positiva promovendo uma melhor separação das amostras quanto ao CP1 que justifica 19,5% da variância dos dados. O CP2 foi capaz de explicar um menor valor de variância nos dados (13,5%), onde as variáveis acetato de timol, carvacrol e óxido de cariofileno contribuíram positivamente para favorecer a diferenciação das amostras por correlação positiva.

Figura 12 – Gráfico dos loadings do Componente Principal 1 X Componente Principal 2 para os fichas de *Lippia origanoides*.

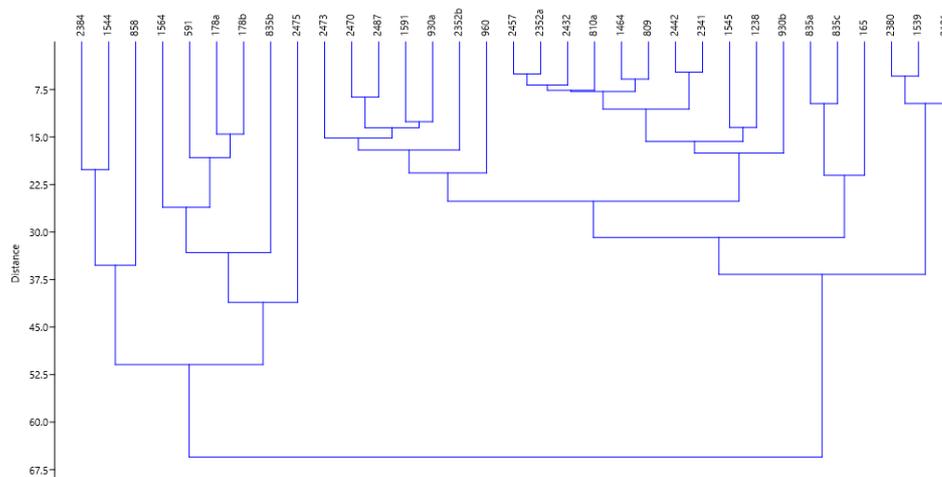


Fonte: elaborada pelo autor. Factor 1 - Componente Principal 1 (19,5%); Factor 2 – Componente Principal 2 (13,5%).

### 5.3.2.2 Análise de Cluster Hierárquico

ACH permitiu agrupar as amostras de *Lippia origanoides* em dois grupos principais (Figura 12). O primeiro grupo é formado de amostras contendo carvacrol como fitoconstituente majoritário enquanto o segundo abrange as fichas onde o timol foi identificado como o volátil majoritário.

Figura 13 – Dendrograma representando a similaridade química de óleos essenciais da espécie *Lippia origanoides*



Fonte: elaborada pelo autor.

Com relação ao primeiro grupo, observou-se os seguintes subclusters:

- As análises 2384, 1544 e 858 foram similares por conter a maior concentração de carvacrol dentre as estudadas. Entretanto, 858 se distanciou por conter acetato de timol que foi ausente em 2384 e 1544.
- 178a e 178b foram próximas por terem concentração similar de metil timol, porém 1564 e 591 foram separadas de 178a e 178b por apresentar menor teor de beta-cariofileno e gama-terpineno.
- As análises de 1564, 591, 178a, 178b, 835b e 2475 foram aproximadas por conter carvacrol, entretanto 2475 foi isolada por conter a menor concentração de carvacrol registrada.

No que concerne as amostras do segundo grupo destacado, observou-se que:

- Houve um subgrupo formado por 2473, 2470, 2487, 1591, 930a e 2352b que foram correlatos por demonstrarem as concentrações maiores de beta-cariofileno dentre as amostras que continham tal metabólito. Destas amostras, as fichas 2487 e 2470 apresentam teores parecidos de beta-cariofileno, sendo consideradas mais próximas e as análises 1591 e 930a foram similares pela ocorrência de carvacrol. A análise 2473 apesar de similar, distanciou-se por não apresentar p-cimeno. A ficha 2352b afastou-se, pois, nesta foi observada maior teor de beta-cariofileno. O registro 960 foi considerado próximo destes provavelmente devido ao seu teor de timol similar, entretanto desviou-se dos demais por não conter beta-cariofileno.
- Em um segundo subgrupo todas as amostras registram para-cimeno como constituinte químico. Neste caso, as fichas 2457 e 2352a foram aproximadas, onde estas apontaram as maiores concentrações de gama-terpineno neste grupo. 2432 foi considerado similar, mas afastou-se dos dois últimos por conter um menor teor de gama-terpineno e expressar óxido de cariofileno. O registro 810 distanciou-se pela presença de aloaromadendreno, não observada em qualquer outro espécime de *Lippia origanoides*. As fichas 1464 e 809 aproximaram-se pelas concentrações similar de para-cimeno nestas, o que também ocorreu para a dupla de exemplares formada por 2442 e 2341 e para o par estabelecido para 1545 e 1238. 930b desviou-se das demais amostras por conter a maior concentração de p-cimeno e beta-cariofileno deste subgrupo.

- Um terceiro subgrupo foi composto pelas amostras 835a, 835c e 165 que continham carvacrol como o segundo fitoconstituente majoritário.
- O quarto subgrupo foi gerado pelos espécimes onde foi relatada uma concentração de timol superior à 90%, ou seja, as fichas 2380, 1539 e 2101.

### 6.3.3 *Lippia spp.*

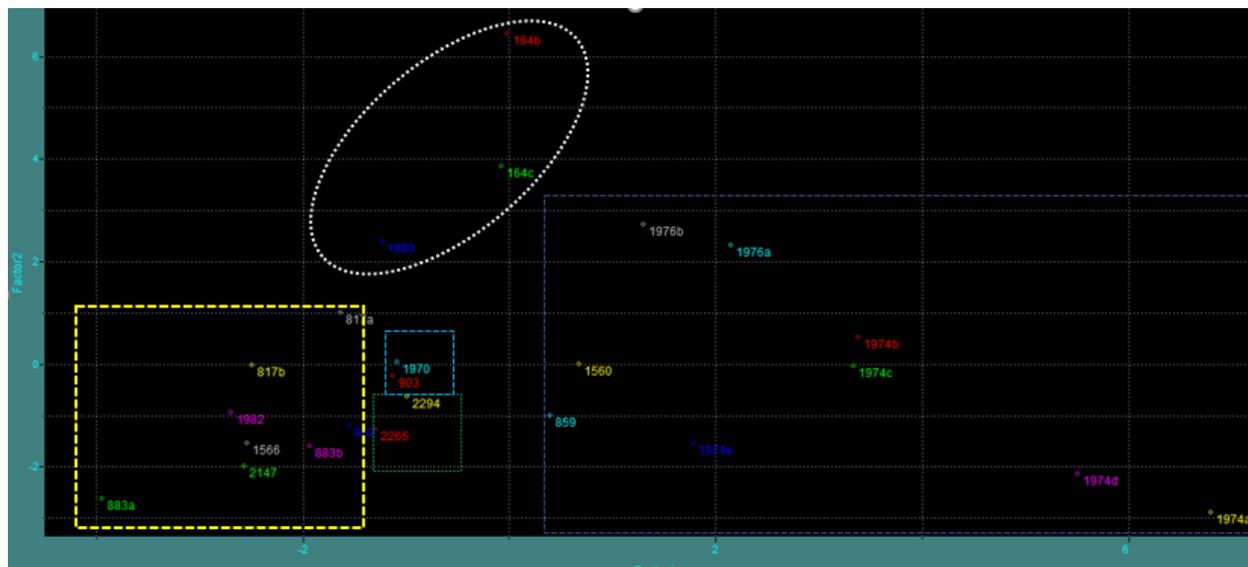
#### 6.3.3.1 *Análise de Componentes Principais*

Com relação a análise simultânea das espécies *Lippia grata*, *Lippia thymoides*, *Lippia microphylla* e *Lippia alnifolia*, a ACP (Figura 13) permitiu agrupar as fichas em 5 principais grupos:

- Grupo 1 (amarelo): Representando pelas amostras com alto teor de timol e refere-se a espécie *Lippia grata*: 883a, 2147, 1566, 1982, 817a, 817b e 862.
- Grupo 2 (roxo): Contém amostras onde foi observado alto teor de 1,8-cineol e refere-se a espécie *Lippia thymoides* (1976a, 1976b, 1974a, 1974b, 1974c, 1974d, 1974, 1560) e *Lippia microphylla* (859).
- Grupo 3 (verde): Gerado a partir das fichas que demonstram alto teor de limoneno, correspondentes a espécie *Lippia alnifolia*: 2294 e 2265.
- Grupo 4 (azul claro): Formado pelos espécimes que contém baixo teor de timol e presença de metil timol e refere-se as espécies *Lippia microphylla* (1970) e *Lippia grata* (903).
- Grupo 5 (branco): Feito pelas amostras onde relatou-se alto teor de alfa-humuleno e concentrações moderadas de beta-cariofileno, referindo-se a espécie *Lippia thymoides*: 1980, 164b e 164c.

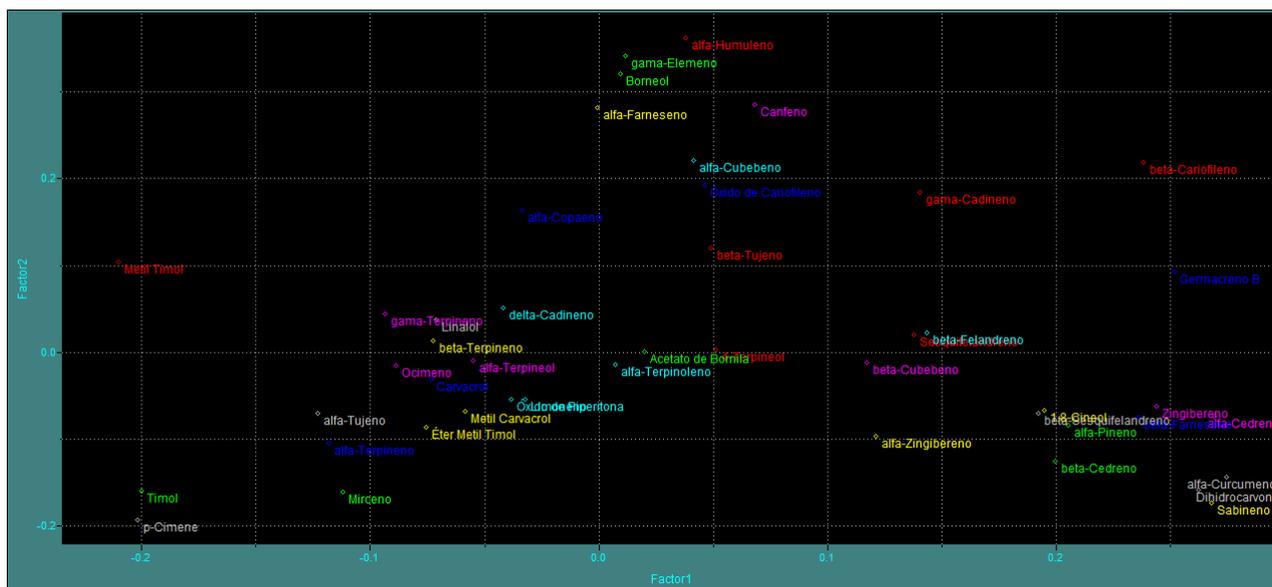
De acordo com a Figura 14, as variáveis germacreno B e beta-cariofileno contribuíram por maior correlação positiva para uma melhor separação das amostras considerando o CP1 que justifica 15,8% da variância de dados. O CP 2 foi capaz de explicar um menor valor de variância nos dados (10,6%), onde as variáveis alfa-humuleno e gama-elemeno contribuíram mais positivamente enquanto timol e para-cimeno favoreceram a diferenciação das amostras por maior correlação negativa.

Figura 14 – ACP da composição química para óleos essenciais de diferentes espécies do gênero *Lippia*.



Fonte: elaborada pelo autor. Factor 1 - Componente Principal 1 (15,8%); Factor 2 – Componente Principal 2 (10,6%).

Figura 15 – Gráfico dos loadings do Componente Principal 1 X Componente Principal 2 para diferentes espécies do gênero *Lippia*.



Fonte: elaborada pelo autor. Factor 1 - Componente Principal 1 (15,8%); Factor 2 – Componente Principal 2 (10,6%).

### 6.3.3.2 Análise de Cluster Hierárquico

A ACH permitiu agrupar as amostras de *Lippia* em dois clusters principais (Figura 11).

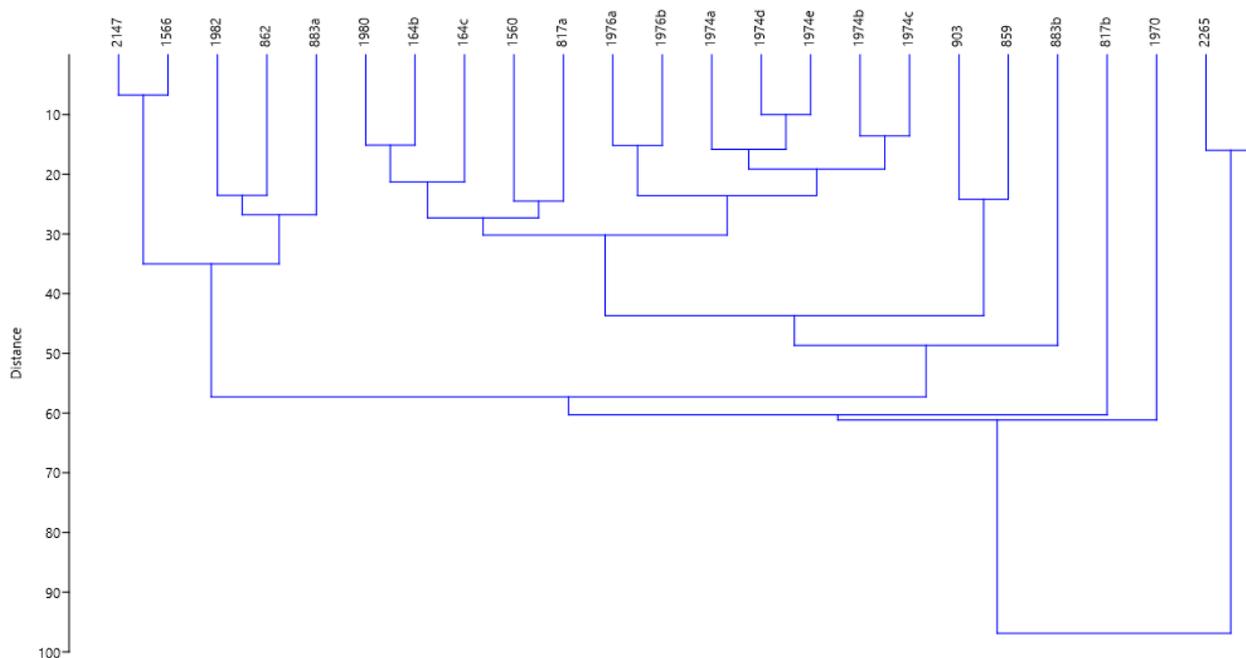
O primeiro cluster destacou os seguintes agrupamentos:

- As amostras 2147 e 1566 foram as que apresentaram maior teor de timol dentre todas, sendo agrupadas conjuntamente e se referem a *Lippia grata*.

- As amostras 1982, 862 e 883a (*Lippia grata*) apresentaram timol como constituinte majoritário, sendo 883a separada por conter maior teor de p-cimeno.
- 1980 e 164b e 164c (*Lippia thymoides*) apresentaram concentrações moderadas de beta-cariofileno dentre as amostras em que foi identificado este metabólito, entretanto 164c distanciou-se das últimas duas por apresentar óxido de cariofileno.
- 1560 (*Lippia microphylla*) e 817a (*Lippia grata*) apresentaram as maiores concentrações de delta-cadineno na avaliação das fichas.
- 1976a, 1976b, 1974a, 1974d, 1974e, 1974b e 1974c (*Lippia thymoides*) demonstraram as maiores concentrações de beta-cariofileno dentre as amostras em estudo. Os dois maiores registros de beta-cariofileno foram para as análises 1976a e 1976b, as quais se distanciaram das demais. Devido as concentrações parecidas de beta-cariofileno em 1974a, 1976d, 1974e estas se agruparam, entretanto 1974a distanciou-se das últimas duas por não conter limoneno e registrar maior teor de 1,8-cineol. Percebe-se que 1974b e 1974c foram aproximadas, entretanto distanciaram-se das demais por conter beta-felandreno e sesquifelandreno.
- 903 (*Lippia grata*) e 859 (*Lippia microphylla*), as amostras com maior teor de 1,8-cineol, foram reunidas em um mesmo subcluster.
- O registro 883b (*Lippia grata*), amostra com maior teor de metil carvacrol, foi agrupada separadamente
- 871b (*Lippia grata*) apresentou-se isolado dos demais, sendo o único registro em que o beta-terpineno foi identificado como componente majoritário.
- Apenas na ficha codificada como 1970 (*Lippia microphylla*) foi possível identificar carvacrol como componente majoritário, sendo, portanto, destacado em relação aos demais.

O segundo cluster destacado foi gerado pelas amostras 2265 e 2294 (*Lippia alnifolia*) que foram agrupadas separadamente por conterem alto teor de limoneno.

Figura 16 – Dendograma representando a similaridade química de óleos essenciais de diferentes espécies do gênero *Lippia*.



Fonte: elaborada pelo autor.

O termo quimiometria tem origem sueca, originalmente “kemometri”, uma junção do prefixo “kemo-” para química e “-metri” para medida (KIRALJ & FERREIRA, 2006). Se trata de um ramo da química analítica que combina análises estatísticas e matemáticas para a obtenção de informações pertinentes a partir de conjuntos de dados químicos extensos e complexos (JALALVAND, 2021). Frequentemente, as técnicas quimiométricas de ACP e ACH têm sido usadas com êxito como auxílio na quimiotipificação e diferenciação de plantas aromáticas (ANNEMER et al., 2022; GAD et al., 2013; MILADINOVIĆ et al., 2022).

## 6.4 Estudo *in silico*

### 6.4.1. Seleção de moléculas para análises *in silico*.

Foram selecionadas 24 substâncias para realização dos estudos *in silico*: acetato de timol (I), alfa-Terpinoleno (II), alfa-Humuleno (III), alfa-Terpineol (IV), beta-Cariofileno (V); beta-Farneseno (VI), beta-Terpineno (VII), Carvacrol (VIII), Carvona (IX), Cineol (X); Elemol (XI), gama-Cadineno (XII), gama-Terpineno (XIII), Geranial (XIV), Limoneno (XV), Linalol (XVI),



#### **6.4.2 Avaliação do potencial de ação biológica dos componentes majoritários dos óleos essenciais.**

Os dados obtidos para a avaliação do potencial da ação antibacteriana encontram-se descritos na tabela 4. O fitoconstituente que demonstrou maior potencial de ser ativo frente a ação antibacteriana foi o óxido de cariofileno ( $Pa=0,532$ ) que também exibiu maior valor de  $Pa$  para a ação antimicoplasmática ( $Pa=0,367$ ) e antibiótica ( $Pa=0,292$ ). Para a ação antimicobacteriana, o limoneno demonstrou-se como melhor candidato ( $Pa=0,610$ ). A substância para-cimeno apresentou o maior valor de  $Pa$  para a ação antibacteriana oftálmica ( $Pa=0,184$ ). O alfa-terpinoleno teve a melhor pontuação para aplicação como inibidor da bomba de efluxo bacteriana ( $Pa=0,133$ ). A molécula do carvacrol sobressaiu-se em relação às demais com base em seu potencial de emprego como inibidora da beta-lactamase ( $Pa=0,594$ ). Com relação a aplicação como inibidora da peptidoglicano glicosiltransferase, o sabineno apresentou a melhor pontuação dentre as demais moléculas ( $Pa=0,646$ ).

As bombas de efluxo são um mecanismo de defesa do microorganismos contra agentes químicos externos a estes seres vivos, as quais dificultam que níveis citotóxicos sejam alcançados no meio intracelular (JAMSHIDI; SUTTON; RAHMAN, 2016). Algumas destas bombas tem especificidade para um alvo, como a bomba de efluxo TetK para tetraciclina (CHOPRA, 2002). Entretanto, a maior parte das bombas de efluxo que contribuí para a resistência aos antimicrobianos são inespecíficas, sendo consideradas importantes alvos no contexto da investigação farmacológica a partir de produtos naturais (SHRIRAM et al., 2018).

A inibição das enzimas beta-lactamases é relevante para o combate a resistência microbiana aos medicamentos beta-lactâmicos, a qual abrange as classes farmacológicas dos carbapenêmicos, penicilinas, monobactâmicos e cefalosporinas (CARCIONE et al., 2021). A inativação destas é extremamente relevante, uma vez que são capazes de degradar o anel beta-lactâmico em produtos que não apresentam ação antimicrobiana (LIVERMORE, 1998).

Quanto a análise do potencial biológico para ações antifúngicas, os dados encontram-se detalhados na Tabela 5. O óxido de cariofileno apresentou o maior potencial de aplicação para ação antifúngica geral ( $Pa=0,647$ ). A substância beta-farneseno teve o maior score ( $Pa=0,213$ ) relacionado a ação inibidora da enzima esqualeno epoxidase. A melhor pontuação para a inibição da enzima lanosterol 14 alfa-desmetilase foi obtida para o para-cimeno ( $Pa= 0,180$ ). Quanto a ação inibidora da  $\beta$ -1,3-glucana sintase, observou-se valores de  $Pa$  baixo para as moléculas em estudo, com maior potencial de ser ativo para o beta-terpineno ( $Pa = 0,122$ ).

Ambas carvacrol e timol, moléculas isoméricas, apresentaram o maior valor de  $P_a$  para a inibição da quitina sintase ( $P_a=0,164$ ).

A enzima esqualeno epoxidase é responsável pela epoxidação do esqualeno em 2,3 (S)-oxidoesqualeno em fungos (NOWOSIELSKI et al., 2011). A inibição desta enzima causa deficiência de ergosterol, dano à membrana celular e, portanto, pode levar a morte do fungo (SAGATOVA, 2021). As alilaliminas, representadas por terbinafina, naftifina e butenafina, são exemplos de antifúngicos inibidores da esqualeno epoxidase tradicionalmente empregados em contextos clínicos (HALAT et al., 2022; VANREPPELEN et al., 2023).

A lanosterol 14 alfa-desmetilase (CYP51), enzima que faz parte do complexo citocromo P450 fúngico, é responsável por promover a clivagem do grupo metil na posição 14-alfa da molécula de lanosterol. A inibição desta enzima prejudica o metabolismo do ergosterol, levando ao acúmulo de 14- $\alpha$ -metilesterol que por não possuir as mesmas propriedades do ergosterol, ocasiona em prejuízos ao crescimento do microrganismo (BERTO et al., 2018; KALUZHSKIY et al., 2021). Exemplos de medicamentos antifúngicos convencionais capazes de inibir a lanosterol-14- $\alpha$ -desmetilase incluem fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol, os quais fazem parte da classe dos azóis (BERTO et al., 2018).

As glucanas são polissacarídeos que constituem a parede celular fúngica, os quais são responsáveis pela manutenção da sobrevivência destes organismos por manter a estrutura e a integridade do envoltório, protegendo-os assim de fatores adversos (YOSHIMI; MIYAZAWA; ABE, 2017). As equinocandinas são os fármacos antifúngicos habitualmente usados com a capacidade inibir a síntese de glucanas síntases, tendo como exemplos caspofungina, micafungina e anidulafungina (MROCZYŃSKA & BRILLOWSKA-DĄBROWSKA, 2020). Como as vias metabólicas afetadas pelas equinocandinas não existem em seres humanos, os possíveis efeitos colaterais são considerados reduzidos. Desta forma, o emprego de agentes capazes de promover a inibição da enzima  $\beta$ -1,3-glucana sintase é pertinente para o desenvolvimento de medicamentos antifúngicos (APGAR et al., 2015). Entretanto, este tipo de fármaco requer administração intravenosa a qual deve ser realizada preferencialmente em ambiente hospitalar (SZYMAŃSKI et al., 2022).

Além do ergosterol e das glucanas, a quitina é também um importante constituinte da parede celular fúngica, um polímero polissacarídeo constituído por N-acetilglicosamina responsável por manter a estrutura da parede celular íntegra (YANG; ZHANG, 2019). Uma vez que os inibidores da síntese de ergosterol têm sido amplamente difundidos, principalmente os imidazóis e triazóis, observa-se o crescimento de resistência fúngica. Desta forma, sugere-

se que a obtenção de inibidores da síntese da quitina é uma alternativa viável para uso como agentes antifúngicos (CHAUDHARY; TUPE; DESHPANDE, 2013). As classes químicas das polioxinas e nicomicinas apresentam ação inibidora da síntese da quitina, entretanto a eficácia clínica destas para o manejo de infecções fúngicas em seres humanos são limitadas, devido as baixas biodisponibilidades (CAMPOY & ADRIO, 2017; IBE & MUNRO, 2021).

No que concerne a predição das propriedades antivirais, os resultados obtidos foram representados na tabela 6. Carvacrol foi a substância que apresentou melhor potencial como antiviral contra influenza ( $P_a=0,524$ ). O melhor candidato a agente antiviral contra picornavírus foi o sabineno ( $P_a=0,528$ ). O beta-farneseno foi o fitoquímico com melhor pontuação contra rinovírus ( $P_a=0,781$ ). Nerolidol demonstrou o melhor potencial de atividade como possível fitofármaco anti-herpético ( $P_a=0,394$ ). A molécula linalol apresentou-se como promissora como antivirótica contra CMV (citomegalovírus). O monoterpene limoneno exibiu maior potencial de inibição da protease C3-like do coronavírus humano ( $P_a=0,329$ ).

A protease C3-like dos coronavírus humanos (C3Lpro ou M<sup>pro</sup>) SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) e SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) apresentam homologia estrutural de 96% (CHEN; YIU; WONG, 2020). A M<sup>pro</sup> desempenha importante papel na replicação viral, o qual consiste na clivagem das poliproteínas PP1A e PP1AB em fragmentos peptídicos essenciais para a virulência do patógeno e têm sido considerada um importante alvo terapêutico para o desenvolvimento de fármacos com vistas ao manejo da COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

#### **6.4.3 Predição de parâmetros farmacocinéticos dos componentes majoritários dos óleos essenciais**

Os resultados obtidos para a predição de parâmetros farmacocinéticos pela plataforma PreADMET são apresentados na tabela 7. A substância beta-Farneseno apresentou maior permeabilidade cutânea dentre as avaliadas, com valor de Log K<sub>p</sub> igual a -0.515441 cm/hora. De acordo com Ottaviani, Martel e Carrupt (2006), compostos químicos podem ser classificadas em dois grupos principais quanto à permeabilidade através da pele humana, os de alta permeação ( $\log K_p \geq -6$ ) ou de baixa permeação ( $\log K_p < -6$ ). Portanto, quanto à permeação na pele, todos os fitoconstituintes analisados se apresentam como promissores.

Quanto à ligação as proteínas plasmáticas, alfa-terpineol (23,427%), sabineno (35,94%) e carvona (58,04%) apresentaram menor afinidade. alfa-terpinoleno (93,16%) beta-terpineno (93,76%) e óxido de cariofileno (90,84%) apresentaram alta taxa de ligação às proteínas

plasmáticas, enquanto que as outras moléculas investigadas registraram taxa de ligação de 100%. A porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas de uma molécula bioativa é um fator chave para a fase farmacodinâmica. Quanto maior a fração de proteínas plasmáticas ligadas a um fármaco menor será a disponibilidade do mesmo para a interação com os receptores biológicos. Conseqüentemente, a fração da substância ativa não ligada às proteínas plasmáticas é disponibilizada para a interação nos sítios de ação farmacológicos (HOWARD et al., 2010).

Tabela 4 – Avaliação do potencial de ações antibacterianas para constituintes voláteis do gênero *Lippia*.

Molécula	Antibacteriana		Antimicobacteriana		Antibacteriana oftálmica		Inibidora da bomba de efluxo bacteriana		Antimicoplasmática		Antibiótica		Inibidora da beta-lactamase		Inibidora da peptidoglicano glicosiltransferase	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Acetato de timol	0,324	0,052	0,402	0,039	-	-	-	-	0,299	0,020	0,170	0,038	0,103	0,091	0,550	0,014
alfa-Humuleno	0,433	0,024	0,289	0,088	0,126	0,109	0,126	0,109	0,205	0,051	0,228	0,023	-	-	0,444	0,036
alfa-Terpineol	0,369	0,038	0,246	0,123	0,138	0,079	-	-	0,168	0,077	0,197	0,029	0,113	0,077	0,540	0,015
alfa-Terpinoleno	0,348	0,044	0,281	0,093	0,169	0,033	0,133	0,048	-	-	0,163	0,042	0,104	0,091	-	-
beta-Cariofileno	0,437	0,023	0,230	0,139	-	-	-	-	-	-	0,206	0,027	-	-	0,444	0,036
beta-Farneseno	0,415	0,027	0,461	0,026	-	-	-	-	-	-	0,196	0,029	0,118	0,072	0,394	0,054
beta-Terpineno	0,342	0,045	0,281	0,093	0,134	0,088	0,117	0,115	0,177	0,070	0,193	0,030	-	-	0,524	0,018
Carvacrol	0,319	0,053	0,449	0,028	0,145	0,065	0,122	0,089	0,217	0,045	0,164	0,041	0,594	0,009	0,594	0,009
Carvona	0,396	0,031	0,540	0,014	0,127	0,107	-	-	0,165	0,080	0,188	0,032	-	-	0,399	0,052
Cineol	0,298	0,061	-	-	0,148	0,061	-	-	0,276	0,025	0,172	0,037	0,099	0,098	0,560	0,012
Elemol	0,389	0,033	0,470	0,024	-	-	-	-	0,107	0,075	0,107	0,075	-	-	0,411	0,047
gama-Cadineno	0,447	0,022	-	-	-	-	-	-	0,136	0,121	0,195	0,030	-	-	0,505	0,021
gama-Terpineno	0,325	0,051	0,291	0,086	0,163	0,040	0,120	0,103	0,240	0,036	0,182	0,034	-	-	0,601	0,008
Geranial	0,371	0,038	0,374	0,046	0,127	0,106	-	-	0,276	0,025	0,187	0,032	-	-	0,429	0,041
Limoneno	0,405	0,029	0,610	0,009	-	-	-	-	0,140	0,113	0,192	0,030	-	-	0,096	0,093
Linalol	0,385	0,034	0,248	0,121	-	-	-	-	0,140	0,113	0,140	0,054	0,110	0,081	0,423	0,043
Metil timol	0,325	0,051	0,368	0,049	0,130	0,098	-	-	0,187	0,062	0,141	0,053	0,109	0,083	0,546	0,014
Mirceno	0,398	0,030	0,432	0,032	0,128	0,103	-	-	-	-	0,184	0,033	0,136	0,052	0,419	0,044
Neral	0,371	0,038	0,374	0,046	0,127	0,106	-	-	0,276	0,025	0,187	0,032	-	-	0,429	0,041
Nerolidol	0,462	0,020	0,296	0,083	-	-	-	-	-	-	0,158	0,044	-	-	0,373	0,064
Óxido de Cariofileno	0,532	0,014	0,251	0,119	-	-	-	-	0,367	0,008	0,292	0,015	-	-	0,323	0,093
para-Cimeno	0,248	0,084	0,383	0,044	0,184	0,022	0,132	0,052	0,258	0,030	0,136	0,056	0,151	0,039	0,633	0,006
Sabineno	0,217	0,103	-	-	-	-	-	-	0,290	0,022	0,155	0,046	-	-	0,646	0,005
Timol	0,336	0,047	0,473	0,023	0,145	0,065	0,122	0,089	0,237	0,037	0,172	0,037	0,133	0,054	0,594	0,009

Fonte: Autor (2022). Pa – probabilidade do constituinte químico “ser ativo”; Pi – probabilidade do constituinte químico “ser inativo”.

Tabela 5 – Avaliação do potencial de ações antifúngicas para constituintes voláteis do gênero *Lippia*.

Molécula	Antifúngica		Antifúngica contra <i>Pneumocystis</i>		Inibidora da esqualano epoxidase		Inibidora da lanosterol 14 alfa-desmetilase		Inibidor da enzima $\beta$ -1,3-glucana sintase		Inibidor da quitina sintase	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Acetato de timol	0,456	0,038	0,057	0,027	0,121	0,04	0,112	0,093	0,090	0,014	-	-
alfa-Humuleno	0,339	0,067	-	-	0,096	0,092	0,110	0,099	-	-	0,140	0,076
alfa-Terpineol	0,435	0,042	-	-	-	-	0,143	0,036	-	-	0,119	0,110
alfa-Terpinoleno	0,271	0,095	-	-	-	-	0,147	0,032	-	-	0,139	0,077
beta-Cariofileno	0,582	0,020	-	-	-	-	-	-	0,098	0,012	0,098	0,012
beta-Farneseno	0,607	0,018	-	-	0,213	0,003	0,121	0,071	0,110	0,009	-	-
beta-Terpineno	0,508	0,029	-	-	0,105	0,071	0,115	0,086	0,122	0,007	-	-
Carvacrol	0,449	0,039	0,059	0,023	0,144	0,017	0,133	0,049	0,050	0,034	0,164	0,051
Carvona	0,562	0,022	-	-	-	-	0,115	0,086	0,122	0,007	-	-
Cineol	0,214	0,128	0,051	0,042	0,101	0,078	0,125	0,063	-	-	0,126	0,096
Elemol	0,608	0,018	-	-	-	-	0,135	0,046	0,065	0,024	-	-
gama-Cadineno	0,489	0,032	-	-	-	-	-	-	0,107	0,010	-	-
gama-Terpineno	0,443	0,041	-	-	0,124	0,036	0,154	0,026	0,057	0,028	0,137	0,080
Geranial	0,557	0,023	-	-	0,207	0,004	-	-	-	-	-	-
Limoneno	0,582	0,020	-	-	0,096	0,093	0,140	0,040	-	-	-	-
Linalol	0,596	0,019	-	-	0,168	0,007	0,160	0,023	-	-	-	-
Metil timol	0,467	0,036	0,058	0,025	0,136	0,024	0,110	0,099	0,046	0,039	0,147	0,067
Mirceno	0,584	0,020	-	-	0,199	0,004	0,132	0,051	0,119	0,008	-	-
Neral	0,557	0,023	-	-	0,207	0,004	-	-	-	-	-	-
Nerolidol	0,635	0,015	-	-	0,188	0,004	0,134	0,047	0,051	0,033	-	-
Óxido de Cariofileno	0,647	0,014	-	-	-	-	-	-	0,084	0,016	-	-
para-Cimeno	0,368	0,058	0,055	0,031	0,152	0,012	0,180	0,014	0,064	0,024	0,163	0,052
Sabineno	0,457	0,038	-	-	0,098	0,087	-	-	0,077	0,018	-	-
Timol	0,464	0,037	0,059	0,023	0,151	0,013	0,140	0,040	0,050	0,034	0,164	0,051

Fonte: Autor (2022). Pa – probabilidade do constituinte químico “ser ativo; Pi – probabilidade do constituinte químico “ser inativo”.

Tabela 6 – Avaliação do potencial de ações antivirais para constituintes voláteis do gênero *Lippia*.

Molécula	Influenza		Picornavírus		Rinovírus		Herpes		CMV		HIV		Inibidora da protease C3-like do coronavírus humano	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Acetato de timol	0,353	0,063	0,403	0,107	0,511	0,021	0,329	0,072	0,257	0,067	-	-	0,216	0,138
alfa-Humuleno	0,236	0,148	0,305	0,219	0,400	0,091	0,319	0,079	0,234	0,102	-	-	0,212	0,147
alfa-Terpineol	0,232	0,153	0,411	0,101	0,576	0,009	0,385	0,042	0,280	0,043	-	-	0,218	0,133
alfa-Terpinoleno	0,227	0,159	0,411	0,101	0,451	0,048	0,313	0,083	0,278	0,046	-	-	0,267	0,053
beta-Cariofileno	-	-	-	-	0,389	0,104	0,256	0,124	0,214	0,145	-	-	-	-
beta-Farneseno	-	-	0,393	0,115	0,781	0,001	0,378	0,046	0,490	0,003	-	-	-	-
beta-Terpineno	-	-	0,316	0,202	0,376	0,123	0,227	0,150	0,248	0,079	-	-	0,200	0,174
Carvacrol	0,524	0,020	0,371	0,136	0,426	0,066	0,356	0,057	0,294	0,033	0,193	0,033	0,260	0,061
Carvona	-	-	0,316	0,202	0,376	0,121	0,227	0,150	0,248	0,079	-	-	0,200	0,174
Cineol	0,269	0,113	0,483	0,058	0,322	0,209	0,319	0,078	0,290	0,035	-	-	0,216	0,138
Elemol	0,216	0,174	-	-	-	-	0,321	0,077	0,207	0,164	-	-	0,253	0,071
gama-Cadineno	0,210	0,182	-	-	0,444	0,052	0,224	0,152	0,214	0,144	-	-	-	-
gama-Terpineno	0,370	0,057	0,416	0,097	0,536	0,014	0,350	0,060	0,272	0,051	0,140	0,077	0,243	0,087
Geranial	0,266	0,115	0,478	0,060	0,756	0,002	0,339	0,066	0,396	0,005	-	-	-	-
Limoneno	-	-	0,316	0,202	0,574	0,009	0,377	0,046	0,281	0,043	0,128	0,097	0,329	0,012
Linalol	0,300	0,089	0,423	0,092	0,711	0,002	0,366	0,052	0,520	0,002	-	-	-	-
Metil timol	0,408	0,04	0,319	0,198	0,390	0,103	0,312	0,083	0,269	0,054	0,188	0,036	0,279	0,040
Mirceno	0,203	0,193	0,430	0,087	0,756	0,002	0,362	0,054	0,469	0,003	-	-	0,205	0,162
Neral	0,266	0,115	0,478	0,060	0,756	0,002	0,339	0,066	0,396	0,005	-	-	-	-
Nerolidol	0,233	0,152	0,352	0,156	0,765	0,001	0,394	0,038	-	-	-	-	-	-
Óxido de Cariofileno	-	-	-	-	0,451	0,048	0,205	0,171	-	-	-	-	-	-
para-Cimeno	0,458	0,030	0,470	0,065	0,485	0,030	0,359	0,055	0,299	0,030	0,126	0,102	0,278	0,041
Sabineno	0,342	0,060	0,528	0,040	0,377	0,119	0,377	0,046	0,227	0,116	-	-	-	-
Timol	0,454	0,031	0,371	0,136	0,451	0,048	0,366	0,052	0,267	0,056	0,166	0,050	0,260	0,061

Fonte: Autor (2022). Pa – probabilidade do constituinte químico “ser ativo; Pi – probabilidade do constituinte químico “ser inativo”.

Tabela 7 – Predição de parâmetros farmacocinéticos para constituintes majoritários dos óleos essenciais de espécies do gênero *Lippia*.

Molécula	Permeabilidade na pele <i>in vitro</i> (logKp, cm/hora)	Ligação <i>in vitro</i> às proteínas plasmáticas (%)	Permeabilidade <i>in vitro</i> para células Caco-2 (%)	Inibição <i>in vitro</i> do citocromo P450 3A4	Permeabilidade celular <i>in vitro</i> MDCK ( <i>Mandin Darby Canine Kidney</i> ) (nm/sec)
Acetato de timol	-1.29884	100.000000	53.4681	Inibidor	142.949
alfa-Humuleno	-0.567782	100.000000	23.633	Não	60.6852
alfa-Terpineol	-1.15733	23.416307	50.8083	Não	191.284
alfa-Terpinoleno	-0.883947	93.161811	23.6372	Não	221.545
beta-Cariofileno	-0.676457	100.000000	23.6315	Não	56.2164
beta-Farneseno	-0.515441	100.000000	23.4048	Inibidor	66.64
beta-Terpineno	-0.829988	93.760218	23.6384	Não	238.434
Carvacrol	-1.04552	100.000000	38.0121	Inibidor	87.3307
Carvona	-1.40341	58.045472	47.7427	Não	97.5458
Cineol	-1.32117	100.000000	21.895	Inibidor	233.718
Elemol	-0.729667	100.000000	23.4917	Não	61.9772
gama-Cadineno	-0.735903	100.000000	23.6336	Não	57.0682
gama-Terpineno	-0.885719	100.000000	23.6401	Não	244.909
Geranial	-0.961207	100.000000	13.9671	Não	252.255
Limoneno	-0.834346	100.000000	23.6317	Não	238.434
Linalol	-0.895645	100.000000	29.355	Não	115.421
Metil timol	0.975179	100.000000	39.9996	Inibidor	117.267
Mirceno	-0.632987	100.000000	23.6306	Não	216.252
Neral	-0.961207	100.000000	13.9671	Não	252.255
Nerolidol	-0.672879	100.000000	26.6109	Inibidor	57.1587
Óxido de Cariofileno	-1.41018	90.849656	56.3475	Inibidor	218.885
para-Cimeno	-0.805344	100.000000	23.4337	Inibidor	237.507
Sabineno	-1.43565	35.940109	49.5478	Inibidor	96.6922
Timol	-1.06531	100.00	38.01	Inibidor	87.33

Fonte: Elaborado pelo autor.

Obringer et al (2016), propôs uma classificação para o comportamento da permeação intestinal de substâncias através de células Caco-2. A permeabilidade é considerada baixa em valores entre 0 e 20%, moderada a partir de 20 até 60% e alta a partir de 60% de permeação da molécula. Desta forma, o óxido de cariofileno, substância com a maior porcentagem de absorção pela predição *in silico* do modelo de células Caco-2 (56,34%), apresentou permeação intestinal moderada.

O citocromo P450 (CYP) é um dos sistemas enzimáticos mais importantes para a fase 1 do metabolismo de fármacos e outros agentes xenobióticos (HAKKOLA et al., 2020). Dentre os tipos de enzimas que fazem parte da CYP, a isoforma CYP3A4 se destaca pela ampla ocorrência e versatilidade. Entretanto, aponta-se que alguns produtos naturais podem promover

a inibição da CYP3A4, ocasionando toxicidade ou ineficácia terapêutica ao serem administrados concomitantemente aos medicamentos alopáticos (PAL; MITRA, 2006). Desta forma, a simulação computacional considerou 10 substâncias como inibidoras da CYP3A4.

Geranial e neral, coletivamente denominados citral, apresentaram a maior permeabilidade celular *in vitro* para a linhagem MDCK (252,255), uma linhagem celular utilizada para avaliação da excreção renal de xenobióticos. A permeabilidade celular em células MDCK na plataforma PreADMET pode ser classificada em três faixas: moléculas de baixa permeabilidade (permeabilidade <25), moléculas de média permeabilidade (permeabilidade entre 25 e 500) e de alta permeabilidade (permeabilidade > 25500) (WADAPURKAR et al., 2018).

#### **6.4.3 Predição de parâmetros toxicológicos dos componentes majoritários dos óleos essenciais**

Os resultados obtidos para a predição de parâmetros farmacocinéticos pela plataforma PreADMET são apresentados na tabela 8.

Organismos de origem aquática, incluindo peixes de pequeno porte, como medaka e minnow, algas e microcrustáceos são utilizados como relevantes modelos preditores da ecotoxicidade de substâncias. beta-Farneseno demonstrou a menor toxicidade dentre as substâncias avaliadas para peixes medaka e minnow e maior toxicidade para algas. Os seguintes padrões de referência foram considerados para a classificação da ecotoxicidade : toxicidade em peixes medaka e minnow: Muito tóxico: <1 mg/L; Tóxico: 1–10 mg/L; Nocivo: 10–100 mg/L; Atóxico: >100 mg/L (ZUCKER, 1985); e toxicidade em algas: Tóxico: <1 mg/L; Atóxico: >1 mg/L (COSTA et al., 2008).

As moléculas de timol e carvacrol, isômeros, apresentaram resultado positivo em três dos quatro ensaios do teste de Ames simulados computacionalmente. O teste de Ames é empregado para avaliar a mutagenicidade de substâncias, tornando-se fundamental para avaliar o potencial de carcinogenicidade de agentes químicos a serem inseridos no mercado (ZEIGER, 2019). Neste ensaio, cepas de *Salmonella* spp ou *Escherichia coli* incapazes de produzir histidina ou triptofano, respectivamente, são expostas à substância teste. Se os microrganismos sofrerem mutação após a exposição ao composto de interesse, constatada pela produção dos aminoácidos anteriormente suprimidos, atesta-se a mutagenicidade (LEVY et al., 2019). Além disso, é possível avaliar a carcinogenicidade utilizando um pré-tratamento com o homogenato de fígado de roedores, o qual permite simular a bioativação metabólica (metabolização exógena) em mamíferos (LEVY et al., 2019; ZEIGER, 2019).

Tabela 8 – Predição de parâmetros toxicológicos para constituintes majoritários dos óleos essenciais de espécies do gênero *Lippia*.

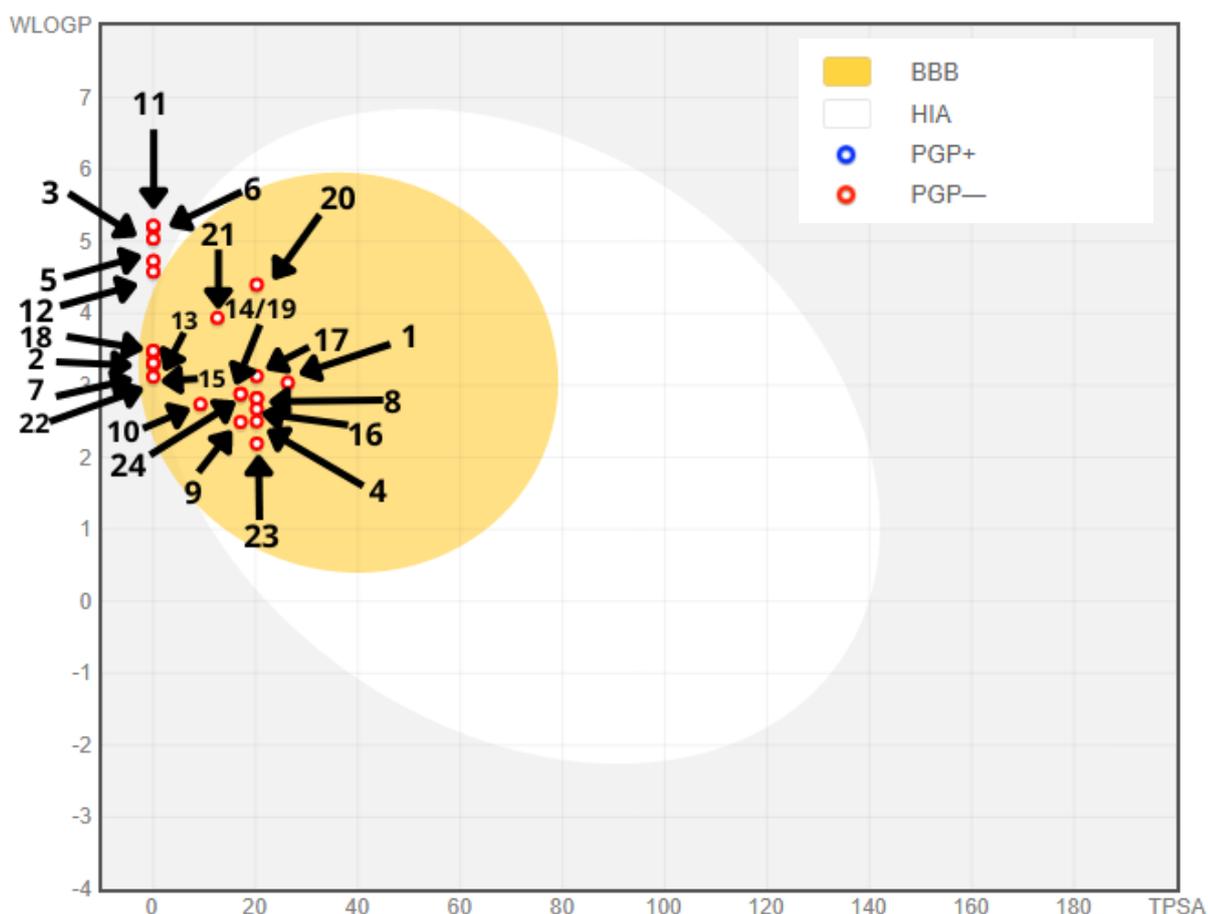
Molécula	Carcinogenicidade em camundongos	Carcinogenicidade em ratos	Toxicidade aguda em peixes (medaka) mg/L	Toxicidade aguda em peixes (minnow) mg/L	Toxicidade aguda em algas (mg/L)	Teste de Ames (cepa TA100) com ativação metabólica	Teste de Ames (cepa TA100) sem ativação metabólica	Teste de Ames (cepa TA135) com ativação metabólica	Teste de Ames (cepa TA135) Sem ativação metabólica	Inibidor do gene codificador de canais de potássio (HERG)
Acetato de timol	Negativo	Negativo	0.0335817	0.0225771	0.0370086	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Baixo Risco
alfa-Humuleno	Positivo	Positivo	0.00922479	0.00235616	0.0131543	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
alfa-Terpineol	Negativo	Negativo	0.225615	0.175275	0.0324354	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Baixo Risco
alfa-Terpinoleno	Positivo	Positivo	0.041483	0.0323221	0.019156	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Médio Risco
beta-Cariofileno	Negativo	Positivo	0.00197809	0.000587073	0.0133391	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
beta-Farneseno	Negativo	Positivo	8.11693	4.00377	0.00843278	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
beta-Terpineno	Negativo	Positivo	0.0101679	0.00665987	0.025764	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
Carvacrol	Negativo	Negativo	0.0497191	0.02686	0.0271523	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Baixo Risco
Carvona	Negativo	Positivo	0.0592235	0.0269571	0.0568883	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Baixo Risco
Cineol	Positivo	Positivo	0.435724	0.352191	0.0415166	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Médio Risco
Elemol	Negativo	Positivo	0.000445374	4.72177	0.0116297	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
gama-Cadineno	Negativo	Positivo	0.00229922	0.000544911	0.0136614	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
gama-Terpineno	Positivo	Positivo	0.060081	0.0408168	0.0250542	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
Geranial	Negativo	Positivo	0.0922223	0.0365857	0.03536	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Baixo Risco
Limoneno	Negativo	Positivo	0.0108698	0.0065028	0.0258016	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Médio Risco
Linalol	Negativo	Negativo	0.0265833	0.018212	0.0343049	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Baixo Risco
Metil timol	Negativo	Negativo	0.0190375	0.0131539	0.0174948	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Baixo Risco
Mirceno	Negativo	Positivo	0.00193747	0.00089246	0.029564	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Médio Risco
Neral	Negativo	Positivo	0.0922223	0.0365857	0.03536	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Baixo Risco
Nerolidol	Negativo	Negativo	0.0011675	0.00078352	0.00966953	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
Óxido de Cariofileno	Positivo	Positivo	0.0083202	0.0042275	0.0252382	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Médio Risco
para-Cimeno	Positivo	Negativo	0.0486678	0.0302878	0.0318115	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Médio Risco
Sabineno	Negativo	Positivo	0.521363	0.401095	0.0384983	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Baixo Risco
Timol	Negativo	Negativo	0.0497191	0.0267692	0.0270435	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Baixo Risco

Fonte: Autor (2022)

#### 6.4.4 Modelo BOILED-Egg

O modelo preditivo BOILED-Egg demonstrou que a maioria das substâncias avaliadas foi capaz de permear a barreira hematoencefálica, com exceção de elemol (11), alfa-humuleno (3), beta-farneseno (6), beta-cariofileno (5) e gama-cadineno (12) que, além disso, não são bem absorvidas pela via intestinal considerando este modelo.

Figura 18 – Gráfico BOILED-Egg para fitoconstituintes voláteis majoritários de *Lippia*



Fonte: Autor (2022). 1 – Acetato de timol; 2– alfa-Terpinoleno; 3 – alfa-Humuleno; 4 – alfa-Terpineol; 5 – beta-Cariofileno; 6 – beta-Farneseno; 7 – beta-Terpineno; 8 – Carvacrol; 9 – Carvona; 10 – Cineol; 11 – Elemol; 12 – gama-Cadineno; 13 – gama-Terpineno; 14 – Geranial; 15 – Limoneno; 16 – Linalol; 17 – Metil-timol; 18- Mirceno; 19 – Neral; 20 – Nerolidol; 21 – Óxido de cariofileno; 22 – para-Cimeno; 23 – Sabineno; 24- Timol.

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura de interface entre o sistema circulatório e o sistema nervoso central que representa um componente de permeabilidade seletiva das substâncias por entre tais sistemas (OBERMEIER; VERMA; RANSOHOFF, 2016). Desta forma, a integridade da BHE é de extrema relevância para proteção do cérebro

contra toxinas, patógenos e moléculas com potencial neurotóxico (SWEENEY et al., 2018). Contudo, em algumas situações, almeja-se que os xenobióticos terapêuticos atravessem a BHE para o tratamento de afecções do sistema nervoso central (TERSTAPPEN et al., 2021). Apesar disso, é necessário destacar que quando o alvo farmacológico não pertence ao SNC é desejável evitar o emprego de fármacos que permeiam a BHE. Neste contexto, existe um maior risco de que a substância gere efeitos colaterais indesejados como insônia, sonolência, confusão mental, convulsões, dentre outros (GAO et al., 2017).

Ressalta-se que todas as moléculas foram plotadas no gráfico na forma de pontos vermelhos, o que indica que não são substratos da glicoproteína-P. A glicoproteína-P é uma bomba de efluxo ATP-dependente da superfamília ABC (ATP-binding cassette) que apresenta capacidade de interagir com milhares de moléculas orgânicas com peso molecular de até 4000 Daltons (HUBER; MARUIAMA; ALMEIDA, 2010). Esta proteína é distribuída em vários órgãos, incluindo cérebro, rins, intestino delgado e intestino grosso e fígado, sendo responsável pelo controle da absorção e excreção de xenobióticos (LEOPOLDO et al., 2019). Moléculas bioativas que são substratos para a glicoproteína P podem ter sua biodisponibilidade prejudicada. Este problema tem sido contornado com a administração simultânea de agentes químicos inibidores desta bomba de efluxo, os quais impedem prejuízos relevantes para a farmacocinética (NGUYEN; DUONG; MAENG, 2021).

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da catalogação e digitalização das fichas de óleos essenciais da Essencioteca de Matos foi possível contribuir para a preservação deste importante acervo científico contendo obras raras sob risco de deterioramento.

As fichas da essencioteca apontaram uma composição fitoquímica rica e complexa para diferentes espécies do gênero *Lippia*, entretanto beta-cariofileno, limoneno e p-cimeno foram frequentemente citados nas fichas de óleos essenciais, os quais são apontados pela literatura especializada como marcadores quimiotaxonômicos do referido gênero.

As técnicas quimiométricas empregadas ACP e ACH foram capazes de distinguir diferentes espécies do gênero *Lippia*, apesar das similaridades fitoquímicas encontradas nas fichas de óleos essenciais.

Todos os fitoconstituintes majoritários para as espécies de *Lippia* constantes na essencioteca demonstraram maior ou menor grau de probabilidade em exercer diferentes propriedades farmacológicas antimicrobianas. Desta forma, são promissores para posterior validação em ensaios experimentais *in vivo* e *in vitro* para o desenvolvimento de fitofármacos.

O beta-farneseno apresentou o maior potencial de ação biológica ( $Pa=0,781$ ) contra rinovírus, ação inibidora da esqualeno epoxidase ( $Pa=0,213$ ) e elevado potencial como antifúngico ( $Pa=0,607$ ), e apesar de ser pobremente absorvido pelo intestino segundo os modelos BOILED-Egg e Caco-2, é o fitoconstituente com melhor permeabilidade cutânea tornando-se promissor para o desenvolvimento de um medicamento antifúngico tópico. Desta forma, consideramos o beta-farneseno como uma substância auspiciosa como molécula-líder ou protótipo para a síntese de substâncias análogas candidatas a fármacos antifúngicos.

A Essencioteca do Professor Francisco José de Abreu Matos pode ser considerada uma valiosa fonte de informações sobre plantas aromáticas do Nordeste do Brasil.

## REFERÊNCIAS

ACOSTA, A. L. et al. Interfaces à transmissão e spillover do coronavírus entre florestas e cidades. **Estudos Avançados**, v. 34, n. 99, p. 191-208, ago. 2020. FapUNIFESP (SciELO).

ADME. 2021. Disponível em: <https://preadmet.bmdrc.kr/adme/>. Acesso em: 10 jan. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. 6ª Ed. Vol.1., 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2021. 217 p.

AGUIAR, J. S.; COSTA, M. C. C. D. *Lippia alba* (Mill.) NE Brown (Verbenaceae): levantamento de publicações nas áreas química, agrônômica e farmacológica, no período de 1979 a 2004. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 8, n. 1, p. 79-84, 2005.

ALBUQUERQUE, U. P. Implications of ethnobotanical studies on bioprospecting strategies of new drugs in Semi-Arid Regions. **The Open Complementary Medicine Journal**, v. 2, n. 1, p. 21-23, 2010.

ALBUQUERQUE, U. P. **Introdução à Etnobotânica**. Recife: Editora Bagaço, 2002.

ALBUQUERQUE, U. P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 678-689, dez. 2006.

ALMEIDA, M. C. et al. Genetic diversity and chemical variability of *Lippia* spp.(Verbenaceae). **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2018.

ANNEMER, S. et al. Chemometric Investigation and Antimicrobial Activity of *Salvia rosmarinus* Spenn Essential Oils. **Molecules**, v. 27, n. 9, p. 2914, 2022.

ANVISA. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2021. 217 p.

APGAR, J. M. et al. Novel orally active inhibitors of  $\beta$ -1,3-glucan synthesis derived from enfumafungin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 24, p. 5813-5818, 2015.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils—a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.

BANEGAS-LUNA, A. J.; CERÓN-CARRASCO, J. P.; PÉREZ-SÁNCHEZ, H. A review of ligand-based virtual screening web tools and screening algorithms in large molecular databases in the age of big data. **Future Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 22, p. 2641-2658, 2018.

BAŞER, K. H. C; BUCHBAUER, G. (ed.). **Handbook of Essential Oils: science, technology, and applications**. 3. ed. Boca Raton: CRC Press, 2021. 1113 p.

BERTO, C. et al. Bases da resistência antifúngica: uma revisão comentada. **Revista Uningá**, v. 55, n. 3, p. 52-71, 2018.

BLANCO, M. A. et al. Antispasmodic effects and composition of the essential oils from two South American chemotypes of *Lippia alba*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 149, n. 3, p. 803-809, out. 2013.

BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, Claudia M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 588-594, 2009.

BOING, A. C. et al. Prevalence and associated factors with integrative and complementary practices use in Brazil. **Complementary Therapies In Clinical Practice**, v. 37, p. 1-5, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. **Glossário temático: práticas integrativas e complementares em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRITO, M. A. Avaliação de propriedades toxicológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de química medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 4, p. 22-29, 16 fev. 2011.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Rio de Janeiro: Amgh, 2018. 1760 p.

CAMILO, C. J. et al. Traditional use of the genus *Lippia* sp. and pesticidal potential: A review. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, p. 102296, 2022.

CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, p. 86-96, 2017.

CARCIONE, D. et al. Old and new beta-lactamase inhibitors: Molecular structure, mechanism of action, and clinical Use. **Antibiotics**, v. 10, n. 8, p. 995, 2021.

CARDOSO, P. H. et al. Nomenclatural novelties in Brazilian Verbenaceae. **Phytotaxa**, v. 459, n. 4, p. 291-295, 2020.

CARDOSO, R. S. **Desenvolvimento de técnicas farmacêuticas para obtenção da droga vegetal a partir das folhas de erva-cidreira (*Lippia alba* (Mill.) NE Brown) quimiotipo II**. 2016. 62 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 2, p. 379-385, 2013.

CARSON, C. F.; MEE, B. J.; RILEY, T. V. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 1914-1920, 2002.

CASCAES, M. M. et al. Phytochemical Profile, Antioxidant Potential and Toxicity Evaluation of the Essential Oils from *Duguetia* and *Xylopia* Species (Annonaceae) from the Brazilian

Amazon. **Antioxidants**, v. 11, n. 9, p. 1709, 2022.

CASTRO, A. L. G. et al. Evaluation of the genotoxicity and mutagenicity of isoeleutherin and eleutherin isolated from *Eleutherine plicata* herb. using bioassays and in silico approaches. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 103084, 2021.

CASTRO, L. A. et al. Candida auris infection in the central catheter of a patient without sepsis symptoms. **Colombia Médica**, Cali, v. 4, n. 50, p. 293-298, 15 dez. 2019.

CATINELLA, G. et al. The essential oil compositions of three *Teucrium* taxa growing wild in Sicily: HCA and PCA analyses. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 643, 2021.

CAVALLUZZI, M. M. et al. Human ether-à-go-go-related potassium channel: Exploring SAR to improve drug design. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 2, p. 344-366, 2020.

CEARÁ (Estado). Portaria nº 275, de 20 de março de 2012. Promulga a Relação Estadual de Plantas Mediciniais (REPLAME) e dá outras providências. **Portaria Sesa Nº 275 de 20/03/2012**. Fortaleza, CE, 29 mar. 2012.

CHÁVEZ-JACOBO, V. M. La batalla contra las superbacterias: no más antimicrobianos, no hay escape. **Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas**, Ciudad de México, v. 1, n. 23, p. 1-11, 2 fev. 2020.

CHAUDHARY, P. M.; TUPE, S. G.; DESHPANDE, M. V. Chitin synthase inhibitors as antifungal agents. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 222-236, 2013.

CHEN, Y. W.; YIU, C. P. B.; WONG, K. Y. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL pro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. **F1000Research**, v. 9, 2020.

CHOPRA, I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. **Drug Resistance Updates**, v. 5, n. 3-4, p. 119-125, 2002.

CHRISTAKI, E. et al. Aromatic plants as a source of bioactive compounds. **Agriculture**, v. 2, n. 3, p. 228-243, 2012.

COSTA, C. R. et al. Toxicity in aquatic environments: discussion and evaluation methods. **Química Nova**, v. 31, p. 1820-1830, 2008.

CRAVEIRO, A. A.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W. A simple and inexpensive steam generator for essential oils extraction. **Journal of Chemical Education**, v. 53, n. 10, p. 652, 1976.

CRAVEIRO, A. A. Óleos Essenciais do Nordeste do Brasil: do laboratório ao mercado. In: DELLACASSA, Eduardo (org.). **Normalización de productos naturales obtenidos de especies de la Flora Aromática Latinoamericana**. Porto Alegre: Edipucrs, 2010. p. 63-95.

CRUZ, F. S. **Estudo Químico e Histoquímico das Folhas de Duroia longiflora Ducke (Rubiaceae)**. 2017. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Botânica, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, 2017.

CRUZ, J. H. A. et al. Propriedades Terapêuticas do N, N-dimetiltriptamina: um estudo *in silico*. **Journal of Medicine and Health Promotion**, Patos, v. 3, n. 4, p. 1188-1200, set. 2019.

CUNHA, A. P.; CAVALEIRO, C.; SALGUEIRO, L. Fármacos aromáticos (plantas aromáticas e óleos essenciais). In: PARANHOS, A. H *et al.* **Farmacognosia e Fitoquímica**. 1 ed. Lisboa: Fundação Caluste Gulbenkian, 2010.

CUNHA, A. P.; ROQUE, O. R.; NOGUEIRA, M. T. **Plantas Aromáticas e Óleos Essenciais: composição e aplicações**. 1 ed. Lisboa: Fundação Caluste Gulbenkian, 2012. 678 f.

DAFERERA, D. J.; ZIOGAS, B. N.; POLISSIOU, M. G. The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp. and *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*. **Crop Protection**, v. 22, n. 1, p. 39-44, 2003.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 42717, 2017.

DAINA, A.; ZOETE, V. A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **ChemMedChem**, v. 11, n. 11, p. 1117, 2016.

DAVID, R.; CARDE, J. P. **Coloration différentielle des inclusions lipidique et terpeniques des pseudophylles du Pin maritime au moyen du réactif Nadi**. Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l' Académie des Sciences Paris, Série D, v. 258, p. 1338-1340, 1964.

DENG, W. et al. Chemical composition, antimicrobial, antioxidant, and antiproliferative properties of grapefruit essential oil prepared by molecular distillation. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 217, 2020.

DHIFI, W. et al. Essential oils chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review. **Medicines**, v. 3, n. 4, p. 25, 2016.

DRUZHILOVSKIY, D. S. et al. Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. **Russian Chemical Bulletin**, v. 66, p. 1832-1841, 2017.

DRWAL, M.N.; GRIFFITH, R. Combination of ligand-and structure-based methods in virtual screening. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 10, n. 3, p. e395-e401, 2013.

ECHA. Agência Europeia Dos Produtos Químicos. **ECHA-16-B-09-PT: Guia prático: como utilizar e comunicar (Q)SAR**. 3 ed. Helsínquia: Echa, 2016. 43 p.

EFFERTH, T.; KOCH, E. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy. **Current Drug Targets**, v. 12, n. 1, p. 122-132, 2011.

EKINS, S; MESTRES, J; TESTA, B. *In silico* pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. **British Journal of Pharmacology**, v. 152, n. 1, p. 9-20, set. 2007.

ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. *In: SIMÕES, C. M. O. et al. Farmacognosia, da planta ao medicamento*. 6. ed. Porto Alegre: UFRS, 2010. p. 107-122

ESTEVES, C. O. et al. Phytotherapeutic drugs: prevalence, advantages, and disadvantages of use in clinical practice, profile and evaluation of users. **Rev Med (São Paulo)**, v. 99, n. 5, p. 463-72, 2020.

FERREIRA, L. L.G; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos avançados**, v. 34, p. 7-27, 2020.

FIGUEIREDO, A. C. et al. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 23, n. 4, p. 213-226, 2008.

FILIMONOV, D. A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 50, n. 3, p. 444-457, 2014.

FONTENELLE, R. O. S. *et al.* Chemical composition, toxicological aspects and antifungal activity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 934-940, 2007.

FROST, L. A. et al. Origins of North American arid-land Verbenaceae: More than one way to skin a cat. **American Journal of Botany**, v. 104, n. 11, p. 1708-1716, 2017.

GAD, H. A. et al. Application of chemometrics in authentication of herbal medicines: a review. **Phytochemical Analysis**, v. 24, n. 1, p. 1-24, 2013.

GAO, Z. et al. Predict drug permeability to blood–brain-barrier from clinical phenotypes: drug side effects and drug indications. **Bioinformatics**, v. 33, n. 6, p. 901-908, 2017.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, p. 374-381, 2007.

GOEL, R. K. et al. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, p. 1509-1514, 2011.

GOMES, A. F. et al. Seasonal variation in the chemical composition of two chemotypes of *Lippia alba*. **Food Chemistry**, v. 273, p. 186-193, fev. 2019.

GOMES, S. V. F et al. Differentiation of *Lippia gracilis* Schauer genotypes by LC fingerprint and chemometrics analyses. **Chromatographia**, v. 72, p. 275-280, 2010.

GOMES, S. V. F.; NOGUEIRA, P. C. L.; MORAES, V. R. S. Aspectos químicos e biológicos do gênero *Lippia* enfatizando *Lippia gracilis* Schauer. **Eclética Química**, v. 36, n. 1, p. 64-77, 2011.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010.

GUILHERMINO, L. et al. Acute toxicity test with *Daphnia magna*: an alternative to mammals in the prescreening of chemical toxicity? **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 46, n. 3, p. 357-362, 2000.

GUIMARÃES, L. G. L. et al. Óleo essencial de *Lippia sidoides* nativas de Minas Gerais: Composição, estruturas secretoras e atividade antibacteriana. **Revista Ciência Agronômica**, v. 45, n. 2, p. 267-275, 2014.

GURGEL, E. S. C. et al. Chemical compositions and herbicidal (phytotoxic) activity of essential oils of three *Copaifera* species (Leguminosae-Caesalpinoideae) from Amazon-Brazil. **Industrial Crops and Products**, v. 142, p. 111850, 2019.

HALAT, D. H. et al. Allylamines, Benzylamines, and Fungal Cell Permeability: A Review of Mechanistic Effects and Usefulness against Fungal Pathogens. **Membranes**, v. 12, n. 12, p. 1171, 2022.

HAKKOLA, J. et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: An update. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 11, p. 3671-3722, 2020.

HARVEY, A. L. Natural products in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 19-20, p. 894-901, 2008.

HEINRICH, M. et al. **Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy**. 3. ed. [S. L.]: Elsevier, 2018. 381 p.

HENNEBELLE, T. et al. Ethnopharmacology of *Lippia alba*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 116, n. 2, p. 211-222, 2008.

HOWARD, M. L. et al. Plasma protein binding in drug discovery and development. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 13, n. 2, p. 170-187, 2010.

HUBER, P. C.; MARUIAMA, C. H.; ALMEIDA, W. P. Glicoproteína-P, resistência a múltiplas drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores. **Química Nova**, v. 33, p. 2148-2154, 2010.

IBE, C.; MUNRO, C. A. Fungal cell wall: An underexploited target for antifungal therapies. **PLoS Pathogens**, v. 17, n. 4, p. e1009470, 2021.

INFOSANBAS. **Alagoinhas - BA**. 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/alagoinhas-ba/>. Acesso em: 02 fev. 2023a.

INFOSANBAS. **João Pessoa - PB**. 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/joao-pessoa-pb/>. Acesso em: 02 fev. 2023b.

INFOSANBAS. **Jucurutu - RN**. 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/jucurutu-rn/>. Acesso em: 02 fev. 2023c.

- INFOSANBAS. **Lençóis** - **BA.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/lencois-ba/>. Acesso em: 02 fev. 2023d.
- INFOSANBAS. **Mossoró** - **RN.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/mossoro-rn/>. Acesso em: 02 fev. 2023e.
- INFOSANBAS. **Olindina** - **BA.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/olindina-ba/>. Acesso em: 02 fev. 2023f.
- INFOSANBAS. **Piripiri** - **PI.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/piripiri-pi/>. Acesso em: 02 fev. 2023g.
- INFOSANBAS. **Recife - PE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/recife-pe/>. Acesso em: 02 fev. 2023h.
- INFOSANBAS. **Santa Luzia** - **PB.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/santa-luzia-pb/>. Acesso em: 02 fev. 2023i.
- INFOSANBAS. **São Bernardo** - **MA.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/sao-bernardo-ma/>. Acesso em: 02 fev. 2023j.
- INFOSANBAS. **Mata de São João** - **BA.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/mata-de-sao-joao-ba/>. Acesso em: 02 fev. 2023k.
- INFOSANBAS. **Aquiraz** - **CE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/aquiraz-ce/>. Acesso em: 02 fev. 2023l.
- INFOSANBAS. **Caucaia** - **CE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/caucaia-ce/>. Acesso em: 02 fev. 2023m.
- INFOSANBAS. **Fortaleza** - **CE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/fortaleza-ce/>. Acesso em: 02 fev. 2023n.
- INFOSANBAS. **Iguatu** - **CE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/iguatu-ce/>. Acesso em: 02 fev. 2023o.
- INFOSANBAS. **Lavras da Mangabeira** - **CE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/iguatu-ce/>. Acesso em: 02 fev. 2023p.
- INFOSANBAS. **Maracanaú** - **CE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/iguatu-ce/>. Acesso em: 02 fev. 2023q.
- INFOSANBAS. **Sobral** - **CE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/sobral-ce/>. Acesso em: 02 fev. 2023r.
- INFOSANBAS. **Várzea Alegre** - **CE.** 2023. Disponível em: <https://infosanbas.org.br/municipio/varzea-alegre-ce/>. Acesso em: 02 fev. 2023s.

JAMSHIDI, S.; SUTTON, J. M.; RAHMAN, K. M. An overview of bacterial efflux pumps and computational approaches to study efflux pump inhibitors. **Future Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 2, p. 195-210, 2016.

JEONG, J. B. et al. Patchouli alcohol, an essential oil of *Pogostemon cablin*, exhibits anti-tumorigenic activity in human colorectal cancer cells. **International Immunopharmacology**, v. 16, n. 2, p. 184-190, 2013.

KALUZHSKIY, L. A. et al. Screening of potential non-azole inhibitors of lanosterol 14-alpha demethylase (CYP51) of the *Candida* fungi. **Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry**, v. 15, p. 215-223, 2021.

KASKOOS, R. A. Essential oil analysis by GC-MS and analgesic activity of *Lippia citriodora* and *Citrus limon*. **Essential Oil-Bearing Plants**, v. 22, n. 1, p. 273-281, 2019.

KIRALJ, R.; FERREIRA, M. C. The past, present, and future of chemometrics worldwide: some etymological, linguistic, and bibliometric investigations. **Journal of Chemometrics: A Journal of the Chemometrics Society**, v. 20, n. 6-7, p. 247-272, 2006.

KHAN, A. U. et al. Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. **Drug discovery Today**, v. 21, n. 8, p. 1291-1302, 2016.

LEAL, I. R.; SILVA, J. M. C.; TABARELLI, M. **Ecologia e conservação da Caatinga**. Recife: UFPE, 2003. 826 p.

LEITE, P. M.; CAMARGOS, L. M.; CASTILHO, R. O. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 41, p. 101270, 2021.

LEOPOLDO, M. et al. An updated patent review on P-glycoprotein inhibitors (2011-2018). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 29, n. 6, p. 455-461, 2019.

LEVY, Dan D. et al. Recommended criteria for the evaluation of bacterial mutagenicity data (Ames test). **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 848, p. 403074, 2019.

LEYVA-JIMÉNEZ, F. J. et al. Functional ingredients based on nutritional phenolics. A case study against inflammation: *Lippia* genus. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1646, 2019.

LIPORACCI, H. S. N. **Plantas medicinais e alimentícias na Mata Atlântica e Caatinga: uma revisão bibliográfica de cunho etnobotânico**. 2014. 329 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Vegetal) – Programa de Pós-Graduação em Biologia de Fungos, Algas e Plantas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

LIVERMORE, D. M. et al. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 41, n. 4, p. 25-41, 1 jun. 1998.

LOPES, C. M. C. et al. Phytotherapy: yesterday, today, and forever? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, p. 765-768, 2018.

LOPES, J. M. L. et al. Genetic relationships and polyploid origins in the *Lippia alba* complex. **American Journal of Botany**, v. 107, n. 3, p. 466-476, 2020.

LUBBE, A.; VERPOORTE, R. Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. **Industrial crops and products**, v. 34, n. 1, p. 785-801, 2011.

MAGALHÃES, K. N. **Plantas Medicinais da Caatinga do Nordeste Brasileiro: Etnofarmacopeia do Professor Francisco José de Abreu Matos**. 2019. 224 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

MANICA-CATTANI, M. F. et al. Genetic variation among South Brazilian accessions of *Lippia alba* Mill.(Verbenaceae) detected by ISSR and RAPD markers. **Brazilian Journal of Biology**, v. 69, p. 375-380, 2009.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica** 8. ed. - [3. reimpr.]. – São Paulo: Atlas, 2019.

MARQUES, K. M. **Francisco José de Abreu Matos: vida escolar, ensino, pesquisa e extensão em fatos, documentos e fotos (1924 — 2008)**. 2016. 114 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Educação Brasileira, Faculdade de Educação, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

MATOS, F. J. A. **Introdução a Fitoquímica Experimental**. 3ª Ed – Fortaleza: Edições UFC, 2009.

MATOS, F.J.A. **Farmácias Vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades**. 4ª Ed. Fortaleza: Edições UFC, 2002.

MEHALAINE, S.; CHENCHOUNI, H. Quantifying how climatic factors influence essential oil yield in wild-growing plants. **Arabian Journal of Geosciences**, v. 14, n. 13, p. 1257, 2021.

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

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

MILADINOVIĆ, D. L. et al. Seasonal variation in the essential oil of *Satureja kitaibelii* determines chemotypes. **Journal of Essential Oil Research**, v. 34, n. 6, p. 567-575, 2022.

MIRALDI, E.; BAINI, G. Medicinal plants and health in human history: From empirical use to modern phytotherapy. **Journal of the Siena Academy of Sciences**, v. 10, n. 1, 2018.

MODZELEWSKA, A. et al. Sesquiterpenes: natural products that decrease cancer growth. **Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents**, v. 5, n. 5, p. 477-499, 2005.

MOHAGHEGHNIAPOUR, A. et al. Variations in chemical compositions of essential oil from sour orange (*Citrus aurantium* L.) blossoms by different isolation methods. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 10, p. 118-124, 2018.

MONTEIRO, M. V. B. et al. Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxidant effects of the essential oil of *Lippia sidoides* Cham. leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 2, p. 378-382, 2007.

- MOUMNI, S. et al. Correlation between chemical composition and antibacterial activity of some *Lamiaceae* species essential oils from Tunisia. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 20, n. 1, p. 1-15, 2020.
- MRO CZYŃSKA, M.; BRILLOWSKA-DĄBROWSKA, A. Review on current status of echinocandins use. **Antibiotics**, v. 9, n. 5, p. 227, 2020.
- MURTAZALIEVA, K. A. et al. How good are publicly available web services that predict bioactivity profiles for drug repurposing? **SAR and QSAR in Environmental Research**, v. 28, n. 10, p. 843-862, 2017.
- NAFIS, A. et al. Antioxidant activity and evidence for synergism of *Cannabis sativa* (L.) essential oil with antimicrobial standards. **Industrial Crops and Products**, v. 137, p. 396-400, 2019.
- NDÁROVÁ, H.; LETALIOVÁ, S. Alternative methods in toxicology: pre-validated and validated methods. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 4, n. 3, p. 107-113, 1 jan. 2011.
- NGUYEN, T. T. L.; DUONG, V.A; MAENG, H. J. Pharmaceutical formulations with P-glycoprotein inhibitory effect as promising approaches for enhancing oral drug absorption and bioavailability. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 7, p. 1103, 2021.
- NIERO, R. et al. Aspectos químicos e biológicos de plantas medicinais e considerações sobre fitoterápicos. In: BRESOLIN, T. M. B.; CECHINEL, V. F. (org.). **Ciências farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos**. Itajaí: Univali, 2003. p. 10-56.
- NOORI, H. R.; SPANAGEL, R. *In silico* pharmacology: drug design and discovery's gate to the future. **In Silico Pharmacology**, v. 1, n. 1, p. 1-2, 2013.
- NOWOSIELSKI, M.; HOFFMANN, M. Do the substituent effects affect conformational freedom of squalene in hopene biosynthesis? **Journal of Molecular Modeling**, v. 17, p. 2169-2174, 2011.
- OBERMEIER, B.; VERMA, A.; RANSOHOFF, R. M. The blood–brain barrier. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 133, p. 39-59, 2016.
- OBRINGER, C. et al. Suitability of the in vitro Caco-2 assay to predict the oral absorption of aromatic amine hair dyes. **Toxicology in Vitro**, v. 32, p. 1-7, 2016.
- OKHALE, E. et al. Phytochemistry and ethnopharmacology of *Lippia* genus with a statement on chemotaxonomy and essential oil chemotypes. **International Journal of Pharmacognosy IJP**, v. 3, n. 5, p. 201-211, 2016.
- OLMSTEAD, R. G. Phylogeny and biogeography in Solanaceae, Verbenaceae and Bignoniaceae: a comparison of continental and intercontinental diversification patterns. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 171, n. 1, p. 80-102, 2013.

JALALVAND, A. R. Chemometrics in investigation of small molecule-biomacromolecule interactions: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 181, p. 478-493, 2021.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. **Fundamentos de farmacobotânica e de morfologia vegetal**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 228p

OLIVEIRA, M. L. G. et al. Cytotoxicity, Anti-Poliiovirus activity and *in silico* biological evaluation of constituents from *Maytenus gonoclada* (Celastraceae). **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 6, n. 10, p. 130-137, 2014.

OLIVEIRA, M. L. G. et al. Cytotoxicity, Anti-Poliiovirus activity and *in silico* biological evaluation of constituents from *Maytenus Gonoclada* (Celastraceae). **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 6, n. 10, p. 130-137, 2014.

OLIVEIRA, A. P. et al. Essential oil of *Lippia sidoides* and its major compound thymol: Toxicity and walking response of populations of *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae). **Crop Protection**, v. 112, p. 33-38, 2018.

OTTAVIANI, G.; MARTEL, S.; CARRUPT, P. A. Parallel artificial membrane permeability assay: a new membrane for the fast prediction of passive human skin permeability. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 13, p. 3948-3954, 2006.

PADILLA, S. et al. Use of medaka in toxicity testing. **Current Protocols in Toxicology**, v. 39, n. 1, p. 1.10. 1-1.10. 36, 2009.

PAL, D.; MITRA, A. K. MDR-and CYP3A4-mediated drug–herbal interactions. **Life Sciences**, v. 78, n. 18, p. 2131-2145, 2006.

PALMEIRA, J. T. et al. Análise das propriedades do cis-calameneno relacionada à odontologia: estudo *in silico*. **Revista Uningá**, v. 56, n. S5, p. 87-97, jul. 2019.

PANTSAR, T.; POSO, A. Binding affinity via docking: fact and fiction. **Molecules**, v. 23, n. 8, p. 1899, 2018.

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

PÉREZ-ZAMORA, C. M.; TORRES, C. A.; NUÑEZ, M. B. Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from Verbenaceae species growing in South America. **Molecules**, v. 23, n. 3, p. 544, 2018.

PILAU, M. R. et al. Antiviral activity of the *Lippia graveolens* (Mexican oregano) essential oil and its main compound carvacrol against human and animal viruses. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 42, n. 4, p. 1616-1624, 2011.

PINHEIRO, A.V. T. P. **Que é livro raro? uma metodologia para o estabelecimento de critérios de raridade bibliográfica**. Rio de Janeiro: Presença, 1989. p.29-32.

- RIBEIRO, A. F. et al. Circadian and seasonal study of the cinnamate chemotype from *Lippia origanoides* Kunth. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 55, p. 249-259, 2014.
- RODRIGUES, E.; OTSUKA, R. D. Estratégias utilizadas para a seleção de plantas com potencial bioativo com ênfase nos métodos de etnobotânica e etnofarmacologia. *In*: CARLINI, E. A.; MENDES, F. R. (ed.). **Protocolos em psicofarmacologia comportamental: um guia para a pesquisa de drogas com ação sobre o SNC, com ênfase nas plantas medicinais**. São Paulo: FAP: UNIFESP, 2011. p. 39-64.
- SÁ-FILHO, G. F et al. Medicinal plants used in the Brazilian caatinga and the therapeutic potential of secondary metabolites: a review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e140101321096, 2021.
- SAAD, A. et al. Anticandidal activity of the essential oils of *Thymus maroccanus* and *Thymus broussonetii* and their synergism with amphotericin B and fluconazol. **Phytomedicine**, v. 17, n. 13, p. 1057-1060, 2010.
- SAGATOVA, A. A. Strategies to better target fungal squalene monooxygenase. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 1, p. 49, 2021.
- SALEM, N. et al. Variation in chemical composition of *Eucalyptus globulus* essential oil under phenological stages and evidence synergism with antimicrobial standards. **Industrial Crops and Products**, v. 124, p. 115-125, 2018.
- SALGUEIRO, L.; MARTINS, A. P.; CORREIA, H. Raw materials: the importance of quality and safety. A review. **Flavour and Fragrance**, v. 25, n. 5, p. 253-271, 2010.
- SANTANA, K. et al. Applications of virtual screening in bioprospecting: Facts, shifts, and perspectives to explore the chemo-structural diversity of natural products. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 662688, 2021.
- SANTOS, A. S. et al. **Descrição de Sistema e de Métodos de Extração de Óleos Essenciais e Determinação de Umidade de Biomassa em Laboratório**. 2004. Belém: Embrapa.
- SANTOS, R. C et al. Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). **Boletim Informativo Geum**, v. 9, n. 2, p. 31, 2018.
- SANTOS, C. P. et al. Chemical diversity and influence of plant age on the essential oil from *Lippia sidoides* Cham. germplasm. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 416-421, 2015.
- SARRAZIN, S. et al. Antimicrobial and Seasonal Evaluation of the Carvacrol-Chemotype Oil from *Lippia origanoides* Kunth. **Molecules**, v. 20, n. 2, p. 1860-1871, 23 jan. 2015.
- SCHMIDT, B. J.; PAPIN, J. A.; MUSANTE, C. J. Mechanistic systems modeling to guide drug discovery and development. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 3-4, p. 116-127, 2013.
- SHRIRAM, V. et al. Inhibiting bacterial drug efflux pumps via phyto-therapeutics to combat threatening antimicrobial resistance. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 2990, 2018.

SILVA, D. H. S. et al. Bioprospecting as a strategy for conservation and sustainable use of the Brazilian Flora. **Biota Neotropica**, v. 22, 2022.

SILVA, F. et al. Antifungal activity of *Coriandrum sativum* essential oil, its mode of action against *Candida* species and potential synergism with amphotericin B. **Phytomedicine**, v. 19, n. 1, p. 42-47, 2011.

SILVEIRA, E. R. Editorial: in memoriam - Francisco José de Abreu Matos - 1924 - 2008. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 1, dez. 2008.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: Editora da UFRGS/ UFSC, 2004.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora, 2016.

SOARES, A. M. S. et al. Assessment of different *Lippia sidoides* genotypes regarding their acaricidal activity against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 25, p. 401-406, 2016.

SOARES, L. **Estudo tecnológico, fitoquímico e biológico de *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown ex Britt. & Wils. (falsa-melissa) Verbenaceae**. 2001. 189 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2001.

SOUZA, A. V. V. et al. Bioprospecção de plantas da Caatinga com Potencial para produção de fitomedicamentos. **Revista Fitos**, v. 16, Supl. 2, p. 212-226, 2022.

STASI, L. C. Arte, ciência e magia. In: DI STASI, Luiz Cláudio (Org). **Plantas Medicinais: Arte e Ciência**. São Paulo: Editora UNESP, p. 15-21, 1996.

STASHENKO, E. E. et al. *Lippia origanoides* chemotype differentiation based on essential oil GC-MS and principal component analysis. **Journal of Separation Science**, v. 33, n. 1, p. 93-103, 2010.

STEFANINI, M. B.; RODRIGUES, S. D.; MING, L. Ação de fitorreguladores no crescimento da erva-cidreira-brasileira. **Horticultura Brasileira**, p. 18-23, 2002.

SUN, L. et al. In Silico Prediction of Compounds Binding to Human Plasma Proteins by QSAR Models. **Chemmedchem**, v. 13, n. 6, p. 572-581, 10 nov. 2017.

SWEENEY, M. D. et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. **Physiological Reviews**, 2018.

SWISS INSTITUTE OF BIOINFORMATICS (Lausana). **Frequently Asked Questions: general, scientific and technical questions**. General, scientific and technical questions. 2021. Disponível em: <http://www.swissadme.ch/faq.php>. Acesso em: 10 jan. 2021.

SZYMAŃSKI, M. et al. Echinocandins–structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 876-894, 2022.

TAO, X. et al. Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 55, n. 1, p. 33-45, 2020.

TEIXEIRA, L. P. **Análise da distribuição espacial e representatividade geográfica das unidades de conservação do domínio fitogeográfico da Caatinga**. 2018. 53 f. **Monografia** (Graduação em Ciências Ambientais) – Instituto de Ciências do Mar, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

TELES, S. et al. *Lippia origanoides* HBK essential oil production, composition, and antioxidant activity under organic and mineral fertilization: Effect of harvest moment. **Industrial Crops and Products**, v. 60, p. 217-225, 2014.

TERSTAPPEN, G. C. et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood–brain barrier. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 5, p. 362-383, 2021.

TOMY, M. J. et al. Cuminaldehyde as a Lipoxygenase Inhibitor: in vitro and in silico validation. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 174, n. 1, p. 388-397, 31 jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC.

TROMBETTA, D. et al. Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 6, p. 2474-2478, 2005.

TROPICOS. *Lippia* L. Disponível em: <https://tropicos.org/name/40007502>. Acesso em: 25 dez. 2022.

UFC – UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Resolução nº 1, de 04 de janeiro de 2007. **Cria o Memorial da UFC, fixa os seus objetivos, estabelece seus encargos e atribuições e dá outras providências**. Resolução Nº.01/CONSUNI. Fortaleza, CE, 05 jan. 2007.

VALE, T. G. et al. Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) NE Brown chemotypes. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 67, n. 2, p. 127-133, 1999.

VALERIO-JUNIOR, L. G. *In silico* toxicology for the pharmaceutical sciences? **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 241, n. 3, p. 356-370, 15 dez. 2009.

VALLAT, A.; GU, H.; ORN, S. How rainfall, relative humidity and temperature influence volatile emissions from apple trees in situ. **Phytochemistry**, v. 66, n. 13, p. 1540-1550, 2005.

VANREPPELEN, G. et al. Sources of Antifungal Drugs. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 2, p. 171, 2023.

VARELA-RIAL, A; MAJEWSKI, M.; DE FABRITIIS, G. Structure based virtual screening: Fast and slow. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 12, n. 2, p. e1544, 2022.

VICTAL, J. C. et al. Métodos alternativos *in vitro* e *in silico*: métodos auxiliares e substitutivos à experimentação animal. **RevInter**, v. 7, n. 2, p. 57-36, 2014.

VICUÑA, G. C.; STASHENKO, E. E.; FUENTES, J. L. Chemical composition of the *Lippia origanoides* essential oils and their antigenotoxicity against bleomycin-induced DNA damage. **Fitoterapia**, v. 81, n. 5, p. 343-349, 2010.

VIEGAS J.R, C.; BOLZANI, V. DA S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326–337, abr. 2006.

VIEIRA, D. R. P. et al. Plantas e constituintes químicos empregados em Odontologia: revisão de estudos Etnofarmacológicos e de avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* em patógenos orais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 1, p. 135-167, 2014.

VOUTCHKOVA, A. M. et al. Towards rational molecular design: derivation of property guidelines for reduced acute aquatic toxicity. **Green Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 2373-2379, 2011.

WADAPURKAR, R. M. et al. *In silico* drug design for *Staphylococcus aureus* and development of host-pathogen interaction network. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 10, p. 58-70, 2018.

WADDINGTON, M. **As Farmácias Vivas do Professor Matos: uma luta pela democratização da saúde**. Produção de May Waddington: Mw Elaboração e Desenvolvimento de Projetos Sócioambientais, 2008. (24 min.), son., color.

WAY2DRUG.COM. **Training Set**. 2023. Disponível em: <http://way2drug.com/PassOnline/pe.php#s3>. Acesso em: 24 jan. 2023.

WEYERS, A. et al. Acute toxicity data: a comprehensive comparison of results of fish, Daphnia, and algae tests with new substances notified in the European Union. **Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal**, v. 19, n. 7, p. 1931-1933, 2000.

WOLFFENBUTTEL, A. N. **Base da química dos óleos essenciais e aromaterapia: abordagem técnica e científica**. 3. ed. Belo Horizonte: Laszlo, 2019. 494 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The world medicines situation 2011**. Traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: WHO, 2011. 14p.

YANG, J.; ZHANG, K.Q. Chitin Synthesis and Degradation in Fungi: biology and enzymes. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, p. 153-167, 2019.

YANG, S.Q. et al. Current advances in ligand-based target prediction. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 11, n. 3, p. e1504, 2021.

YOSHIMI, A.; MIYAZAWA, K.; ABE, K. Function and biosynthesis of cell wall  $\alpha$ -1, 3-glucan in fungi. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 4, p. 63, 2017.

ZEIGER, E. The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 841, p. 43-48, 2019.

ZHANG, J.W. et al. Chemical Diversity and Anti-Insect Activity Evaluation of Essential Oils Extracted from Five *Artemisia* Species. **Plants**, v. 11, n. 13, p. 1627, 2022.

ZUCKER, E. (1985). **Hazard Evaluation Division—Standard evaluation procedure—acute test for freshwater fish**. U.S. EPA Publication 540/9-85-006;

## APÊNDICE A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO



Universidade Federal do Ceará  
Horto de Plantas Mediciniais Professor Francisco José de Abreu Matos  
60021-970 - Fortaleza - Ceará - Brasil  
Tel. (085) 3366 9418 - Email: farmaciavivaceara@gmail.com

Eu, Mary Anne Medeiros Bandeira, Coordenadora do Horto de Plantas Mediciniais Professor Francisco José de Abreu Matos da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará (UFC), fiel depositário da base de dados do Horto de Plantas Mediciniais Professor Francisco José de Abreu Matos da UFC situado em Fortaleza - Cear, declaro que o pesquisador IGOR LIMA SOARES, está autorizado a realização nesta instituição o projeto de pesquisa: ESSENCIOTECA DO PROFESSOR FRANCISCO JOSÉ DE ABREU MATOS: AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL FARMACOQUÍMICO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DO NORDESTE DO BRASIL, COM ÊNFASE NO GÊNERO *LIPPIA*, cujo objetivo geral é: Avaliar o potencial farmacológico antimicrobiano de constituintes voláteis de espécies vegetais do Nordeste presentes na “Essencioteca de Matos” pertencentes ao gênero *Lippia*, buscando contribuir na descoberta de novos fitofármacos. Adicionalmente, este projeto consiste em catalogar, digitalizar e analisar informações de relatórios técnico-científicos acerca de extrações de óleos essenciais aromáticas da Caatinga. Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde de:

- 1) Garantia da confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros.
- 2) Emprego de dados somente para fins previstos nesta pesquisa.
- 3) Retorno dos benefícios obtidos por meio deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.
- 4) Respeito aos referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência, benevolência e justiça.

Fortaleza, 12 de maio de 2021

Mary Anne Medeiros Bandeira

## APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

À Mary Anne Medeiros Bandeira

Coordenadora do Horto de Plantas Medicinais Professor Francisco José de Abreu Matos  
Campus do Pici, Bloco N° 941

Aceito o pesquisador IGOR LIMA SOARES, bacharel em Farmácia, aluno do Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará (UFC), realizar a pesquisa intitulada ESSENCIOTECA DO PROFESSOR FRANCISCO JOSÉ DE ABREU MATOS: AVALIAÇÃO IN SILICO DO POTENCIAL FARMACOQUÍMICO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DO NORDESTE DO BRASIL, COM ÊNFASE NO GÊNERO LIPPIA, sob a orientação da Professora Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira.

Ciente dos objetivos e da metodologia da pesquisa acima citada, concedo a anuência para seu desenvolvimento, desde que sejam assegurados os requisitos abaixo:

- O cumprimento das determinações éticas da Resolução nº466/2012 CNS/CONEP;
- A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- Não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação dessa pesquisa;
- No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

Fortaleza, 12 de maio de 2021



---

Mary Anne Medeiros Bandeira