



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE QUÍMICA**

Lorena Fonseca

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS, COMPLEXO DE INCLUSÃO**  
**E ATIVIDADES BIOLÓGICAS de *Croton zehntneri* Pax et Hoffm E**  
***Lippia lasiocalycina* Cham**

DISSERTAÇÃO

Teresina, Piauí  
2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE QUÍMICA**

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS, COMPLEXO DE INCLUSÃO  
E ATIVIDADES BIOLÓGICAS de *Croton zehntneri* Pax et Hoffm E  
*Lippia lasiocalycina* Cham**

Dissertação de Mestrado apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Piauí, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Química – Área: Química Orgânica.

Lorena Fonseca

**Aluna**

Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima

**Orientador**

Teresina, Piauí

2020

## 1. FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade Federal do Piauí Serviço  
de Processamento Técnico

Biblioteca Setorial de Ciências da Natureza - CCN

F676c Fonsêca, Lorena.

Composição química dos óleos essenciais, complexo de inclusão e atividades biológicas de *Cotron zahntneri* Pax et Hoffm e *Lippia lasiocalycina* Cham / Lorena Fonsêca. – Teresina: 2020.

170 f. il.

Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Química, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima.

1. Química Orgânica. 2. *Aedes Aegypti*. 3. Óxido de

Bibliotecária: Caryne Maria da Silva Gomes – CRB3/1461

LORENNA FONSECA

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS, COMPLEXO DE INCLUSÃO  
E ATIVIDADES BIOLÓGICAS: *Croton zehntneri* Pax et Hoffm E *Lippia lasiocalycina*  
Cham**

Dissertação de Mestrado apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Piauí, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Química – Área: Química Orgânica.

Data: 08 de junho de 2020

Aprovada por:

---

Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima  
Orientador/Presidente/Universidade Federal do Piauí – UFPI

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Aldeídia Pereira de Oliveira  
Examinadora Externa ao Programa/Universidade Federal do Piauí – UFPI

---

Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho  
Examinador Interno ao Programa/Universidade Federal do Piauí – UFPI

Teresina, Piauí  
2020

*Dedico à Clarice de Castro Fonseca, minha primeira professora.*

## AGRADECIMENTOS

À minha família, mãe Aldeone, irmãos Francijanne e Henrique e minha avó Clarice, por todo o amor, carinho, fé e confiança depositados em mim. Vocês são a razão pela qual eu posso sonhar, conquistar e prosperar sempre. Amo vocês. E aos demais familiares que torceram pela minha prosperidade.

Ao meu marido, Ricardo, meu melhor amigo e companheiro, que me apoiou e me deu suporte mesmo na distância, que está comigo nos bons e maus momentos. Muito obrigada. Eu te amo.

Ao meu orientador Professor Sidney Gonçalves, pela oportunidade, todo o aprendizado e contribuições.

Ao Professor Candido e à Ananda pela concessão das amostras de *Lippia lasiocalycina*, por me recepcionarem tão bem todos os meses, colaborando com meu trabalho e torcendo pelos meus resultados.

À Professora Raizza (UFPI) e aos seus alunos pela enorme colaboração com a atividade antifúngica dos óleos essenciais.

Aos meus coco-orientadores, Professora Graça, Professor Lima Neto e ao Marcio. Obrigada pelas conversas, ideias, puxões de orelha, sugestões, orientações, que contribuíram com o meu trabalho e com meu crescimento pessoal. Vocês fizeram a diferença. Muito obrigada.

À banca (qualificação e defesa) por todas as contribuições e sugestões ao meu trabalho.

À Lorena Tuane pela nossa amizade de mais de dez anos, sendo uma das principais pontes para minha chegada ao LAGO. Obrigada pelas conversas, as coca-colas da vida e ajuda no laboratório.

Ao Alek por todo o apoio durante a graduação e mestrado, auxílio no laboratório e nossa amizade (essa é antiga).

À Edymilais, um dos maiores presentes do mestrado, por todo o apoio durante o mestrado, dentro e fora do laboratório, pela nossa amizade, desabafos, nossas saídas e por ser minha comadre.

À Maria Eugenia pela amizade, as caronas, comida, altos papos, desabafos, incentivos, choros e puxões de orelha. Outro grande presente do mestrado! Muito obrigada por tudo mesmo!

Ao Arkellau, pelas nossas conversas, muitas contribuições para o meu trabalho, as caipifrutas, nossa amizade e sonhos compartilhados.

À Analine por sua amizade, pelas conversas, saídas (Parrilha) e colaboração com meu trabalho, desde o final da graduação e durante todo o mestrado. Muito obrigada por tudo mesmo!

À minha IC, Fernanda, por todo o auxílio no laboratório, pela oportunidade de poder transmitir um pouquinho do meu conhecimento a ela e pela sua amizade e paciência.

À Larisse pela sua amizade, por toda a ajuda no laboratório e fora dele.

À D. Fatima pelas conversas, cafés da vida na copa do LAGO e pela sua amizade.

À Enedina pelas conversa, o abraço de cada dia e por todo o auxílio no laboratório.

Ao Fábio pelas caronas, pães, as conversas, por ter me ensinado e ter colaborado com meu trabalho (um dos meus coco-orientadores).

Agradecer também a todos os alunos do Lago (Artur, Iolanda, Ian, Maria Eduarda, Clara Machado, Davi, Ivan, Paulo) que contribuíram com o meu trabalho, com a organização do laboratório e com os lanches da vida.

Aos professores do departamento de química da UFPI, que contribuíram para a minha formação acadêmica, profissional e pessoal, em especial a Professora Graziella, quem me mostrou o caminho da pesquisa, minha mãe científica.

Aos meus colegas de graduação, funcionários da UFPI e aos amigos da xerox e lanchonetes da UFPI.

A CAPES pela concessão da bolsa, fundamental para o desenvolvimento desse trabalho.

Por fim, muito obrigada a cada pessoa que contribuiu com o meu trabalho, diretamente ou indiretamente durante essa etapa da minha vida! Cada incentivo, apoio, torcida, palavras e vibrações com as minhas vitórias me fizeram chegar até aqui.

## RESUMO

Óleos essenciais (OEs) são uma mistura de compostos naturais, aromáticos, lipofílicos e possuem uma variedade de atividades. Suas aplicações podem ser ampliadas a partir da formação de Complexo de Inclusão (CI) com Ciclodextrinas (CDs). Este trabalho teve como objetivo estudar a composição química, preparar complexo de inclusão com  $\beta$ -ciclodextrina e avaliar a atividade antifúngica contra espécies de *Candida* e atividade larvicida contra *Aedes aegypti* dos óleos essenciais de *Croton zehntneri* e *Lippia lasiocalycina*. O óleo essencial de *C. zehntneri* (OECZ) foi obtido por hidrodestilação das folhas e caracterizado por cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), sendo o estragol o composto majoritário (90%). O CI do OECZ com  $\beta$ -ciclodextrina foi preparado pelos métodos de co-precipitação e por *spray drying*. Os CIs foram caracterizados espectroscopia Raman e ATR-FTIR e a eficiência de complexação determinada por CG-EM. Foi observado que o CI preparado por co-precipitação apresentou a maior eficiência de complexação (50%). O estudo sazonal e circadiano do óleo essencial de *L. lasiocalycina* (OELL) foi realizado de março de 2018 a fevereiro de 2019, exceto outubro, as coletas sendo realizadas nos horários de 8, 12 e 18h. Os OEs foram extraídos das folhas frescas por hidrodestilação e caracterizados por CG-EM. A composição química do OELL apresentou: o limoneno como o composto majoritário, óxido de piperitenona, cuminaldeído e o biciclogermacreno, entre outros. Foi observado que o mês e horário de coleta e os períodos do ano não interferem no rendimento das hidrodestilações, mas interferem na composição química do OELL. A atividade antifúngica dos OEs foi avaliada a partir da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração fungicida mínima (CFM). O OECZ foi fungicida para todas as cepas de *Candida*, exceto para a *C. nivariensis* (P2). O OELL e os compostos extraídos do hidrolato de *L. lasiocalycina* (HILL) possuem atividade antifúngica moderada para todas as cepas estudadas. Também foi avaliada a atividade larvicida contra *Aedes aegypti* dos óleos essenciais livres e complexados e foi observado que os óleos essenciais apresentaram efeito larvicida nas alíquotas de 7,5 a 20  $\mu$ L após 24 h de exposição, promovendo 100% das mortes. Por outro lado, apenas o complexo dos compostos extraídos do hidrolato com  $\beta$ -ciclodextrina, CI HILL/ $\beta$ -CD, apresentou atividade larvicida. Desta forma, os óleos essenciais estudados podem ser fonte de novos produtos larvicidas contra *Aedes aegypti* e antifúngicos contra espécies de *Candida*.

**Palavras-chave:** estudo sazonal e circadiano, *Candida* spp, *Aedes aegypti*, hidrolato, óxido de piperitenona, limoneno e estragol.



## ABSTRACT

Essential oils (OEs) are a mixture of natural, aromatic, lipophilic compounds and have a variety of activities. Its applications can be expanded by forming an Inclusion Complex (IC) with Cyclodextrins (CDs). This work aimed to study the chemical composition, prepare inclusion complex with  $\beta$ -cyclodextrin and evaluate the antifungal activity against *Candida* species and larvicidal activity against *Aedes aegypti* of the essential oils of *Croton zehntneri* and *Lippia lasiocalycina*. The essential oil of *C. zehntneri* (CZEO) was obtained by hydrodistillation of the leaves and characterized by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS), estragol being the major compound (90%). The IC of CZEO with  $\beta$ -cyclodextrin was prepared by co-precipitation and spray drying methods. The ICs were characterized by Raman spectroscopy and ATR-FTIR and the complexation efficiency determined by CG-EM. It was observed that the IC prepared by co-precipitation showed the highest efficiency of complexation (50%). The seasonal and circadian study of the essential oil of *L. lasiocalycina* (LLEO) was carried out from March 2018 to February 2019, except October, being the collections realized at 8, 12 and 18 h. The EOs were extracted from fresh leaves by hydrodistillation and characterized by GC-MS. The chemical composition of LLEO presented: limonene, as the major compound, piperitenone oxide, cuminaldehyde and bicyclogermacrene, among others. It was observed that the month and time of collection and the periods of the year do not affect the yield of hydrodistillations, but do interfere with the amount of compounds present in the OELL. The antifungal activity of EOs was evaluated from the determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum fungicidal concentration (CFM). CZEO was fungicidal for all strains of *Candida*, except for *C. nivariensis* (P2). LLEO and compounds extracted from *L. lasiocalycina* hydrolate (LLHY) have moderate antifungal activity for all strains studied. The larvicidal activity against *Aedes aegypti* of free and complexed essential oils was also evaluated and it was observed that the essential oils showed a larvicidal effect in the rates of 7.5 to 20  $\mu$ L after 24 h of exposure, promoting 100% of deaths. On the other hand, only the complex of compounds extracted from the hydrolate with  $\beta$ -cyclodextrin, LLHY/ $\beta$ -CD IC, showed larvicidal activity. In this way, the essential oils studied here can be a source of new larvicidal products against *Aedes aegypti* and antifungals against *Candida* species.

**Keywords:** seasonal and circadian study, *Candida* spp, *Aedes aegypti*, hydrolate, piperitenone oxide, limonene e estragol.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura química da unidade isoprênica C <sub>5</sub> e do isopreno.....	25
<b>Figura 2</b> - <i>C. zehntneri</i> : folhas e inflorescência.....	30
<b>Figura 3</b> - Estruturas químicas dos principais compostos químicos dos óleos essenciais de <i>Croton zehntneri</i> .....	32
<b>Figura 4</b> - Estruturas químicas dos principais compostos químicos dos óleos essenciais em espécies de <i>Lippia</i> .....	42
<b>Figura 5</b> - Esquema das principais vias envolvidas na biossíntese dos principais compostos terpênicos presentes nos óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> .....	44
<b>Figura 6</b> - Estruturas químicas dos compostos identificados no extrato de <i>L. lasiocalycina</i> ..	55
<b>Figura 7</b> - Estruturas química dos compostos majoritários identificados no óleo essencial de <i>Lippia lasiocalycina</i> cultivada na cidade de Feira de Santana-BA .....	56
<b>Figura 8</b> - <i>Lippia lasiocalycina</i> : arbusto (A) e inflorescências (B e C) .....	57
<b>Figura 9</b> - Estrutura química dos compostos identificados no óleo essencial de <i>L. lasiocalycina</i> cultivada na cidade de São João do Piauí-PI.....	58
<b>Figura 10</b> - Dimensões das Ciclodextrinas $\alpha$ -CD, $\beta$ -CD e $\gamma$ -CD .....	60
<b>Figura 11</b> - Representação da estrutura química (a) e o modelo toroidal (b) da $\beta$ -CD.....	61
<b>Figura 12</b> - Representação da formação do complexo de inclusão (hóspede/hospedeiro) em solução aquosa.....	63
<b>Figura 13</b> - Estrutura química do estragol .....	87
<b>Figura 14</b> - Cromatograma do óleo essencial de <i>Croton zehntneri</i> .....	92
<b>Figura 15</b> - Estrutura química dos compostos identificados no óleo essencial de <i>Croton zehntneri</i> .....	93
<b>Figura 16</b> - Cromatogramas dos óleos essenciais de <i>C. zehntneri</i> extraídos dos complexos de inclusão preparados pelos métodos de <i>spray drying</i> (OECZ/ $\beta$ -CD SD) e co-precipitação seguido de liofilização (OECZ/ $\beta$ -CD CP).....	95
<b>Figura 17</b> - Espectros de ATR-FTIR da $\beta$ -CD, OECZ, OECZ/ $\beta$ -CD SD e OECZ/ $\beta$ -CD CP .	97
<b>Figura 18</b> - Espectros Raman da $\beta$ -CD, OECZ, OECZ/ $\beta$ -CD SD e OECZ/ $\beta$ -CD CP.....	99
<b>Figura 19</b> - Imagens do arbusto e florescência da <i>Lippia lasiocalycina</i> .....	110

<b>Figura 20</b> - Estruturas químicas dos compostos majoritários encontrados no óleo essencial de <i>L. lasiocalycina</i> da cidade de São João do Piauí-PI .....	111
<b>Figura 21</b> - Rendimentos das hidrodestilações de acordo com o mês e horário de coleta do material vegetal.....	116
<b>Figura 22</b> - Perfil cromatográfico do óleo essencial das folhas frescas de <i>L. lasiocalycina</i> coletadas no mês de fevereiro de 2019 .....	118
<b>Figura 23</b> - Estrutura química dos compostos majoritários identificados no óleo essencial de <i>C. zehntneri</i> .....	139
<b>Figura 24</b> - Estrutura química dos compostos identificados nos OELL-1 e OELL-2 .....	140
<b>Figura 25</b> - Estruturas químicas da pulegona e óxido de piperitenona.....	142
<b>Figura 26</b> -Taxa de mortalidade (%) das larvas de <i>Aedes aegypti</i> de acordo com a quantidade de óleo essencial .....	163
<b>Figura 27</b> - Taxa de mortalidade (%) das larvas de <i>Aedes aegypti</i> de acordo com a quantidade de complexo de inclusão.....	163

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Dados meteorológicos de março de 2018 a fevereiro de 2019.....	115
<b>Tabela 2</b> - Compostos identificados no óleo essencial de <i>L. lasiocalycina</i> nos meses de março a julho de 2018 .....	122
<b>Tabela 3</b> - Compostos identificados no óleo essencial de <i>L. lasiocalycina</i> nos meses de agosto de 2018 a fevereiro de 2019 .....	124
<b>Tabela 4</b> - Concentração inibitória mínima (CIM) ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos óleos essenciais contra as cepas de <i>Candida</i> spp .....	143
<b>Tabela 5</b> - Concentração fungicida mínima (CFM) ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos óleos essenciais contra as cepas de <i>Candida</i> spp .....	144
<b>Tabela 6</b> - Concentração fungicida mínima (CFM) ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos óleos essenciais contra as cepas de <i>Candida</i> spp .....	144

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** – Estudos de óleos essenciais de *C. zehntneri* obtidos de diferentes regiões geográficas..... 34
- Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial .....46

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>ATCC</b>	American Type Culture Collection
<b>ATR-FTIR</b>	Espectroscopia de absorção no infravermelho por refletância total atenuada com transformada de Fourier
<b>ASD</b>	Ágar Sabouraud Dextrose
<b>BHA</b>	Butylated Hidroxyanisole
<b>BHT</b>	Butylated Hydroxytoluene
<b>CD</b>	Ciclodextrina
<b>CG-EM</b>	Cromatografia em fase Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
<b>CFM</b>	Concentração Fungicida Mínima
<b>CI</b>	Complexo de Inclusão
<b>CIM</b>	Concentração Inibitória Mínima
<b>CLSI</b>	Clinical and laboratory Standards Institute
<b>CSD</b>	Sabouraud Dextrose Agar
<b>Da</b>	Dalton
<b>DSC</b>	Differential Scanning Calorimeter
<b>EC</b>	Eficiência de Complexação
<b>EMBRAPA</b>	Empresa Brasileira de Pesquisa e Agropecuária
<b>EPA</b>	Environmental Protection Agency
<b>eV</b>	Elétron-volt
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GRAS</b>	Generally Recognized As Safe
<b>HILL</b>	Hidrolato da <i>Lippia lasiocalycina</i>
<b>HILL/<math>\beta</math>-CD</b>	Complexo de inclusão dos compostos extraídos do hidrolato de <i>Lippia lasiocalycina</i> com $\beta$ -ciclodextrina
<b>INMET</b>	Instituto Nacional de Meteorologia
<b>INEP</b>	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
<b>ISO</b>	Internacional Standards Organization
<b>KBr</b>	Brometo de potássio
<b>LD<sub>50</sub></b>	Lethal Dose 50
<b>LIM/<math>\beta</math>-CD</b>	Complexo de inclusão do Limoneno com $\beta$ -ciclodextrina
<b>OE</b>	Óleo Essencial

<b>OECZ</b>	Óleo essencial de <i>Croton zehntneri</i>
<b>OECZ/β-CD CP</b>	Complexo de Inclusão do óleo essencial de <i>Croton zehntneri</i> com β-ciclodextrina preparado pelo método de co-precipitação
<b>OECZ/β-CD SD</b>	Complexo de Inclusão do óleo essencial de <i>Croton zehntneri</i> com β-ciclodextrina preparado pelo método de <i>spray drying</i>
<b>OELL</b>	Óleo Essencial de <i>Lippia lasiocalycina</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OP</b>	Óxido de piperitenona
<b>PNPMF</b>	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
<b>RENISUS</b>	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>UFC</b>	Unidade Formadora de Colônias
<b>YPD</b>	Yeast Peptone Dextrose
<b>α-CD</b>	α-ciclodextrina
<b>β-CD</b>	β-ciclodextrina
<b>γ-CD</b>	γ-ciclodextrina

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	18
2. OBJETIVOS .....	21
2.1 Objetivo geral .....	21
2.2 Objetivos específicos .....	21
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	22
3.1 Plantas medicinais.....	22
3.2 Óleos essenciais .....	24
3.3 Gênero <i>Croton</i> .....	29
3.4 <i>Croton zehntneri</i> Pax et Hoffm.....	30
3.5 Gênero <i>Lippia</i> .....	40
3.6 <i>Lippia lasiocalycina</i> Cham.....	55
3.7 Complexo de Inclusão.....	59
4. REFERÊNCIAS .....	65
5. CAPÍTULO I - Caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de <i>Croton zehntneri</i> com $\beta$ -ciclodextrina preparado por <i>spray drying</i> e liofilização .....	83
5.1 Resumo.....	84
5.2 Abstract.....	85
5.3 Introdução .....	86
5.4 Parte Experimental.....	89
5.5 Resultados e Discussão .....	92
5.6 Conclusão.....	101
5.7 Referencias .....	102
6. CAPÍTULO II - Estudo sazonal e circadiano do rendimento e da composição química do óleo essencial de <i>Lippia lasiocalycina</i> Cham (Verbenaceae) .....	107
6.1 Resumo.....	108
6.2 Abstract.....	109
6.3 Introdução .....	110
6.4 Parte Experimental.....	113
6.5 Resultados e Discussão .....	115
6.6 Conclusão.....	126
6.7 Referências .....	127



<b>7. CAPÍTULO III - Composição química e atividade antifúngica dos óleos essenciais de <i>Lippia lasiocalycina</i> Cham e <i>Croton zehntneri</i> Pax et Hoffm contra espécies de <i>Candida</i> spp .....</b>	<b>131</b>
<b>7.1 Resumo.....</b>	<b>132</b>
<b>7.2 Abstract.....</b>	<b>133</b>
<b>7.3 Introdução .....</b>	<b>134</b>
<b>7.4 Parte experimental.....</b>	<b>136</b>
<b>7.5 Resultados e Discussão .....</b>	<b>139</b>
<b>7.6 Conclusão.....</b>	<b>145</b>
<b>7.7 Referências .....</b>	<b>146</b>
<b>8. CAPÍTULO IV – Atividade larvicida dos óleos essenciais de <i>Lippia lasiocalycina</i> e <i>Croton zehntneri</i> livres e complexados com <math>\beta</math>-ciclodextrina contra <i>Aedes aegypti</i>.....</b>	<b>150</b>
<b>8.1 Resumo.....</b>	<b>151</b>
<b>8.2 Abstract.....</b>	<b>152</b>
<b>8.3 Introdução .....</b>	<b>153</b>
<b>8.4 Parte experimental.....</b>	<b>156</b>
<b>8.5 Resultados e Discussão .....</b>	<b>159</b>
<b>8.6 Conclusão.....</b>	<b>164</b>
<b>8.7 Referências .....</b>	<b>165</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>169</b>
<b>10. PRODUÇÕES.....</b>	<b>170</b>

## 1. INTRODUÇÃO

*Croton* L. é o segundo maior gênero da família Euphorbiaceae e o mais estudado no Brasil e no exterior, possui distribuição pantropical. Apresenta aproximadamente 1200 espécies, das quais 712 estão presentes nas Américas e 350 espécies no Brasil, sendo amplamente distribuídas nos mais diversos biomas, destacando-se o Cerrado, a Caatinga e os Campos Rupestres (ALVES et al., 2019; CRAVEIRO et al., 1978; SODRÉ; DA SILVA, 2015).

Entre as espécies do gênero, pode-se destacar a *Croton zehntneri* Pax et Hoffm, espécie nativa do Nordeste do Brasil, popularmente conhecida como “canela de cunhã”, “canelinha”, “canela-brava”. É uma planta caducifólia, durante o período seco (agosto a outubro) perde toda a folhagem e no período chuvoso (janeiro a maio) adquire as folhas novamente (COELHO-DE-SOUZA et al., 2019; DA SILVA-ALVES et al., 2015). As partes aéreas de *C. zehntneri* são ricas em óleos essenciais, e estes possuem um cheiro forte e agradável que lembra anis e cravo, além de apresentar atividades, como por exemplo, antioxidante, larvicida, antimicrobiana, antimalárica, entre outras (ALBUQUERQUE; SORENSON; LEAL-CARDOSO, 1995; COELHO-DE-SOUZA et al., 2019; CRAVEIRO et al., 1978).

Outro gênero que se destaca é gênero *Lippia*, que pertence à família Verbenaceae e compreende cerca de 200 espécies herbáceas de ervas, arbustos e pequenas árvores e é amplamente distribuído em toda a América Central e do Sul, bem como na África tropical e regiões da Austrália. Esse gênero se destaca por sua aparência chamativa no período de floração e por seu aroma forte e geralmente agradável, característico de seus óleos essenciais e possuem atividades biológicas, como por exemplo antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória (COSTA et al., 2017; PASCUAL et al., 2001; SALIMENA, 2010; SIQUEIRA-LIMA et al., 2019).

A espécie *Lippia lasiocalycina* Cham pertencente ao gênero *Lippia* é nativa, porém não endêmica, encontrada nos estados da Bahia, Mato grosso, Minas Gerais, São Paulo e Paraná (SALIMENA; MÚLGURA, 2015). FUNARI et al., (2012a, 2012b) descreveram pela primeira vez a composição química do extrato etanólico das folhas de *L. lasiocalycina* e identificaram fenilpropanoides glicosilados. O primeiro relato sobre a composição química do óleo essencial de *L. lasiocalycina* apresenta como compostos majoritários óxido de piperitenona (57,5%) e limoneno (20,7%) (ALMEIDA et al., 2018).

As plantas e seus componentes refletem a biodiversidade natural do planeta Terra. Entre os vários tipos de compostos naturais derivados de plantas, os óleos essenciais, mistura complexa de compostos voláteis isolados de diferentes partes de plantas aromáticas, estão recebendo atenção especial em virtude de suas inúmeras propriedades biológicas, como atividades antioxidante, antimicrobiana, antilarvicida, entre outras (ZHAI et al., 2018).

A composição química e o teor do óleo essencial no material vegetal podem variar de acordo com as estações do ano, a zona bioclimática, as condições de cultivo, idade vegetativa, adubação e estresse hídrico e térmico. Bem como, pelas condições da colheita, processamento e armazenamento do material vegetal, sendo os constituintes voláteis, termossensíveis e facilmente oxidáveis e hidrolisáveis (COOK; LANARAS, 2016; DE MATOS; LUCCA; KOESTER, 2019). Por isso, os estudos sazonal e circadiano da composição química e rendimento de um óleo essencial devem ser realizados para obtenção de óleos com características físico-químicas conhecidas e padronizadas.

Os óleos essenciais das duas espécies, neste trabalho, apresentam como característica comum a presença de poucos constituintes, sendo o estragol (90%) e o limoneno (75%) os compostos majoritários das espécies *C. zehntneri* e *L. lasiocalycina*, respectivamente. Estes compostos são considerados seguros pelo *Food and Drug Administration* (FDA), porém, devido à baixa solubilidade aquosa e instabilidade, suas aplicações comerciais tornam-se limitadas. Uma alternativa para melhorar as características físico-químicas dos óleos essenciais é promovendo sua complexação com ciclodextrinas (DE MATOS; LUCCA; KOESTER, 2019).

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos, contendo unidades D-glicopiranosídicas (glicose) que são unidas por ligações  $\alpha$ -1,4 glicosídicas, sendo as mais conhecidas a  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -CD),  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) e a  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ -CD), cada uma com 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente. As ciclodextrinas são moléculas toroidais ou cônicas (tronco cônica), com uma cavidade hidrofóbica e uma superfície externa hidrofílica, o que permite que as ciclodextrinas formem complexos de inclusão com moléculas hóspedes de tamanhos diferentes e de baixa polaridade. Assim, tornando-se uma importante ferramenta no aumento da biodisponibilidade de compostos com baixa solubilidade aquosa, melhorando a permeação destes compostos através das barreiras biológicas e atuando na liberação controlada de compostos ativos (BARMAN; BARMAN; ROY, 2018; CEBORSKA, 2018; ROCHA et al., 2018; VEIGA, PERCORELLI, RIBEIRO, 2006).

A composição complexa dos OEs carrega um amplo espectro de aplicações possíveis em muitos campos, por exemplo, na indústria de alimentos, bebidas e farmacêutica, na

medicina, em perfumaria, cosméticos, produtos de saúde, ciência veterinária, medicina alternativa (aromaterapia) e produtos agrícolas. Recentemente, os OEs ganharam interesse significativo no campo farmacêutico, principalmente contra agentes patógenos (COOK; LANARAS, 2016; DE MATOS; LUCCA; KOESTER, 2019).

Nos últimos anos, tem crescido o número de estudos com o objetivo de encontrar novos agentes larvicidas e fungicidas em produtos naturais, fitoquímicos como fontes potenciais de agentes de controle de patógenos ou compostos químicos bioativos. Os produtos naturais das plantas têm o potencial de fornecer uma alternativa verde aos larvicidas, inseticidas e fungicidas convencionais (BARRERO-LANDEZABAL; DUQUE; MENDEZ-SANCHEZ, 2020; OSANLOO et al., 2018; TABANCA et al., 2013).

Há trabalhos relatando a composição química do óleo essencial e suas atividades biológicas da espécie *C. zehntneri*, mas em relação ao seu complexo de inclusão com ciclodextrinas existem poucos trabalhos publicados. Por outro lado, praticamente não há trabalhos publicados sobre a espécie *L. lasiocalycina* existindo a necessidade de maiores estudos sobre a composição química do óleo essencial desta espécie e suas atividades biológicas.

Assim, esta dissertação foi estruturada em:

- **Introdução** – abordando a importância e as motivações para a execução deste trabalho;
- **Revisão da literatura** – revisão bibliográfica sobre plantas medicinais, óleos essenciais, gêneros *Croton* e *Lippia*, as espécies *Croton zehntneri* e *Lippia lasiocalycina*, complexo de inclusão e ciclodextrinas;
- **Capítulo I – Artigo Publicado** – Caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de *Croton zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina preparados por *spray drying* e liofilização;
- **Capítulo II** – Estudo sazonal e circadiano da composição química e do rendimento do óleo essencial de *Lippia lasiocalycina*;
- **Capítulo III** – Composição química e atividade antifúngica dos óleos essenciais de *Lippia lasiocalycina* Cham e *Croton zehntneri* Pax et Hoffm contra espécies de *Candida* spp;
- **Capítulo IV** – Atividade larvicida dos óleos essenciais de *Lippia lasiocalycina* e *Croton zehntneri* livres e complexados com  $\beta$ -ciclodextrina contra *Aedes aegypti*.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Estudar a composição química, preparar complexo de inclusão com  $\beta$ -ciclodextrina e avaliar as atividades antifúngica e larvicida dos óleos essenciais de *Croton zehntneri* Pax et Hoffm e *Lippia lasiocalycina* Cham.

### 2.2 Objetivos específicos

- Extrair e caracterizar o óleo essencial das folhas secas de *C. zehntneri*;
- Preparar o complexo de inclusão do óleo essencial de *C. zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina pelos métodos *spray drying* e co-precipitação;
- Avaliar a eficiência de complexação para cada método de preparo dos complexos de inclusão do óleo essencial de *C. zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina por CG-EM, espectroscopia Raman e ATR-FTIR;
- Avaliar os efeitos sazonal e circadiano na composição química e rendimento do óleo essencial de *L. lasiocalycina*;
- Extrair e determinar a composição química do hidrolato da *Lippia lasiocalycina*;
- Investigar a atividade antifúngica dos óleos essenciais de *C. zehntneri* e *L. lasiocalycina* e dos compostos extraídos do hidrolato da *L. lasiocalycina* contra espécies de *Candida* spp;
- Preparar e caracterizar o complexo de inclusão do limoneno com  $\beta$ -ciclodextrina;
- Preparar e caracterizar o complexo de inclusão dos compostos extraídos do hidrolato de *L. lasiocalycina* com  $\beta$ -ciclodextrina;
- Avaliar a atividade larvicida dos óleos essenciais de *C. zehntneri* e *L. lasiocalycina* e do hidrolato de *L. lasiocalycina* livres e complexados com  $\beta$ -ciclodextrina.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Plantas medicinais

O conhecimento sobre plantas medicinais sempre esteve acompanhando a evolução humana. Civilizações primitivas tomaram conhecimento sobre o potencial curativo, toxicidade, entre outras propriedades das plantas e estas informações, primeiramente, foram transmitidas oralmente ao longo das gerações e depois, com o advento da escrita passou a ser reunida e transmitida (LOPES et al., 2010). O Brasil possui uma rica diversidade cultural, étnica e ambiental formando, a partir dos conhecimentos e tecnologias tradicionais, um acervo genético-cultural que é passado de geração em geração, entre os quais se destaca o manejo e uso de plantas medicinais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

As plantas são produtoras primárias nos ecossistemas e são a base da nutrição humana, sendo importantes fontes de compostos naturais com diversas bioatividades, possibilitando seu uso para produção de alimentos e fins medicinais. Sobretudo, inúmeras plantas aromáticas e especiarias são altamente valorizadas nas indústrias farmacêutica, alimentícia e cosmética, devido às suas fragrâncias e atividades biológicas (FRANZ et al., 2011; YI et al., 2019).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) criou o Programa de Medicina Tradicional na década de 1970, com o intuito de facilitar a integração da medicina tradicional e da medicina complementar nos sistemas nacionais de atenção à saúde e no âmbito sanitário, recomendando aos países membros o desenvolvimento de políticas públicas para o uso racional dessa integração (DA ROSA; CÂMARA; BÉRIA, 2011).

Embora a medicina moderna esteja bem desenvolvida, especialmente em países desenvolvidos, a OMS reconhece que a maior parte da população dos países em desenvolvimento e principalmente os subdesenvolvidos depende da medicina tradicional para sua atenção primária, tendo em vista que 80% desta população utiliza práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% destes utilizam preparações a partir de plantas medicinais (DA ROSA; CÂMARA; BÉRIA, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) no Sistema Único de Saúde (SUS), aprovada por meio do decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, estabelece *“diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações em torno de objetivos comuns voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, ao desenvolvimento de tecnologias e inovações, assim como ao fortalecimento das cadeias e dos*

*arranjos produtivos, ao uso sustentável da biodiversidade brasileira e ao desenvolvimento do complexo produtivo da saúde” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).*

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade mundial, em torno de 15 a 20% do total e são consideradas cinco biomas terrestres em abundância de espécies medicinais: Floresta Amazônica, Mata Atlântica, Pantanal Mato-grossense, Cerrado e Caatinga. Algumas dessas regiões possuem plantas medicinais indicadas popularmente, das quais ainda não foram realizados estudos químico, farmacológico ou toxicológico (ALMEIDA, 2011).

As plantas são a matéria-prima para a fabricação de fitoterápicos, outros medicamentos e práticas tradicionais como remédios caseiros (medicina popular). Podem ser utilizadas de diferentes formas para diversos fins, seja *in natura* ou para a preparação de chás e/ou outros preparos caseiros, sendo na forma de extratos brutos ou fluidos, folhas amassadas, tinturas, pós, comprimidos, cápsulas, e, finalmente, podem ser submetidas a sucessivos processos de extração e purificação, para isolamento das substâncias de interesse (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; MUSSI-DIAS et al., 2012).

### 3.2 Óleos essenciais

Os óleos essenciais (OEs) são voláteis, aromáticos, límpidos e raramente coloridos, lipossolúveis. São líquidos à temperatura ambiente e têm sido usados desde a antiguidade como aromatizantes, na conservação de alimentos, na medicina e na perfumaria. O desenvolvimento dos conhecimentos sobre os óleos essenciais, no entanto, foi retardado pelo advento dos antibióticos em meados do século XIX e foi renovado recentemente por causa do uso indevido de antibióticos resultando na seleção de microrganismos mais resistentes. Assim, fez-se necessário procurar novas alternativas, entre elas, os óleos essenciais, formados por compostos naturais e sustentáveis ao meio ambiente e em geral possuem menor toxicidade. E, portanto, mais seguros e possuem grande potencial, quando comparados aos antibióticos sintéticos (COOK; LANARAS, 2016; DE MATOS; LUCCA; KOESTER, 2019; EDRIS, 2007; ZHAI et al., 2018).

O termo "óleo essencial" foi usado pela primeira vez no século XVI por Paracelsus Von Hohenheim, que nomeou o componente efetivo de uma droga como "*Quinta essential*". Óleos essenciais são misturas complexas de compostos voláteis produzidos por organismos vivos e isolados por meios físicos de uma planta inteira ou parte de planta de origem taxonômica conhecida. A Organização Internacional de Normalização (*International Standards Organization – ISO*) (ISO/ D1S9235.2) define óleo essencial como um produto obtido a partir da destilação com água ou vapor d'água, ou por processamento mecânico (prensagem) de cascas cítricas (DE SOUZA et al., 2018; EDRIS, 2007; ZHAI et al., 2018).

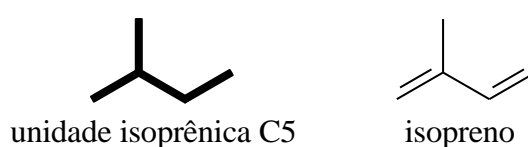
Aproximadamente 3.000 óleos essenciais são conhecidos, destes, 300 foram reconhecidos como comercialmente importantes e usados principalmente nas indústrias farmacêutica, agronômica, alimentar, sanitária, cosmética e de perfumaria. Com uma produção de 40.000 a 60.000 toneladas por ano, com um valor de mercado estimado em 700 milhões de dólares, a produção e o consumo de óleos essenciais estão aumentando em todo o mundo e estima-se que o mercado mundial de óleos essenciais deverá atingir 11,67 bilhões de dólares em 2022 (GAO et al., 2017; GIL et al., 2019; ZHAI et al., 2018).

OEs podem ser facilmente isolados do material vegetal e são uma mistura complexa de terpenos e compostos aromáticos que compõem o aroma característico de cada planta e suas propriedades farmacológicas. Na maioria das vezes, os componentes principais são precursores, intermediários e produtos de uma via biossintética específica, e suas proporções relativas podem depender da época do ano da coleta ou do estágio de desenvolvimento da planta (COOK; LANARAS, 2016; DEWICK, 2009; EDRIS, 2007; GIL et al., 2019).



Terpenos são compostos orgânicos formados a partir de unidades isoprênicas  $C_5$  (Figura 1), sendo os principais constituintes dos óleos essenciais. Sua estrutura consiste em diferentes números de unidades isoprênicas  $(C_5)_n$  e aparecem como lineares ou cíclicos. Eles podem ser monoterpenos  $C_{10}$ , sesquiterpenos  $C_{15}$ , diterpenos  $C_{20}$ , sesterterpenos  $C_{25}$ , triterpenos  $C_{30}$ , entre outros. A funcionalização do esqueleto de hidrocarbonetos com vários grupos funcionais leva à variedade de compostos, como álcoois, aldeídos ou cetonas, e são comumente conhecidos como terpenoides (CEBORSKA, 2018; DEWICK, 2009).

**Figura 1** – Estrutura química da unidade isoprênica  $C_5$  e do isopreno



As plantas sintetizam os óleos essenciais como metabólitos secundários, e são compostos bioativos com propriedades biológicas. Eles desempenham papéis nos mecanismos de defesa das plantas contra herbívoros, infecções fúngicas, virais e bacterianas; na atração de insetos para favorecer a dispersão de pólenes e sementes, ou repelir outros indesejáveis; na comunicação e sinalização com outras plantas; e em alopatia, reduzindo a competição de espécies de plantas vizinhas (BAKKALI et al., 2008; COOK; LANARAS, 2016; GIL et al., 2019).

OEs podem ser biossintetizados por todos os órgãos da planta, ou seja, botões, flores, folhas, caules, galhos, sementes, frutos, raízes, madeira ou casca e são armazenados em células secretoras, cavidades, canais, células epidérmicas ou tricomas glandulares. As famílias *Lamiaceae* e *Apiaceae* são particularmente as mais ricas em plantas aromáticas. Exemplos incluem madeira de coníferas, bálsamo, frutas cítricas, coentro, eucalipto, capim-limão, cravo, cominho, hortelã, alecrim e tomilho, entre outros (BAKKALI et al., 2008; COOK; LANARAS, 2016; GIL et al., 2019; ZHAI et al., 2018).

É possível ter várias espécies diferentes produzindo um óleo essencial com a mesma composição química, por exemplo, o carvacrol pode ser encontrado em *Origanum vulgare* (MASTRO et al., 2017), *Origanum onites* (OZKAN; BAYDAR; ERBAS, 2010) e *Thymbra capitata* (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA et al., 2012). Por outro lado, plantas da mesma espécie, por exemplo, *Mentha spicata* podem ter aromas completamente diferentes: menta (mentol), hortelã (carvona), hortelã selvagem (piperitona e óxido de piperitenona) e lavanda (linalol e

acetato de linalilo) (ZHAO et al., 2013). Estes são conhecidos como quimiotipos, plantas da mesma espécie tendo compostos provenientes de diferentes vias biossintéticas (COOK; LANARAS, 2016).

Sabe-se que há compostos com atividades biológicas semelhantes em plantas filogeneticamente relacionadas, o que pode contribuir para a busca de novas substâncias com grande potencial econômico (ZAMORA; TORRES; NUÑEZ, 2018). No entanto, a composição química e o teor do óleo essencial no material vegetal podem variar com a estação, a zona bioclimática, as condições de crescimento e o estresse. Bem como, pelas condições da colheita, processamento e armazenamento do material vegetal, sendo os terpenoides e outros constituintes, geralmente, voláteis, termossensíveis e facilmente oxidáveis e hidrolisáveis (COOK; LANARAS, 2016; DE MATOS; LUCCA; KOESTER, 2019).

OEs são uma soma de constituintes e, portanto, as propriedades dos óleos essenciais devem ser uma totalidade de efeitos de todos os componentes e suas interações, efeito chamado de sinergismo. Porém cada OE é caracterizado por alguns compostos majoritários, os quais podem representar até 90% da mistura total em comparação com outras substâncias presentes em quantidades menores, assim, contribuir para a propriedade primária da mistura. As atividades biológicas nos ensaios *in vivo* dependem em grande parte do perfil químico dos óleos essenciais. Por exemplo, os fenóis (timol e carvacrol) constituem cerca de 80% dos óleos essenciais de orégano, as espécies mais difundidas da família *Lamiaceae*, e são os principais responsáveis por suas atividades antibacteriana e antioxidante (MASTRO et al., 2017; OZKAN; BAYDAR; ERBAS, 2010; ZAMORA; TORRES; NUÑEZ, 2018; ZHAI et al., 2018).

Como os óleos essenciais são misturas complexas de inúmeras moléculas ou apenas 2 ou 3 componentes, suas propriedades biológicas são o resultado de sinergismo de todas as moléculas. Geralmente, os principais componentes refletem as características biofísicas e biológicas dos óleos essenciais dos quais foram isolados, sendo que a amplitude de seus efeitos depende apenas de sua concentração quando testados isoladamente ou óleos essenciais. Entretanto, é possível que a atividade dos componentes principais seja aumentada por outras moléculas em quantidades menores. Além disso, é provável que os vários componentes, na sua totalidade, dos óleos essenciais desempenhem os papéis na formação da fragrância, densidade, textura, cor e, acima de tudo, penetração celular, atração lipofílica ou hidrofílica e interação na parede celular e membranas (BAKKALI et al., 2008; CAL, 2006; IPEK et al., 2005).

O retorno ao uso na medicina, nos cosméticos e na indústria alimentícia de produtos naturais na vida cotidiana estimulou o interesse em diferentes aspectos dos óleos essenciais.

Esse interesse é refletido no aumento acentuado da pesquisa, sendo que as publicações sobre óleos essenciais nos últimos vinte anos focaram principalmente não apenas na composição e nas propriedades biológicas do óleo essencial, mas também metodologias de isolamento, variação de espécies e outras. O rendimento e a qualidade do óleo essencial podem ser otimizados a partir do crescimento da tecnologia de produção, que está sempre buscando processos mais eficientes, rápidos e econômicos para o aumento da qualidade (composição, cor e textura), rendimento da extração e condições de estoque otimizadas para uma vida útil mais longa dos produtos (COOK; LANARAS, 2016).

Sabe-se que a coleta indiscriminada de material vegetal pode levar a redução dos recursos silvestres, perda de biodiversidade e qualidade do material vegetal. Práticas agrícolas sustentáveis são formas de garantir a qualidade do material vegetal bruto e suprimento adequado para a indústria. Os tempos de colheita, as condições de secagem e processamento pós-colheita também devem ser otimizadas e padronizadas para minimizar qualquer diferença na qualidade (aparência, deterioração e perda de material vegetal) e no rendimento. Assim, tem sido preferível o cultivo de plantas selecionadas com altos rendimentos de óleo essencial e biomassa e composição química conhecida e desejada de acordo com a demanda industrial (COOK; LANARAS, 2016; GUIMARÃES et al., 2008).

Muitos métodos de extração foram desenvolvidos para extrair óleos essenciais, incluindo micro-ondas por gravidade, extração por micro-ondas sem solventes e com solventes, extração com água subcrítica, extração por ultrassom, extração supercrítica com CO<sub>2</sub>, extração por *Soxhlet*, entre outras técnicas e os métodos tradicionais de extração, como a destilação por arraste a vapor e hidrodestilação. Portanto, o perfil químico de óleos essenciais obtidos a partir do mesmo material vegetal pode ser diferente na quantidade e na estereoquímica das moléculas extraídas de acordo com a técnica de extração (BAKKALI et al., 2008; CARVALHO; BERMAMASCO; GOMES, 2018; GAO et al., 2017). Outros fatores podem contribuir para variar a qualidade, quantidade e composição, sendo eles o clima, composição do solo, órgão da planta utilizado para a extração, idade e estágio do ciclo vegetativo. (ANGIONI et al., 2006; BAKKALI et al., 2008; MASOTTI et al., 2003).

A composição complexa dos OEs carrega um amplo espectro de aplicações possíveis em muitos campos, por exemplo, na indústria de alimentos, bebidas e farmacêutica, na medicina, em perfumaria, cosméticos, produtos de saúde, ciência veterinária, medicina alternativa (aromaterapia) e produtos agrícolas. Recentemente, os OEs ganharam interesse significativo no campo farmacêutico (COOK; LANARAS, 2016; DE MATOS; LUCCA;

KOESTER, 2019). Edris, (2007) revisou a literatura sobre o uso de OEs em terapias e listou estudos sobre várias aplicações farmacológicas, como na quimioterapia, no tratamento de doenças cardiovasculares, como um antidiabético e muitos outros. OEs possuem muitos compostos bioativos que, além de sua fragrância e sabor, também apresentam uma ampla gama de atividades e propriedades biológicas. Por exemplo, são antibacterianos, antifúngicos, antioxidantes, inseticidas, repelentes de insetos, acaricidas, larvicidas, anti-helmínticas, anti-inflamatórios, citotóxicos, antibióticos, anticarcinogênicos, analgésicos e anestésicos locais (BAKKALI et al., 2008; COOK; LANARAS, 2016).

Os óleos essenciais estão recebendo particular atenção devido às suas propriedades de remoção de radicais livres, agindo como antioxidantes naturais. O excesso de radicais livres tem efeitos degradantes, como a oxidação de lipídios de membrana, ataque a enzimas, tecidos proteicos e carboidratos. Como consequência, existem várias patologias relevantes, nas quais os radicais livres são provavelmente a causa ou o fator agravante da situação geral. Portanto, torna-se muito importante a busca por substâncias antioxidantes, uma vez que elas são capazes de estabilizar ou desativar os radicais livres antes de atacarem alvos em células e tecidos biológicos (DE SOUSA BARROS et al., 2015; YI et al., 2019).

Cerca de 60% da produção de óleo essencial é utilizada na indústria alimentícia, principalmente para flambagem e tempero de produtos alimentícios, como carnes curadas, bebidas alcoólicas e refrigerantes, sorvetes e confeitaria, entre outros (COOK; LANARAS, 2016). Além disso, há uma demanda para reduzir o consumo de antioxidantes sintéticos, como o hidroxitolueno butilado (BHT) e o hidroxianisol butilado (BHA), devido à suspeita de carcinogenicidade. Sendo de origem natural, muitos OEs são geralmente reconhecidos como seguros (GRAS) pela *Food and Drug Administration* (FDA) e ecologicamente corretos pela U. S. *Environmental Protection Agency* (EPA) (BAŞER; BUCHBAUER, 2010; KFOURY et al., 2015).

### 3.3 Gênero *Croton*

Euphorbiaceae é uma das famílias mais diversas e complexas de Angiospermas com aproximadamente 6300 espécies e 245 gêneros dispersos principalmente nas regiões tropicais do planeta. No Brasil, está entre as 10 famílias de Angiospermas mais representativas, compreendendo 63 gêneros e 945 espécies em todos os biomas, dos quais 629 espécies e 11 gêneros são endêmicos. Dentre os gêneros com maior diversidade pode-se destacar *Croton*, *Manihot*, *Dalechampia* e *Acalypha* (NASCIMENTO et al., 2017; ORLANDINI; LIMA, 2014; WURDACK; DAVIS, 2009).

*Croton* L. é o segundo maior gênero da família Euphorbiaceae e mais estudado no Brasil e exterior, com cerca de 1200 espécies, e possui distribuição pantropical, sendo nas Américas com, aproximadamente, 712 espécies, e no Brasil, 350 espécies, amplamente distribuídas nos mais diversos ambientes, destacando-se o Cerrado, a Caatinga e os Campos Rupestres (ALVES et al., 2019; CRAVEIRO et al., 1978; SODRÉ; DA SILVA, 2015). Na região Nordeste do Brasil, as espécies de *Croton* são conhecidas popularmente como velames ou marmeleiros. Caracterizam-se pela presença de látex nos seus caules, óleos essenciais com odores agradáveis e são usadas para os mais diversos fins, inclusive para uso medicinal (CRAVEIRO et al., 1978; OLIVEIRA-TINTINO et al., 2018).

Este gênero apresenta uma grande variedade de atividades biológicas, entre elas, anti-inflamatória, antioceptiva, gastroprotetora e propriedades curativas. Muitas espécies de *Croton* são utilizadas na medicina popular para diversas finalidades, *Croton campestris*, por exemplo, é utilizada para dores gerais, influenza, constipação, bronquite, pneumonia, asma, inflamações, entre inúmeras outras. A espécie *Croton nepetaefolius* é amplamente utilizada como agente sedativo e antiespasmódico, também usada contra dores estomacais e intestinais (MATIAS et al., 2010; OLIVEIRA-TINTINO et al., 2018; SANTOS et al., 2017; SODRÉ; DA SILVA; SALES, 2014).

Várias atividades biológicas, incluindo anti-inflamatória – *Croton campestris* (OLIVEIRA-TINTINO et al., 2018), antifúngica – *Croton tricolor* (MIRANDA et al., 2019), larvicida – *Croton nepetaefolius* (SANTOS et al., 2017), atividade vasorrelaxante – *Croton argyrophyloides* (DE FRANÇA-NETO et al., 2012) e gastroprotetora – *Croton zehntneri* (COELHO-DE-SOUZA et al., 2013) foram relatadas para o óleo essencial de várias espécies deste gênero.

### 3.4 *Croton zehntneri* Pax et Hoffm

Entre as espécies do gênero *Croton* pode-se destacar a espécie *Croton zehntneri* Pax et Hoffm. É uma planta nativa do Nordeste do Brasil, Figura 2, popularmente conhecida como “canela de cunhã”, “canelinha”, “canela-brava”. É uma planta caducifólia, durante o período seco (agosto a outubro) perde toda a folhagem e no período chuvoso (janeiro a maio) adquire as folhas novamente (COELHO-DE-SOUZA et al., 2019; DA SILVA-ALVES et al., 2015). As folhas e partes aéreas de *C. zehntneri* são ricos em óleos essenciais e possui um odor forte e agradável que lembra anis e cravo (ALBUQUERQUE; SORENSON; LEAL-CARDOSO, 1995; CRAVEIRO et al., 1978).

**Figura 2** - *C. zehntneri*: folhas e inflorescência



(fonte: Autor)

Devido à grande importância medicinal e econômica das plantas e sua ampla distribuição nas regiões do país, o governo brasileiro produziu a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), uma lista de espécies vegetais já utilizados na medicina tradicional, que têm potencial para gerar produtos que possam ser relevantes para o Sistema Único de Saúde (SUS). A espécie *C. zehntneri* foi incluída nesta lista devido às suas propriedades farmacológicas e seu possível uso no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, incluindo medicamentos (fitoterápicos) e adjuvantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Neste trabalho, optou-se por realizar uma revisão da literatura abordando as variações das composições químicas e atividades biológicas dos óleos essenciais de *Croton zehntneri* de acordo com as regiões geográficas, Quadro 1 (pág. 34-39). A investigação foi realizada no

Portal de Periódicos da CAPES/MEC, assim como, as citações dos trabalhos encontrados no portal, usando as palavras-chave: *Croton zehntneri*, “essential oil” e “biological activities” (palavras-chaves foram pesquisadas em português e outras línguas).

Os primeiros relatos na literatura do uso na cultura popular indicam a infusão das folhas ou extratos da “canelinha” como uma bebida no lugar do café, em perfumes e como adoçantes em alimentos e bebidas. Na medicina, as infusões são utilizadas como remédio para dor de estômago e insônia (CRAVEIRO et al., 1978), para tratar “distúrbios nervosos” como irritabilidade, ansiedade e convulsões (BERNARDI et al., 1991), efeito sedativo e no alívio de distúrbios da função gastrointestinal (ALBUQUERQUE; SORENSON; LEAL-CARDOSO, 1995).

As pesquisas publicadas sobre óleo essencial de *C. zehntneri* até o final da década de 1990 concentram-se na identificação da composição química (CRAVEIRO et al., 1978), influência no sistema nervoso central (BATATINHA; DE SOUZA-SPINOSA; BERNARDI, 1995; LAZARINI et al., 2000) e no sistema muscular (ALBUQUERQUE; SORENSON; LEAL-CARDOSO, 1995; COELHO-DE-SOUZA et al., 1997; COELHO-DE-SOUZA; CRIDDLE; LEAL-CARDOSO, 1998).

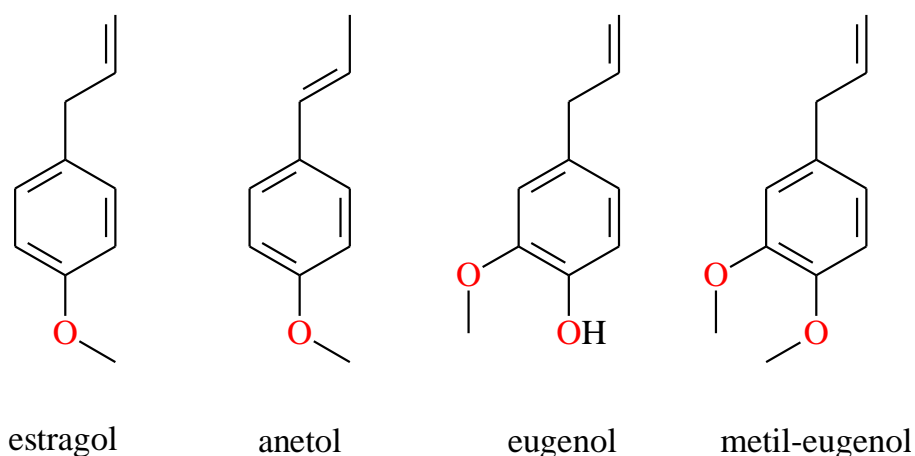
A partir do ano 2000, as publicações relacionadas ao óleo essencial de *C. zehntneri* tiveram como objetivo atividades biológicas, entre elas, atividade antinociceptiva (OLIVEIRA et al., 2001), atividade antioxidante (DE MORAIS et al., 2006; DONATI et al., 2014; SERRA et al., 2018), atividade larvicida contra *Aedes aegypti* (DE LIMA et al., 2013, 2006; SANTOS et al., 2007), atividade antimicrobiana (ANDRADE et al., 2015; COUTINHO et al., 2010; DA COSTA et al., 2008; FONTENELLE et al., 2008; RODRIGUES; COSTA; COUTINHO, 2009) e atividade antimalárica (MOTA et al., 2012).

Aguiar *et al* (2014) reportaram pela primeira vez o preparo e caracterização de complexo de inclusão de óleo essencial de *C. zehntneri*. O óleo essencial (coletado em Simões, Piauí) apresentou como composto majoritário o estragol (99%), e este foi complexado com  $\beta$ -ciclodextrina, pelo método de co-precipitação. O complexo foi caracterizado por espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) (AGUIAR et al., 2014).

A partir dos dados do Quadro 1 (pág. 34-39), é possível observar que a espécie possui aromas que variam entre exemplares coletados em diferentes regiões do Nordeste do Brasil, principalmente no estado do Ceará. Tais variações na composição química dependem da região

de cultivo, método de extração, análise, e da parte da planta utilizada para obtenção dos óleos essenciais. Assim, distinguem-se para esta espécie quatro tipos químicos: anetol – para os exemplares coletados em Tianguá (CE) e Viçosa (CE); eugenol – para os coletados em Quixadá (CE); metil-eugenol – para os coletados em Oeiras (PI); estragol – Simões (PI) e Salitre (CE) (AGUIAR et al., 2014). As estruturas químicas destes compostos estão apresentadas na Figura 3. Além dos quatro compostos característicos dos óleos essenciais de *C. zehntneri*, também é possível a identificação de outros compostos majoritários como geraniol, anisaldeído, eucaliptol e espatulenol.

**Figura 3** - Estruturas químicas dos principais compostos químicos dos óleos essenciais de *Croton zehntneri*



Estragol ((1-metoxi-4-(prop-2-enil)benzeno), também conhecido como metil chavicol), Figura 3, é um fenilpropanoide e constituinte natural de diversos óleos essenciais de plantas aromáticas como manjeriço (*Ocimum basilicum* L., Lamiaceae), estragão (*Artemisia dracuncululus* L., Asteraceae) e erva-doce (*Pimpinella anisum* L., Apiaceae) (LEWINSOHN et al., 2000; ZELLER; HORST; RYCHLIK, 2009). Além disso, estragol tem sido usado como agente aromatizante em bebidas não alcoólicas, como condimento e em produtos medicinais, e possui propriedades inseticidas, antivirais, antimicrobianas, acaricida, miorelaxante e anticonvulsivantes (BAGAMBOULA; UYTTENDAELE; DEBEVERE, 2004; CABRAL et al., 2014; CHANG; CHO; LI, 2009; DIAO et al., 2014; OBOLSKIY et al., 2011; PONTE et al., 2012; RODRIGUES et al., 2016; ZELLER; HORST; RYCHLIK, 2009).

Anetol ((1-metoxi-4-(prop-1-enil)benzeno), Figura 3, é encontrado em especiarias e ervas, como anis, erva-doce, erva-cidreira, coentro, etc., e é o principal componente dos óleos essenciais de *Illicium verum* e *Foeniculum vulgare* (DIAO et al., 2014; DOMICIANO et al., 2013). Estudos demonstram que o anetol possui propriedades antimicrobiana, anti-inflamatória e antioxidante (HUANG et al., 2010; KUBO; FUJITA; NIHEI, 2008; SÁ et al., 2017), sendo



assim, amplamente utilizado como agente aromatizante em doces e bebidas alcoólicas e, além disso, capaz de inibir o crescimento de patógenos, podendo ser usado como conservante natural (GHARIB et al., 2017; KFOURY et al., 2014, 2016a, 2016b; ZAFEIROPOULOU et al., 2010).

Eugenol (4-alil-2-metóxi-hidroxibenzeno – “essência de cravo”), Figura 3, é um derivado fenilpropanoide e conhecido pelo seu sabor e aroma característicos e pelas suas propriedades antimicrobiana e antioxidante, sendo utilizado como agente de sabor e fragrância alimentar. Além disso, o eugenol é um aditivo alimentar aprovado pela *Food and Drug Administration* dos EUA, com uma LD<sub>50</sub> de 3000 mg kg<sup>-1</sup> para ratos via oral (GONG et al., 2016; PILETTI et al., 2017). Está presente no óleo essencial de várias plantas, entre elas, *Ocimum tenuiflorum* (RAINA; KUMAR; DUTTA, 2013), *Ocimum basilicum* (BHUVANESHWARI et al., 2016) e *Syzygium aromaticum* (cravo) (SEBAALY et al., 2015); podendo ser encontrado também na noz-moscada, canela, entre outros (KIM et al., 1997).

Metil-Eugenol (4-alil-1,2-dimetóxi-hidroxibenzeno), Figura 3, é um fenilpropanoide derivado do eugenol. A conversão de eugenol para metil-eugenol é realizada pela enzima eugenol-O-metiltransferase. O nível de atividade desse tipo de enzima nos diferentes quimiotipos de plantas é um dos principais fatores que afetam a composição distinta de fenilpropanoides em OEs. Ele está presente em mais de 450 espécies de plantas, entre elas, está presente no óleo essencial de *Ocimum basilicum* L (FISCHER et al., 2011), *Melaleuca alternifolia* e *Melaleuca linariifolia* (SHEPHERD et al., 2017). Metil-eugenol possui a propriedade de atrair machos selvagens de moscas dos gêneros *Bactrocera* e *Dacus* e desde a década de 1950 é empregado para o monitoramento e controle de espécies, atraindo e aprisionando moscas machos (REYES-HERNÁNDEZ et al., 2019).

**Quadro 1** – Estudos de óleos essenciais de *C. zehntneri* obtidos de diferentes regiões geográficas (continua)

<b>Constituintes Majoritários</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Estudos</b>	<b>Origem</b>	<b>Referências</b>
estragol (61%)	folhas	Identificação da composição química do óleo essencial de <i>Croton</i>	Araripe, Ceará, Brasil	CRAVEIRO et al., 1978
estragol (56%) metil-eugenol (34%)	partes aéreas			
metil-eugenol (34%) metil-isoeugenol (26%)	caule			
estragol (52%) anetol (32%)	folhas	Identificação da composição química do óleo essencial das folhas coletadas em diferentes localidades	Tianguá, Ceará, Brasil / 1979	CRAVEIRO et al., 1981
eugenol (47%) geraniol (23%)			Quixadá, Ceará, Brasil / 1977	
-	partes aéreas	Efeitos depressores no sistema nervoso de ratos	Oeiras, Piauí, Brasil	BATATINHA; DE SOUZA-SPINOSA; BERNARDI, 1995
estragol (59%) anetol (27%)	folhas	Efeitos relaxantes nos músculos esqueléticos de ratos	-	ALBUQUERQUE; SORENSON; LEAL-CARDOSO, 1995
estragol (57%) anetol (28%)	partes aéreas	Efeitos no músculo liso do intestino <i>in vitro</i>	Tianguá, Ceará, Brasil	COELHO-DE-SOUZA et al., 1997

**Quadro 1** - Estudos de óleos essenciais de *C. zehntneri* obtidos de diferentes regiões geográficas (continua)

<b>Constituintes Majoritários</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Estudos</b>	<b>Origem</b>	<b>Referências</b>
estragol (57%) anetol (28%)	folhas	Efeitos específicos modulatórios na contratilidade do músculo liso isolado	-	COELHO-DE-SOUZA; CRIDDLE; LEAL- CARDOSO, 1998
metil-eugenol (24%) estragol (10%)	partes aéreas	Estudo das alterações do sistema nervoso central para avaliar a ansiedade e depressão	Oeiras, Piauí, Brasil	LAZARINI et al., 2000
anetol (85%) estragol (5%)	folhas	Avaliação da atividade antinociceptiva	Viçosa, Minas Gerais, Brasil / 1998	OLIVEIRA et al., 2001
anetol (85 a 88%)	folhas	Estudo cinético e da solubilidade dos extratos obtidos utilizando CO <sub>2</sub> pressurizado	Serra do Ibiapaba, Ceará, Brasil	SOUSA et al., 2005
anetol (31 a 47%) anisaldeído (19 a 27%)	partes aéreas	Atividade antioxidante de espécies <i>Croton</i> coletadas em dois horários diferentes	Viçosa, Ceará, Brasil / 2002	DE MORAIS et al., 2006
<i>trans</i> -anetol (94%)	folhas e caule	Atividade larvicida contra <i>Aedes aegypti</i>	Viçosa, Ceará, Brasil	DE LIMA et al., 2006

**Quadro 1** - Estudos de óleos essenciais de *C. zehntneri* obtidos de diferentes regiões geográficas (continua)

<b>Constituintes Majoritários</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Estudos</b>	<b>Origem</b>	<b>Referências</b>
estragol (46%) anetol (42%)	partes aéreas	Estudo do papel dos nervos sensoriais sensíveis à capsaicina na mediação dos efeitos cardiovasculares em ratos anestesiados	Viçosa, Ceará, Brasil / 2003	DE SIQUEIRA et al., 2006
anetol (74%) eucaliptol (4%)	folhas	Atividade larvicida contra <i>Aedes aegypti</i>	Tinguá, Ceará, Brasil / 2004	SANTOS et al., 2007
anetol (36%) <i>p</i> -anisaldeído (16%)	caule			
anetol (90%)	inflorescências			
estragol (72%) anetol (14%)	folhas	Atividade antifúngica e avaliação da toxicidade	Viçosa, Ceará, Brasil	FONTENELLE et al., 2008
estragol (77%) eucaliptol (7%)	folhas	Atividade antibacteriana e avaliação da toxicidade frente a <i>Artemia salina</i>	Salitre, Ceará, Brasil / 2006	DA COSTA et al., 2008
anetol (56%) estragol (28%)	folhas	Efeitos do óleo essencial na hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em ratos	Viçosa, Ceará, Brasil / 2004	LIMA et al., 2008
<i>trans</i> -anetol (94%)	folhas	Atividade antibacteriana e modulação antibiótica	Crato, Ceará, Brasil / 2008	RODRIGUES; COSTA; COUTINHO, 2009

**Quadro 1** - Estudos de óleos essenciais de *C. zehntneri* obtidos de diferentes regiões geográficas (continua)

<b>Constituintes Majoritários</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Estudos</b>	<b>Origem</b>	<b>Referências</b>
anetol (89%), eugenol (84%), estragol (90%)	folhas	Avaliação do efeito de inibição da colinesterase de três quimiotipos de <i>Croton zehntneri</i>	Ubajara e Croatá da Serra, Ceará, Brasil / 2008	SANTOS et al., 2010
anetol (70%) eugenol (49%) z-metil-isoeugenol (53%)	talos			
anetol (34%) z-metil-isoeugenol (81%) e-metil-isoeugenol (91%)	cascas			
estragol (77%) eucaliptol (7%)	folhas	Estudo da modulação na atividade antibiótica	Crato, Ceará, Brasil / 2008	COUTINHO et al., 2010
anetol (47%)	folhas	Atividade larvicida de esferas de alginato revestidas com goma de cajueiro dopadas com óleo essencial de <i>Croton zehntneri</i>	Fortaleza, Ceará, Brasil	DE PAULA et al., 2010
estragol (77%) eucaliptol (7%)	partes aéreas	Avaliação da citotoxicidade e a atividade antimalárica dos OEs	Salitre, Ceará, Brasil / 2007	MOTA et al., 2012

**Quadro 1** - Estudos de óleos essenciais de *C. zehntneri* obtidos de diferentes regiões geográficas (continua)

<b>Constituintes Majoritários</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Estudos</b>	<b>Origem</b>	<b>Referências</b>
<i>trans</i> -anetol (85%) estragol (4,8%)	folhas	Avaliação da atividade dos OEs nas fases inflamatória e remodeladora do processo de cicatrização de feridas	Viçosa, Ceará, Brasil / 1998	CAVALCANTI et al., 2012
estragol (46%) anetol (42%)	partes aéreas	Investigação dos efeitos cardiovasculares em ratos hipertensos	Viçosa do Ceará, Ceará, Brasil / 2003	BEZERRA DE SIQUEIRA et al., 2013
<i>trans</i> -anetol (86%) estragol (5%)	folhas	Investigação da ação gastroprotetora em ratos com lesão gástrica	Viçosa, Ceará, Brasil / 1998	COELHO-DE-SOUZA et al., 2013
<i>trans</i> -anetol (91%)	partes aéreas	Estudo da atividade inseticida contra vários estágios da vida do <i>Aedes aegypti</i>	Viçosa, Ceará, Brasil	DE LIMA et al., 2013
estragol (57%) anetol (28%)	folhas	Avaliação dos efeitos relaxantes no corpo cavernoso de ratos	-	CABRAL et al., 2014
estragol (99%)	folhas	Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial com $\beta$ -ciclodextrina	Simões, Piauí, Brasil / 2011	AGUIAR et al., 2014
estragol (72%) <i>trans</i> -anetol (23%)	cascas	Atividade antioxidante e antimicrobiana	Goiás, Bahia, Brasil / 2011	DONATI et al., 2014
estragol (93%)	folhas			

**Quadro 1** - Estudos de óleos essenciais de *C. zehntneri* obtidos de diferentes regiões geográficas

<b>Constituintes Majoritários</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Estudos</b>	<b>Origem</b>	<b>Referências</b>
anetol (86%) estragol (5%)	partes aéreas	Estudo dos efeitos na excitabilidade nervosa em nervo ciático de ratos	Viçosa do Ceará, Ceará, Brasil /1988	DA SILVA-ALVES et al., 2015
estragol (85%) espatulenol (6%)	folhas e caules	Atividade antimicrobiana (bactérias e fungos) e citotoxicidade contra linhagens de células tumorais	Simões, Piauí, Brasil / 2011	ANDRADE et al., 2015
anetol (86%) estragol (5%)	folhas	Atividade antioxidante para reverter a lesão do sistema respiratório causada pela asma	Viçosa, Ceará, Brasil	SERRA et al., 2018
<i>trans</i> -anetol (86%) estragol (5%)	folhas	Estudo da toxicidade após tratamento por via oral em ratos	Viçosa do Ceará, Ceará, Brasil	COELHO-DE-SOUZA et al., 2019

### 3.5 Gênero *Lippia*

A família Verbenaceae possui aproximadamente 2600 espécies agrupadas em 100 gêneros com distribuição pantropical. O número mais significativo de espécies é encontrado na América Latina, onde ocorrem em uma ampla gama de ecossistemas. Esta família envolve ervas, arbustos, subarbustos, lianas e algumas árvores, e são conhecidas como espécies aromáticas, para uso ornamental ou na medicina popular desde a antiguidade (COSTA et al., 2017; ZAMORA; TORRES; NUÑEZ, 2018).

Os gêneros com maior diversidade no Brasil são: *Lippia*, *Stachytarpheta*, *Glandularia*, *Lantana*, *Verbena* e *Citharexylum*. Em relação à atividade antimicrobiana contra patógenos humanos, realizada por OEs de espécies pertencentes à família Verbenaceae na América do Sul, os principais gêneros estudados são *Lippia*, *Lantana* e *Aloysia* e as principais contribuições foram dadas pelo Brasil na maioria das espécies de todos os gêneros da família (COSTA et al., 2017; ZAMORA; TORRES; NUÑEZ, 2018).

O gênero *Lippia*, pertencente à família Verbenaceae, compreende cerca de 200 espécies herbáceas de ervas, arbustos e pequenas árvores e é amplamente distribuído em toda a América Central e do Sul, bem como na África tropical e regiões da Austrália. As espécies estão distribuídas nas regiões áridas do sudoeste dos Estados Unidos da América, nas florestas tropicais decíduas da América Central e no cerrado brasileiro, que são as regiões com altos índices de endemismo. No campo, esse gênero se destaca por sua aparência chamativa no período de floração e por seu aroma forte e geralmente agradável, característico de seus óleos essenciais (COSTA et al., 2017; PASCUAL et al., 2001; SALIMENA, 2010; SIQUEIRA-LIMA et al., 2019).

Considera-se que o Brasil possui o maior número de espécies do gênero *Lippia* conhecidas e são representadas por espécies distintas por sua aparência durante a curta fase de floração e por sua fragrância geralmente forte e agradável. No Brasil, essas espécies possuem uma larga importância na medicina popular. Muitas comunidades, especialmente indígenas e rurais, usam esses vegetais em forma de chás, infusões, xaropes, banhos, gargarejo ou bochecho, inalação e tintura. A partir do conhecimento etnocultural, muitos estudos são impulsionados, fazendo com que sejam confirmadas, cientificamente, as propriedades bioativas relatadas pelos usuários da medicina popular (COSTA et al., 2017; PASCUAL et al., 2001; SIQUEIRA-LIMA et al., 2019).

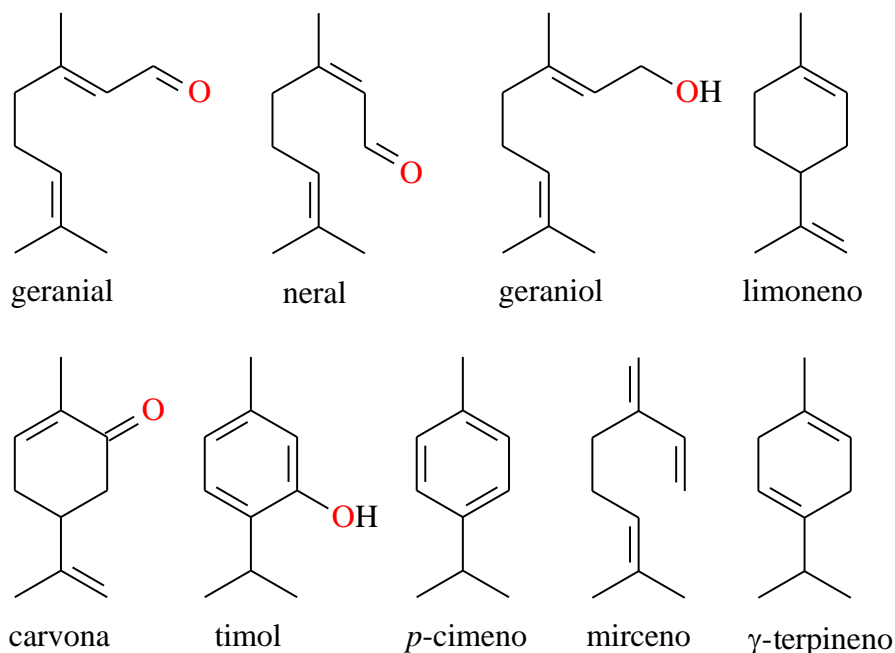


Entre os efeitos biológicos relatados para o gênero *Lippia*, suas propriedades do sistema nervoso central são destacadas por vários estudos. Como o gênero inclui muitas plantas aromáticas ricas em óleos essenciais, suas propriedades farmacológicas são comumente atribuídas a esses óleos. São formados majoritariamente por compostos terpenos que já demonstraram ter aplicabilidade clínica e fazem parte de vários fármacos (PASCUAL et al., 2001; SIQUEIRA-LIMA et al., 2019).

Durante a pesquisa sobre gênero *Lippia* foi observado que as espécies *Lippia alba*, *Lippia sidoides*, *Lippia citriodora*, *Lippia multiflora* e *Lippia origanoides* do gênero *Lippia* são as que possuem a maior quantidade de trabalhos publicados na literatura. Sendo assim, optou-se por realizar uma busca da composição química e atividades biológicas dos óleos essenciais das espécies mencionadas, para a formação da base de dados para caracterização do óleo essencial de *Lippia lasiocalycina*, espécie de estudo deste trabalho. A investigação foi realizada no Portal de Periódicos da CAPES/MEC, assim como as citações dos trabalhos encontrados no portal usando as palavras-chave: “*Lippia*”, “essential oil” e “biological activities” e os nomes das espécies do gênero *Lippia*. Os resultados estão apresentados no Quadro 2 (pág. 46-54).

A partir do Quadro 2 (pág. 46-54) é possível observar a composição majoritária dos óleos essenciais de algumas espécies do gênero *Lippia*, e estes compostos são: citral (mistura de isômeros, geranial e neral), limoneno, geraniol, carvona, timol, *p*-cimeno, mirceno,  $\gamma$ -terpineno, entre outros (Figura 4). Há uma variação no teor e composição química dos óleos essenciais de diferentes espécies no mesmo gênero e na mesma espécie no que se refere aos constituintes majoritários.

**Figura 4** - Estruturas químicas dos principais compostos químicos dos óleos essenciais em espécies de *Lippia*



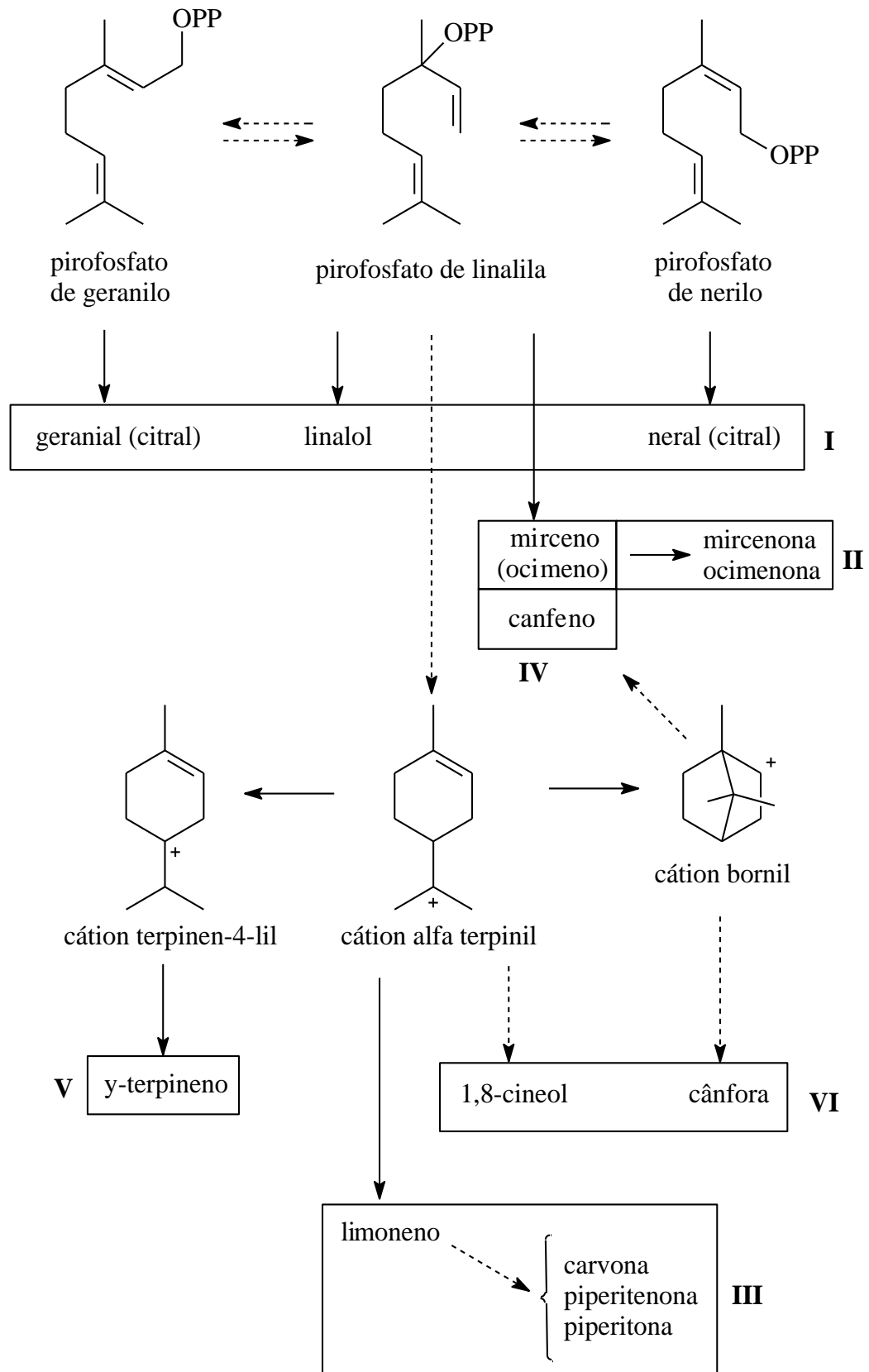
*Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown é conhecida no Brasil como “erva-cidreira” e é amplamente difundida em todo o território, sendo amplamente utilizada na medicina popular. Muitos dos benefícios relatados estão diretamente relacionados aos óleos essenciais, pois possuem propriedades antifúngicas, antimicrobianas e antioxidantes (Quadro 2, pág. 46-54). Entretanto, grandes variações são observadas em sua composição, sugerindo um grande número de quimiotipos dentro de uma mesma espécie (TELES et al., 2012; ZAMORA; TORRES; NUÑEZ, 2018). A partir da busca realizada neste trabalho foi possível observar que os principais compostos dos óleos essenciais de *L. alba* são o citral (geranial e neral), limoneno, carvona, timol, γ-terpineno, p-cimeno e entre outros.

De acordo com Hennebelle et al., (2006), a partir da composição química dos óleos essenciais de *L. alba* são considerados sete quimiotipos para a planta. Essas observações são sustentadas por uma estreita relação estrutural e a origem biossintética comum entre os compostos do mesmo grupo, de acordo com a Figura 5. O quimiotipo I inclui todas as amostras que possuem o citral (geranial e neral) e/ou linalol presentes como compostos majoritários. Tagetenona (mistura de dois isômeros, ocimenona e mircenona) é o composto majoritário do quimiotipo II. Óleos que possuem limoneno como composto majoritário com uma quantidade variável de carvona, piperitenona e piperitona são do quimiotipo III. Os outros quimiotipos são caracterizados por compostos majoritários específicos: quimiotipo IV (mirceno); quimiotipo V (γ-terpineno); quimiotipo VI (eucaliptol e cânfora); quimiotipo VII – (estragol)

(HENNEBELLE et al., 2006). Estragol é um fenilpropanóide, obtido a partir do ácido cinâmico, rota biossintética diferente da dos outros quimiotipos (I-VI), que possuem a mesma rota biossintética apresentada na Figura 5 (DEWICK, 2009).

*Lippia sidoides* Cham. é uma planta aromática nativa da região semiárida do nordeste do Brasil e apresenta muitas atividades biológicas cientificamente comprovadas, incluindo larvicida, acaricida, inseticida, antifúngica, antibacteriana, antileishmania, anti-inflamatória e antiparasitária (Quadro 2, pág. 46-54). Os óleos essenciais obtidos a partir das folhas são ricos em timol, carvacrol, *p*-cimeno e  $\gamma$ -terpineno e possuem alto potencial de aplicação em diversos setores, como farmacêutico, alimentício e cosmético. *L. sidoides* está na lista de plantas medicinais com alto potencial para gerar produtos de interesse do RENISUS (BALDIM et al., 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

**Figura 5** - Esquema das principais vias envolvidas na biossíntese dos principais compostos terpênicos presentes nos óleos essenciais de *Lippia alba*



Adaptação de HENNEBELLE et al., (2006).

*Lippia citriodora* Kunth é um arbusto medicinal e ornamental cultivado principalmente devido ao aroma de limão. A principal parte medicinal são as folhas que incluem 0,9% a 1,5% do óleo essencial, cujos componentes principais são geranial, neral e limoneno. Apresenta muitas atividades biológicas cientificamente comprovadas, incluindo larvicida, antimicrobiana, antioxidante, citoprotetora e propriedades antiproliferativas e analgésicas (Quadro 2, pág. 46-54). Possui outros sinônimos para seu nome científico, como por exemplo *Aloysia citriodora* e *Aloysia triphylla*, o que pode dificultar na busca de informações sobre a espécie (BAHRAMSOLTANI et al., 2018; GOLPARYAN; AZIZI; SOLTANI, 2018; OCAZIONEZ et al., 2010).

*Lippia multiflora* Moldenke é um arbusto perene e aromático, cresce na África Central e Ocidental e possui propriedades analgésica, antipirética, anti-inflamatória e antimicrobiana. Vários trabalhos relatam inúmeras composições químicas de seus óleos essenciais que diferem qualitativa e quantitativamente que poderiam explicar as atividades farmacológicas, entre os principais componentes estão timol, *p*-cimeno,  $\alpha$ -terpineol, eucaliptol e citral (Quadro 2, pág. 46-54) (ARTHUR et al., 2011; SORO et al., 2015).

*Lippia origanoides* H.B.K. ocorre na América Central e no norte da América do Sul (principalmente na floresta Amazônica). De acordo com os diferentes compostos majoritários presentes no óleo essencial, foram classificados em cinco tipos diferentes levando em consideração o aroma: **A** (*p*-cimeno, *E*-cariofileno,  $\alpha$ - e  $\beta$ -felandreno, limoneno,  $\alpha$ -humuleno e 1,8-cineol) com aroma cítrico; **B** (carvacrol) e **C** (timol) com o mesmo aroma “orégano”; **D** (eucaliptol) com aroma fresco de cânfora; **E** (cinamato de metila) com sabor frutado-amadeirado, lembrando canela. Muitos estudos demonstraram as diferentes atividades biológicas *in vivo* e *in vitro* do óleo essencial de *L. origanoides*, incluindo atividade antimicrobiana, larvicida, antiparasitária, relaxante e mutagênica e outras (Quadro 2, pág. 46-54) (CASTILHO et al., 2019; MENEZES et al., 2018).

**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial (continua)

<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. alba</i>	folhas	geranial (51%) neral (33%)	Caracterização química do óleo essencial e atividade antifúngica contra mofos verdes	Umuarama, Paraná, Brasil	GLAMOČLIJA et al., 2011
<i>L. alba</i>	folhas	linalol (66%) eucaliptol (8%) carvona (5%)	Potencial antifúngico e sua influência nas peptidases e queratinases dos dermatófitos (micoses cutâneas)	São Cristóvão, Sergipe, Brasil	COSTA et al., 2014
<i>L. alba</i>	folhas	citral (32%) neral (25%) limoneno (14%)	Atividade antimicrobiana e os efeitos dos ingredientes dos alimentos na atividade antimicrobiana do óleo	Fortaleza, Ceará, Brasil	MACHADO et al., 2014
<i>L. alba</i>	-	geranial (41%) neral (34%) limoneno (10%)	Avaliação dos efeitos de excitabilidade nos nervos ciáticos de ratos	Fortaleza, Ceará, Brasil	SOUSA et al., 2015
<i>L. alba</i>	folhas e inflorescências	carvona (62%) limoneno (18%)	Investigação da atividade antiparasita <i>in vitro</i> contra parasitas branquiais de tambaqui	Manaus, Amazonas, Brasil	SOARES et al., 2016
<i>L. alba</i>	folhas	nerol/geraniol (27%) citral (22%)	Composição química e avaliação da atividade citotóxica e antimicrobica do óleo essencial	Nova Odessa, São Paulo, Brasil	SANTOS et al., 2016

**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial (continua)

<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. alba</i>	folhas	carvona (53%) limoneno (27%)	Avaliação da atividade acaricida de óleos essenciais de quatro genótipos de <i>L. alba</i> contra larvas de <i>Rhipicephalus microplus</i>	Fortaleza, Ceará, Brasil	PEIXOTO et al., 2015
		carvona (64%) limoneno (26%)		Rio Real, Bahia, Brasil	
		geranial (47%) neral (33%)		Brasília, Distrito Federal, Brasil	
		geranial (44%) neral (31%)		Brasília, Distrito Federal, Brasil	
<i>L. alba</i>	folhas	carvona (63%) limoneno (27%)	Atividade repelente contra carrapatos	Aracaju, Sergipe, Brasil	LIMA et al., 2016
		carvona (53%) limoneno (27%)			
<i>L. alba</i>	folhas	geranial (25%) neral (16%) óxido de cariofileno (16%)	Determinação do tempo de indução anestésica e resposta fisiológica ao estresse durante exames biométricos	Manaus, Amazonas, Brasil	BATISTA et al., 2018

**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial (continua)

<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. alba</i>	-	geranial (41%) neral (34%) limoneno (10%)	Investigação do efeito vasorrelaxante no músculo liso de aortas isoladas de ratos	Fortaleza, Ceará, Brasil	DA SILVA et al., 2018
<i>L. alba</i>	-	geranial (36%) neral (26%) limoneno (16%)	Avaliação da atividade tocolítica em úteros isolados de ratos	Fortaleza, Ceará, Brasil	PEREIRA-DE-MORAIS et al., 2019
<i>L. sidoides</i>	folhas e inflorescências	timol carvacrol	Atividade larvicida contra <i>Aedes aegypti</i>	Fortaleza, Ceará, Brasil	CARVALHO et al., 2003
<i>L. sidoides</i>	partes aéreas	timol (69%) <i>p</i> -cimeno (10%)	Composição química e atividade acaricida contra ácaro rajado ( <i>Tetranychus urticae</i> Koch)	Mossoró, Rio Grande do Norte	CAVALCANTI et al., 2010
		timol (68%) <i>p</i> -cimeno (10%)		Limoeiro do Norte, Ceará	
		timol (70%) <i>p</i> -cimeno (8%)		Poço redondo, Sergipe	
		carvacrol (46%) $\gamma$ -terpineno (15%)			



**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial (continua)

<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. sidoides</i>	partes aéreas	timol (78%) <i>p</i> -cimeno (6%)	Caracterização química, avaliação da atividade biológica contra <i>Leishmania amazonenses</i> e citotoxicidade contra células mamíferas	Teresina, Piauí, Brasil	DE MEDEIROS et al., 2011
<i>L. sidoides</i>	folhas	timol (39%) <i>p</i> -cimeno (34%) carvacrol (44%) <i>p</i> -cimeno (18%) $\gamma$ -terpineno (17%)	Avaliação da atividade leishmanicida de óleos essenciais com composições diferentes	Poço redondo, Sergipe, Brasil	FARIAS-JUNIOR et al., 2012
<i>L. sidoides</i>	folhas	timol (85%) <i>p</i> -cimeno (5%)	Atividade antibacteriana e antibiótica modulada	Crato, Ceará, Brasil	VERAS et al., 2012
<i>L. sidoides</i>	folhas	timol (85%) <i>p</i> -cimeno (5%)	Avaliação da atividade anti-inflamatória e elucidação do possível mecanismo de ação	Crato, Ceará, Brasil	VERAS et al., 2013
<i>L. sidoides</i>	-	timol (70%) <i>o</i> -cimeno (15%)	Investigação da atividade acaricida contra larvas e ninfas de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> e <i>Amblyomma cajennense</i>	Horizonte, Ceará, Brasil	GOMES et al., 2014

**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial (continua)

<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. sidoides</i>	folhas e inflorescências	timol (65%) <i>p</i> -cimeno (12%)	Investigação da atividade antiparasitária em tabaquis e alterações histopatológicas e fisiológicas	Manaus, Amazonas, Brasil	SOARES et al., 2017a
<i>L. sidoides</i>	folhas e inflorescências	timol (85%) <i>p</i> -cimeno (5%)	Composição química do óleo essencial e determinação da atividade antibiótica de aminoglicosídeos e $\beta$ -lactâmicos	Crato, Ceará, Brasil	VERAS et al., 2017
<i>L. citriodora</i>	partes aéreas	geranial (19%) neral (16%) limoneno (11%)	Avaliação do efeito inibitório e citotoxicidade sobre a replicação de sorotipos de vírus da dengue <i>in vitro</i>	Regiões de Cundinamarca e Antioquia, Colômbia	OCAZIONEZ et al., 2010
<i>L. citriodora</i>	partes aéreas	geranial (33%) neral (26%) limoneno (7%)	Investigação das mudanças na composição química do OE durante estádios fenológicos da planta	Nasr, Jalal Al Ahmad, Tehran, Iran	SHAHHOSEINI et al., 2013
<i>L. citriodora</i>	folhas	limoneno (28%) neral (14%) geranial (14%)	Avaliação do mecanismo de inibição da corrosão de alumínio do OE	Settat, Marrocos	BENSABAH et al., 2015

**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial (continua)

<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. citriodora</i>	folhas	limoneno (12-22%) eucaliptol (10-26%) neral (8-14%) geranial (13-22%) espatulenol (4-10%)	Investigação dos efeitos dos métodos de embalagem e duração de armazenamento na quantidade e composição do OE	Nasr, Jalal Al Ahmad, Tehran, Iran	EBADI et al., 2017
<i>L. citriodora</i>	folhas e caules	<i>trans</i> -citral (26%) <i>cis</i> -citral (17%) nerol (8%)	Avaliação das atividades antimicrobiana, antioxidante, citoprotetora e propriedades antiproliferativas	Afidnes, Atenas, Grécia	FITSIOU et al., 2018
<i>L. citriodora</i>	partes aéreas	limoneno (18%) neral (16%) geranial (13%)	Investigação da atividade antioxidante e estabilidade oxidativa	Sari, Iraque	FARAHMANDFAR et al., 2018
<i>L. citriodora</i>	partes aéreas	geranial (20%) neral (14%) mirceno (8%)	Avaliação dos efeitos analgésicos do óleo essencial de <i>L. citriodora</i> e <i>Cirus limon</i>	Arbil, Iraque	KASKOOS, 2019

**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial (continua)

<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. citriodora</i>	folhas	limoneno (25%) espatulenol (15%) $\alpha$ -curcumeno (8%)	Avaliação dos efeitos em várias concentrações de OEs durante o armazenamento de framboesas, observando os teores fitoquímicos, atividades enzimáticas e aumento da vida útil	-	ISHKEH et al., 2019
<i>L. multiflora</i>	folhas	<i>p</i> -cimeno (41%) timol (19%) acetato de timol (14%)	Avaliação dos efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório do OE em ratos e camundongos	Kindamba, Pool, Congo	ABENA et al., 2003
<i>L. multiflora</i>	folhas	timol (30%) <i>p</i> -cimeno (26%) acetato de timol (12%)	Estudo da composição química e atividade antibacteriana	Ouagadougou, Burkina Faso	BASSOLE et al., 2003
<i>L. multiflora</i>	partes aéreas	eucaliptol (60%) sabineno (17%) $\alpha$ -terpineol (14%)	Estudo da composição química do OE e atividade bactericida	Fasola, Oyo, Nigéria	OWOLABI et al., 2009
<i>L. multiflora</i>	folhas	<i>p</i> -cimeno (21%) timol (14%) $\beta$ -cariofileno (13%)	Identificação da composição química dos OEs de <i>L. multiflora</i> , <i>Mentha piperita</i> e <i>Ocimum basilicum</i> e atividade antimicrobiana dos OEs e seus componentes majoritários	Ouagadougou, Burkina Faso	BASSOLÉ et al., 2010

**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial (continua)

<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. multiflora</i>	folhas	geranial (29%) neral (22%)	Determinação e comparação da composição química do OE coletadas nas regiões de Ivory Coast, savana e floresta	Abidjan	SORO et al., 2015
		geraniol (26%) geranial (24%)		Toumodi	
		timol (50%) acetato de timol (11%)		Bondoukou	
<i>L. origanoides</i>	partes aéreas	carvacrol (39%) timol (18%) <i>p</i> -cimeno (10%)	Estudo da composição química e atividade antimicrobiana	Oriximiná, Pará, Brasil	OLIVEIRA et al., 2007
<i>L. origanoides</i>	folhas	timol (64%) <i>m</i> -cimeno (9%) $\gamma$ -terpineno (7%)	Avaliação da composição química e os efeitos no crescimento de bactérias e leveduras	Chiguará, Mérida, Venezuela	CHATAING et al., 2012
<i>L. origanoides</i>	partes aéreas	carvacrol (29%) <i>o</i> -cimeno (26%) metil-timol (11%)	Avaliação da composição química, atividade antimicrobiana e toxicidade do OE	Montes Claros, Minas Gerais, Brasil	ANDRADE et al., 2014

**Quadro 2** - Constituintes majoritários de óleos essenciais de diferentes espécies de *Lippia*, localidades de cultivo e partes das plantas utilizadas para extração do óleo essencial

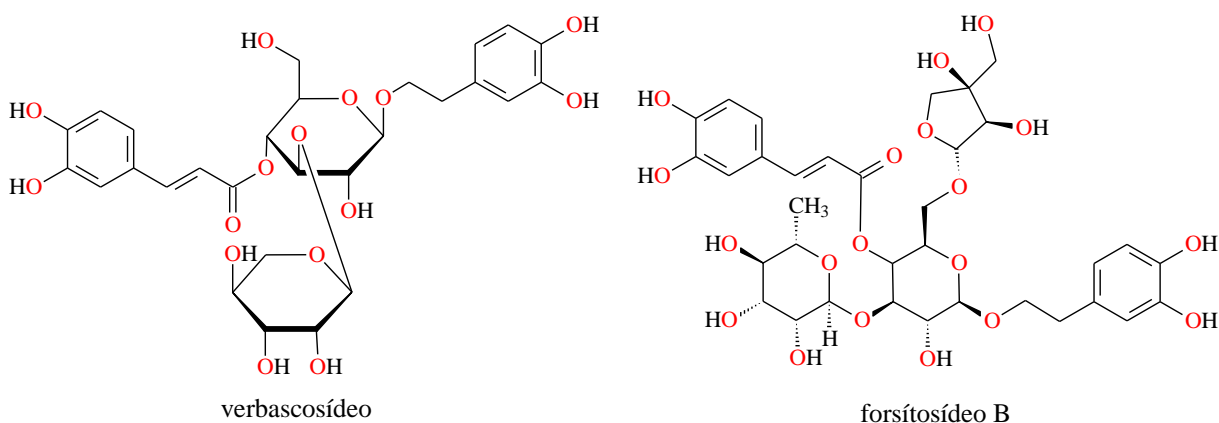
<b>Espécies</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Constituintes majoritários</b>	<b>Estudos</b>	<b>Localidade</b>	<b>Referências</b>
<i>L. origanoides</i>	partes aéreas	carvacrol (37%) timol (22%) $\gamma$ -terpineno (11%)	Efeitos do OE na resistência a aminoglicosídeos em <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina (SARM)	Teresina, Piauí, Brasil	BARRETO et al., 2014
<i>L. origanoides</i>	folhas	carvacrol (50%) <i>p</i> -cimeno (13%) timol (10%)	Investigação da atividade antiparasitária <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> contra monogenoidea e efeitos fisiológicos e histológicos em <i>Colossoma macropomum</i>	Manaus, Amazônia Brasil	SOARES et al., 2017b
<i>L. origanoides</i>	folhas	carvacrol (26%) <i>o</i> -cimeno (11%) $\gamma$ -terpineno (11%)	Determinação da composição química, atividade antimicrobiana e mutagênica e potencial tóxico	Jardinópolis, São Paulo, Brasil	HERNANDES et al., 2017
<i>L. origanoides</i>	folhas	carvacrol (48%) <i>p</i> -cimeno (9%) timol (8%)	Avaliação da bioatividade contra três pragas em países tropicais: ácaros ( <i>Tetranychus urticae</i> ), pulgas ( <i>Cerataphis lataniae</i> ) e larvas ( <i>Aedes aegypti</i> )	Manaus, Amazônia Brasil	MAR et al., 2018

### 3.6 *Lippia lasiocalycina* Cham.

A espécie *Lippia lasiocalycina* teve seu primeiro registro encontrado no herbário de Berlim na Alemanha sendo ela homólogo da *Lippia subracemosa* representado pela coleção de Sellow S. N. que foi destruída durante a segunda guerra mundial. Essa espécie possui registros no Brasil, Paraguai e Colômbia. No Brasil é uma espécie nativa, porém não endêmica, é encontrada nos estados da Bahia, Mato grosso, Minas Gerais, São Paulo e Paraná (SALIMENA; MÚLGURA, 2015).

FUNARI et al., (2012a, 2012b) descreveram o primeiro relato sobre composição química do extrato etanólico das folhas de *L. lasiocalycina* coletadas em Pratânia, São Paulo em 2008 e identificaram fenilpropanoides glicosilados, Forsitosídeo B e Verbascosídeo (Figura 6), mas não identificaram flavonoides neste extrato etanólico de *L. lasiocalycina* (FUNARI et al., 2012a, 2012b).

**Figura 6** - Estruturas químicas dos compostos identificados no extrato de *L. lasiocalycina*

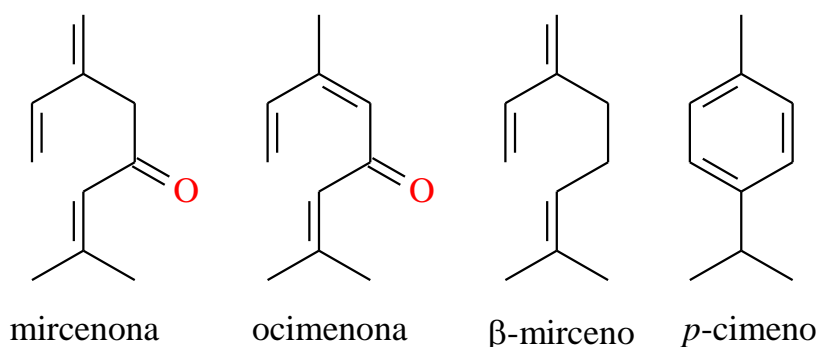


Na espécie *L. lasiocalycina*, a floração inicia-se em braquiblastos bráceos, em ramos de um período anterior, que posteriormente podem proliferar, causando macroblastos folhosos, também férteis. Esse comportamento, que é particular para a espécie, corrobora a posição isolada dessa espécie dentro do gênero. Ela é a única representante da seção *Pseudoaloyxia*, nomeada como *Lippia phrysocalyx*, agora considerada sinônimo de *L. lasiocalycina* (ROMERO; MARTÍNEZ; SUYAMA, 1998).

OLIVEIRA (2014) realizou caracterizações morfológicas quantitativas e qualitativas e caracterizações agrônomicas de *Lippia bromleyana*, *Lippia lasiocalycina*, *Lippia insignis* e *Lippia thymoides*, espécies endêmicas do semiárido baiano. Também foi avaliada a produção, teor, composição química e atividades antioxidante e antifúngica dos óleos essenciais. Em relação a espécie *L. lasiocalycina* foi observado que a análise química do óleo essencial

apresentou como compostos majoritários na primeira colheita: *E*-ocimenona (29,9%), mircenona (15,6%) e mirceno (12,8%) e na segunda colheita: mircenona (31,4%),  $\beta$ -mirceno (17,6%) e *p*-cimeno (14,4%) (Figura 7) (OLIVEIRA, 2014).

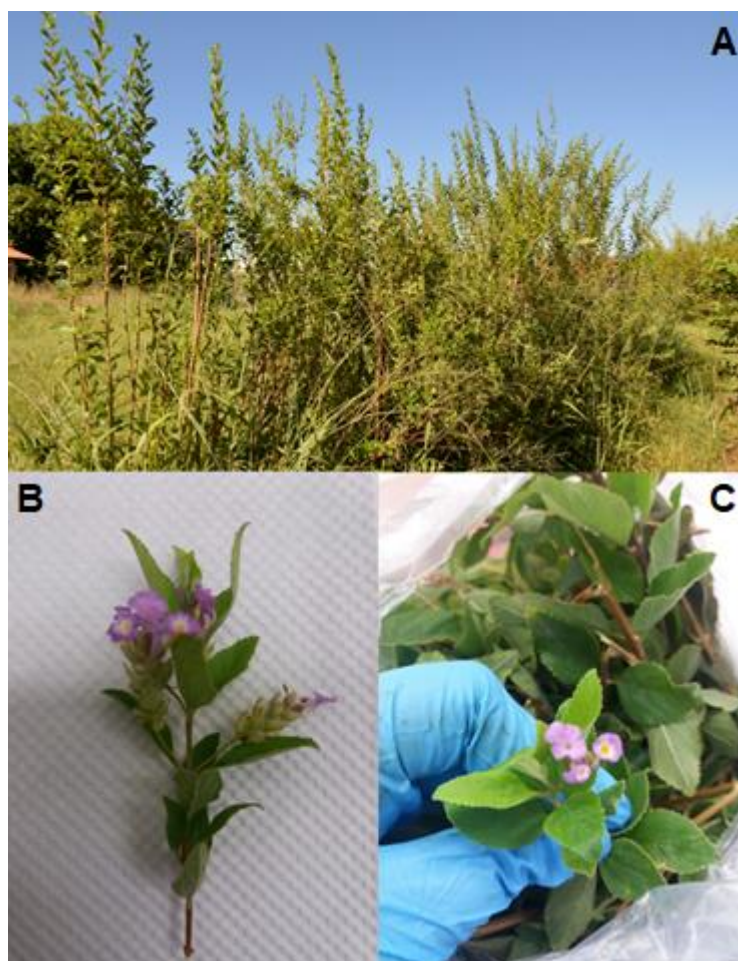
**Figura 7** - Estruturas química dos compostos majoritários identificados no óleo essencial de *Lippia lasiocalycina* cultivada na cidade de Feira de Santana-BA



As características morfológicas da *L. lasiocalycina* são: hábito de crescimento – arbusto; tipo de ramificação – ramos eretos; formato do limbo – ovado; formato da base do limbo – truncada; formato do ápice do limbo – atenuado; margem do limbo – crenada; venação – craspedródoma; filotaxia – oposta; consistência – membranaceae; pilosidade do pecíolo – piloso; cor das brácteas – verde claro; formato das brácteas – lanceolada; tipo de inflorescência – racemosa; posição das inflorescências – axilar; cor das pétalas – lilás; tipo de perianto – labiada; tricomas na face abaxial – pubescente; tricomas face adaxial – pilosa (OLIVEIRA, 2014; OLIVEIRA et al., 2017). Algumas dessas características podem ser observadas na Figura 8.



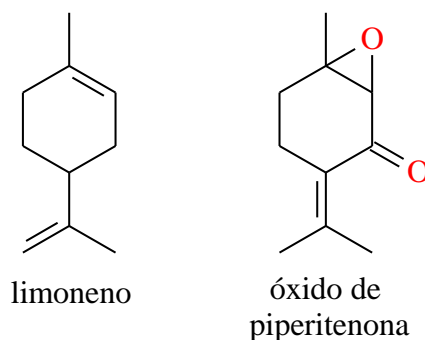
**Figura 8** - *Lippia lasiocalycina*: arbusto (A) e inflorescências (B e C)



Bispo (2015) avaliou o efeito do tipo de estaca e concentrações de auxina na propagação vegetativa das espécies *Lippia insignis*, *Lippia lasiocalycina* e *Lippia thymoides*, cultivadas em Feira de Santana, Bahia, Brasil, bem como de diferentes tipos de adubação e épocas de colheita na produção, teor e composição química do óleo essencial. A análise do óleo essencial de *L. lasiocalycina* apresentou como compostos majoritários *E*-ocimenona (22,82 – 29,43%) e  $\beta$ -mirceno (27,36 – 31,36%), resultados semelhantes foram obtidos por Oliveira (2014).

ALMEIDA et al., (2018) realizaram o estudo da composição química do óleo essencial de *L. lasiocalycina* e avaliaram a atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* e *S. aureus* multirresistente. O material vegetal foi obtido na cidade de São João do Piauí-PI e a análise química do óleo essencial apresentou como constituintes majoritários óxido de piperitenona (57,5%) e limoneno (20,7%) (Figura 9). O óleo essencial foi inativo contra as bactérias e apresentou atividade fungicida contra *Candida albicans* (ALMEIDA et al., 2018).

**Figura 9** - Estrutura química dos compostos identificados no óleo essencial de *L. lasiocalycina* cultivada na cidade de São João do Piauí-PI



Nascimento et al., (2017) relataram a composição química do óleo essencial de *Lippia pedunculosa* em que se assemelha com a composição química do óleo essencial de *L. lasiocalycina* coletada na cidade de São João do Piauí. Óxido de piperitenona é majoritário em ambos os óleos essenciais, mas não é comum sua presença em óleos essenciais no gênero *Lippia*, mas sim no gênero *Mentha* (NASCIMENTO et al., 2017).

### 3.7 Complexo de Inclusão

Para ampliar a aplicação industrial dos OEs é necessário melhorar as suas características físico-químicas como solubilidade aquosa e instabilidade térmica e oxidativa, que podem levar à degradação e perda de seus compostos bioativos por volatilização. A formação de complexo de inclusão (CI) com ciclodextrinas (CDs) é uma maneira de controlar a degradação e volatilização, e apresenta a vantagem de aumentar a bioeficiência devido à capacidade de potencializar a absorção através de membranas e barreiras biológicas. Devido a estas características, as ciclodextrinas são de grande interesse em química farmacêutica, agricultura, cosméticos, alimentos, administração de medicamentos e indústrias (BARMAN; BARMAN; ROY, 2018; DE MATOS; LUCCA; KOESTER, 2019; ROCHA et al., 2018).

Substâncias isoladas com baixa solubilidade aquosa geralmente apresentam atividade biológica *in vivo* menor que aquelas com maior solubilidade, assim como baixa disponibilidade e liberação incompleta das moléculas ativas. Assim, compostos pouco solúveis em água apresentam, em geral, baixa absorção, dificultando a biodisponibilidade, muitas vezes, tornando-se limitante na sua aplicação. Entre as técnicas utilizadas para aumentar a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade oral, destaca-se o uso de complexos de inclusão com CDs. Muitas vantagens da complexação com ciclodextrinas foram relatadas na literatura, incluindo o aumento da solubilidade e biodisponibilidade, estabilidade melhorada, mascarando sabor e odor, reduzindo a volatilidade e aumentando a estabilidade térmica além de possibilitar o preparo de um sistema de liberação controlada (BARMAN; BARMAN; ROY, 2018; CAVALCANTE et al., 2019; HADIAN et al., 2018).

Durante a produção de alimentos contendo compostos voláteis e aromáticos, a evaporação e a exposição ao oxigênio frequentemente alteram as características organolépticas deles. Assim, a complexação de aditivos alimentares voláteis ou instáveis usando CDs mostrou prolongar a vida útil do produto, melhorando a estabilidade desses aditivos os quais tornam-se mais resistentes as etapas de processamento dos alimentos, apresentando potencial para reter materiais aromáticos em sistemas alimentícios de múltiplos componentes (HADIAN et al., 2018). Além disso, complexos de inclusão podem aumentar a estabilidade e proteger compostos complexados de condições externas, como calor, pH ou luz e estender a duração de seus efeitos, e são comumente utilizados para a discriminação quiral de compostos (BARMAN; BARMAN; ROY, 2018; CEBORSKA, 2018).

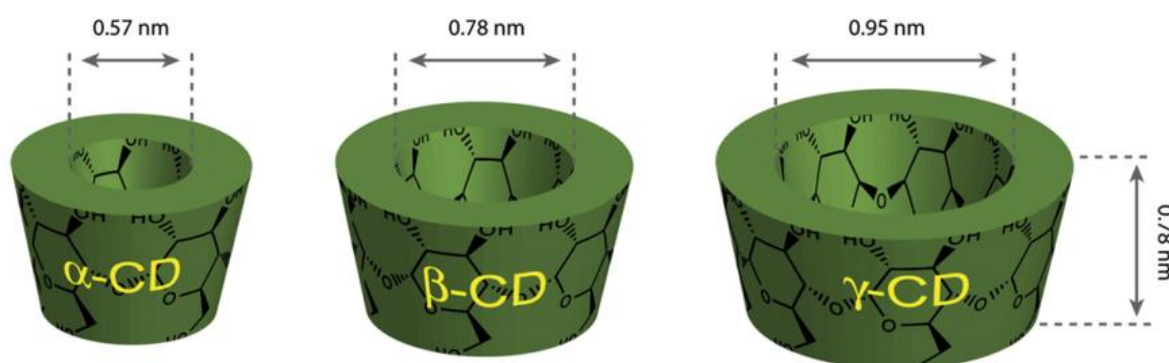
As CDs também são conhecidas como cicloamidos, ciclomaltoses e *Schardinger* dextrinas e são obtidas a partir da degradação enzimática do amido (polímero constituído por

unidades de glicose) a partir da reação transglicosilação intramolecular pela ação da enzima ciclodextrina-glicosil-transferase (CGTase), produzidas por alguns microrganismos. A preparação das CDs está amplamente descrita em múltiplos trabalhos de investigação e em diversas patentes (CAVALCANTE et al., 2019; DEL VALLE, 2004).

As enzimas CGTases promovem a hidrólise de determinadas ligações glicosídicas do amido, originando misturas de ciclodextrinas e ciclização de fragmentos oligossacarídeos. Entre os microrganismos que produzem estas enzimas pode-se citar *Bacillus macerans*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus megatterium*, *Bacillus circulans*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus alcalofílico*, *Micrococcus varians*, *Micrococcus luteus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Bacillus subtilis*. Sendo que as quantidades relativas de cada tipo de CD dependem do tipo de microrganismo que produz a enzima e das condições de reação (VEIGA, PERCORELLI, RIBEIRO, 2006).

As CDs são oligossacarídeos cíclicos, contendo unidades D-glicopiranosídicas (glicose) que são unidas por ligações  $\alpha$ -1,4 glicosídicas, sendo as mais conhecidas a  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD, cada uma com 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente (Figura 10). Todas são moléculas cristalinas, não higroscópicas e de produção industrial. As CDs contendo um número inferior a 6 unidades de glicose não existem por razões estequiométricas. Por outro lado, já foram reportados CDs compostas por mais de 8 unidades de glicose, contudo estas são produzidas com um rendimento extremamente baixo e suas propriedades complexantes são fracas (BARMAN; BARMAN; ROY, 2018; CEBORSKA, 2018; VEIGA, PERCORELLI, RIBEIRO, 2006).

**Figura 10** - Dimensões das Ciclodextrinas  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD



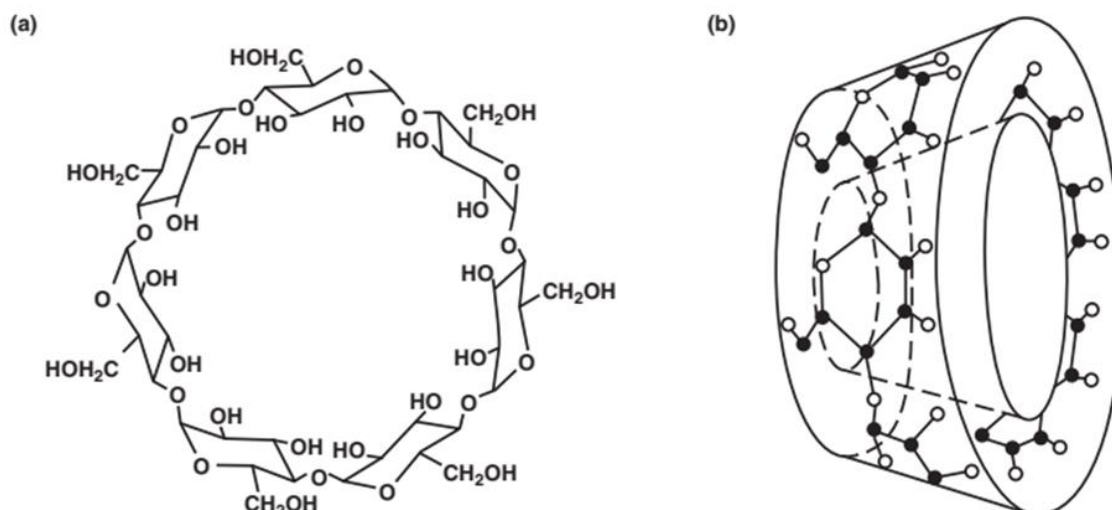
Adaptação de CIOBANU; LANDY; FOURMENTIN, (2013)

Devido à falta de rotação livre sobre as ligações  $\alpha$ -1,4 glicosídicas e da conformação da cadeira apresentadas pelas unidades de glicose, as ciclodextrinas não são moléculas perfeitamente cilíndricas, mas toroidais ou cônicas (tronco cônico), com uma cavidade

hidrofóbica e uma superfície externa hidrofílica, o que permite que as CDs formem complexos de inclusão (CI) com moléculas hóspedes de tamanhos diferentes e de baixa polaridade. O caráter hidrofílico da superfície externa é devido à presença de hidroxilas primárias e secundárias voltadas para a superfície externa. O caráter hidrofóbico da cavidade interna das CDs é formado pelos átomos de oxigênio que estão envolvidos em ligações glicosídicas entre as unidades de glicose (BARMAN; BARMAN; ROY, 2018; ROCHA et al., 2018).

Com base nessa estrutura, os grupos hidroxila primários estão localizados no lado estreito da forma do cone, enquanto os grupos hidroxila secundários estão localizados na borda mais larga (Figura 11). A cavidade hidrofóbica da ciclodextrina é capaz de aprisionar compostos com baixa polaridade, formando CI estáveis através de interações, tais como ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals. Como resultado, as CDs podem complexar com compostos hidrofóbicos e anfífilicos que apresentem dimensões compatíveis, alterando as propriedades físico-químicas desses compostos, tais como, solubilidade aquosa, estabilidade e biodisponibilidade (BARMAN; BARMAN; ROY, 2018; CAVALCANTE et al., 2019; ROCHA et al., 2018).

**Figura 11** - Representação da estrutura química (a) e o modelo toroidal (b) da  $\beta$ -CD



Adaptação de JAMBHEKAR; BREEN, (2016)

Entre as CD naturais, a  $\beta$ -CD (Figura 11) é a mais utilizada, pois sua cavidade é adequada para hóspedes com massa molecular entre 100 e 400 g mol<sup>-1</sup>, faixa de massa molecular da maioria das moléculas de interesse atualmente. Além disso, o custo de aquisição da  $\beta$ -CD é menor que o das demais CDs e sua maior disponibilidade comercial levam ao seu uso frequente. HADIAN et al., (2018) relataram o uso da  $\beta$ -CD para inclusão de geraniol, devido as características da  $\beta$ -CD como baixa biotoxicidade e alta biocompatibilidade,

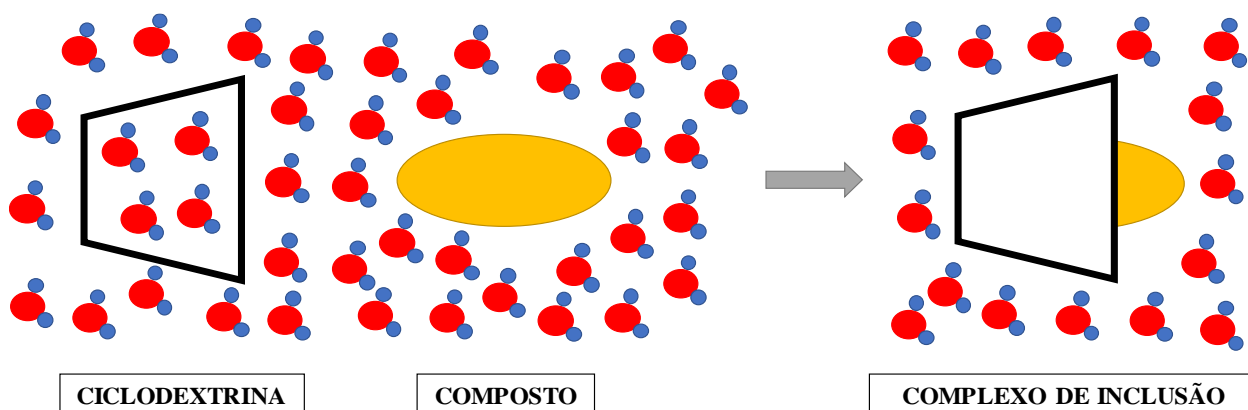
solubilidade e biodisponibilidade na formulação de fármacos. Atualmente, é a ciclodextrina mais comum em formulações farmacêuticas e, portanto, provavelmente a mais bem estudada em humanos (CAVALCANTE et al., 2019; DEL VALLE, 2004; HADIAN et al., 2018).

As ligações de hidrogênio intramoleculares estabelecidas entre os grupos C<sub>2</sub>-OH de uma unidade de glicose com os grupos C<sub>3</sub>-OH de uma unidade de glicose adjacente estabilizam o anel maior originando uma estrutura rígida, que por sua vez, é a causa da reduzida solubilidade aquosa da β-CD, portanto, é a CD mais provável que precipite em forma de cristais e, é a mais comumente usada por causa da sua alta eficiência de complexação, cavidade com dimensões adequadas e o baixo custo (DE SOUZA; MORGON, 2016; LI et al., 2015; VEIGA, PERCORELLI, RIBEIRO, 2006; ZHU et al., 2007).

As CDs são também conhecidas como moléculas hospedeiras típicas e as moléculas complexadas designadas como moléculas hóspedes. Desta associação resultam complexos hospede-hospedeiro, também designado de complexo de inclusão (CI). Os complexos de inclusão são, portanto, estruturas compostas por duas ou mais moléculas, nas quais uma das moléculas, hospedeira, inclui totalmente ou parcialmente, sem formar ou quebrar ligações covalentes com a molécula hóspede, além disso, moléculas hóspedes podem se dissociar da CD estabelecendo um equilíbrio dinâmico entre as moléculas livres e dissociadas (DEL VALLE, 2004; VEIGA, PERCORELLI, RIBEIRO, 2006).

A complexação é um ajuste dimensional entre a cavidade hospedeira e a molécula hóspede. Em solução aquosa, a principal força motriz para a formação do CI são as forças de repulsão entre a cavidade interna da molécula hospedeira e a solução aquosa e, a molécula hóspede tende a alojar-se de forma energeticamente favorável no interior da cavidade das CDs. Além disso, a molécula hóspede deve apresentar polaridade, tamanho e forma compatível para obter uma interação apolar-apolar e diminuir a tensão do anel da CD, resultando em um estado de energia mais estável e mais baixo, de acordo com a Figura 12 (CAVALCANTE et al., 2019; DEL VALLE, 2004; VEIGA, PERCORELLI, RIBEIRO, 2006).

**Figura 12** - Representação da formação do complexo de inclusão (hóspede/hospedeiro) em solução aquosa



Este processo é energeticamente favorável e contribui para o aumento da estabilidade do complexo, uma vez que promove a alteração favorável da entalpia, um aumento de entropia e redução da energia total do sistema. Outras forças, que também contribuem para a formação e estabilização dos complexos, são as interações de Van der Waals (ligações dipolo-dipolo e forças de dispersão de London), ligações de hidrogênio (entre a molécula hóspede e os grupos hidroxilos das CDs), interações hidrofóbicas e efeitos estéricos (DEL VALLE, 2004; VEIGA, PERCORELLI, RIBEIRO, 2006).

A condição mínima requerida para a formação de complexos de inclusão é a compatibilidade geométrica entre as moléculas hóspede e hospedeira, ou seja, a molécula hóspede tem de penetrar e ajustar-se total ou parcialmente na cavidade hidrofóbica da CD. Não somente fatores estereoquímicos relacionados com a forma e o tamanho das moléculas hospedes, como também a polaridade dessas moléculas, condicionam a inclusão na cavidade das CDs (VEIGA, PERCORELLI, RIBEIRO, 2006).

A escolha do método de preparação do complexo de inclusão pode afetar as propriedades físico-químicas e o desempenho fisiológicos dos sistemas de liberação de medicamentos baseados em CDs (ADEOYE et al., 2018). Muitos métodos são descritos na literatura para a preparação dos complexos de inclusão sólidos (composto/CD) e a escolha de um método particular depende das propriedades da molécula hóspede, como sua disponibilidade e custo. Alguns exemplos são a co-evaporação, co-precipitação, *spray drying*, liofilização, Maxalagem, moagem, tecnologia de fluídos supercríticos (ABARCA et al., 2015; DA CUNHA FILHO; SÁ-BARRETO, 2007; HADIAN et al., 2018; JANTARAT et al., 2014).

Muitos desses processos requerem um suporte de energia muito alto, solventes orgânicos ou ambos (RUDRANGI et al., 2015).

Em muitos casos, as técnicas de preparação de sistemas nanoestruturados orgânicos contêm uma ou mais etapas, como aquecimento, evaporação de solvente e homogeneização a alta pressão, nas quais as moléculas hóspedes são submetidas a condições que podem causar degradação e perda de conteúdo ativo por volatilização (DE MATOS; LUCCA; KOESTER, 2019).

Neste contexto, as CDs são as moléculas mais empregadas para o encapsulamento, proteção contra a oxidação ou outros processos. Além de ser uma alternativa fácil, segura e de baixo custo capaz de melhorar a biodisponibilidade e estabilidade, ou seja, liberação controlada de compostos ativos (WENZ, 2012; ZHANG; MA, 2013). Portanto, o desenvolvimento de alternativas com o intuito de melhorar as propriedades físico-químicas dos compostos presentes nos óleos essenciais pode ser considerado um campo importante para produção de novos produtos.



#### 4. REFERÊNCIAS

ABARCA, R. L.; RODRÍGUEZ, F. J.; GUARDA, A.; GALOTTO, M. J.; BRUNA, J. E. Characterization of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component. **Food Chemistry**, v. 196, p. 968–975, 2015.

ABENA, A. A.; DIATEWA, M.; GAKOSSO, G.; GBEASSOR, M.; HONDI-ASSAH, T.; OUAMBA, J. M. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects of essential oil of *Lippia multiflora*. **Fitoterapia**, v. 74, n. 3, p. 231–236, 2003.

ADEOYE, O.; COSTA, C.; CASIMIRO, T.; AGUIAR-RICARDO, A.; CABRAL-MARQUES, H. Preparation of ibuprofen / hydroxypropyl-  $\gamma$ -cyclodextrin inclusion complexes using supercritical CO<sub>2</sub> -assisted spray drying. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 133, n. 09, p. 479–485, 2018.

AGUIAR, U. N.; DE LIMAA, S. G.; ROCHAA, M. S.; DE FREITAS, R. M.; OLIVEIRAA, T. M.; SILVAB, R. M.; MOURA, L. C. B.; DE ALMEIDA, B, L. T. G. Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de *Croton zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 50–55, 2014.

ALBUQUERQUE, A. A. C.; SORENSON, A. L.; LEAL-CARDOSO, J. Effects of essential oil of *Croton zehntneri*, and of anethole and estragole on skeletal muscles. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 49, n. 1, p. 41–49, 1995.

ALMEIDA, M. Z. DE. Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea. **Plantas medicinais**. p. 34–66, 2011.

ALMEIDA, W. S.; DE LIMA, S. G.; BARRETO, H. M.; ANDRADE, L. M. DE S.; FONSECA, L.; ATHAYDE SOBRINHO, C.; SANTOS, A. R. B.; MURATORI, M. C. S. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Lippia lasiocalycina* Cham. (Verbenaceae). **Industrial Crops and Products**, v. 125, p. 236–240, 2018.

ALVES, C. S. C.; OLIVEIRA, A. P.; OLIVEIRA-JUNIOR, R. G.; SANTOS, R. F.; SANTOS, A. D. C.; TAVARES; G. F.; ALMEIDA, J. R. G. S. Caracterização físico-química de complexos de inclusão contendo os monoterpenos cânfora e 1,8-cineol, constituintes majoritários dos óleos essenciais de *Croton conduplicatus* em  $\beta$ -Ciclodextrina. **Revista Virtual de Química**, v. 11, n. 2, p. 401–410, 2019.

ANDRADE, T. C. B.; LIMA, S. G. D.; FREITAS, R. M.; ROCHA, M. S.; ISLAM, T.; SILVA, T. G. D.; MILITÃO, G. C. G.. Isolation, characterization and evaluation of antimicrobial and cytotoxic activity of estragole, obtained from the essential oil of *Croton zehntneri* (Euphorbiaceae). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 87, n. 1, p. 173–182, 2015.

ANDRADE, V. A.; ALMEIDA, A. C.; SOUZA, D. S.; COLEN, K. G. F.; MACÊDO, A. A.; MARTINS, E. R.; FONSECA, F. S. A.; SANTOS, R. L. Antimicrobial activity and acute and chronic toxicity of the essential oil of *Lippia organoides*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 12, p. 1153–1161, 2014.

ANGIONI, A.; BARRA, A.; CORONEO, V.; DESSI, S.; CABRAS, P. Chemical composition, seasonal variability, and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* essential oils from stem/leaves and flowers. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 12, p. 4364–4370, 2006.

ARTHUR, H.; JOUBERT, E.; DE BEER, D.; MALHERBE, C. J.; WITTHUHN, R. C. Phenylethanoid glycosides as major antioxidants in *Lippia multiflora* herbal infusion and their stability during steam pasteurisation of plant material. **Food Chemistry**, v. 127, n. 2, p. 581–588, 2011.

BAGAMBOULA, C. F.; UYTTENDAELE, M.; DEBEVERE, J. Inhibitory effect of thyme and basil essential oils, carvacrol, thymol, estragol, linalool and *p*-cymene towards *Shigella sonnei* and *S. flexneri*. **Food Microbiology**, v. 21, n. 1, p. 33–42, 2004.

BAHRAMSOLTANI, R.; ROSTAMIASRABADI, P.; SHAHPIRI, Z.; MARQUES, A. M.; RAHIMI, R.; FARZAEI, M. H. *Aloysia citrodora* Paláu (Lemon verbena): A review of phytochemistry and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 222, n. 11, p. 34–51, 2018.

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446–475, 2008.

BALDIM, I.; TONANI, L.; VON ZESKA KRESS, M. R.; PEREIRA OLIVEIRA, W. *Lippia sidoides* essential oil encapsulated in lipid nanosystem as an anti-*Candida* agent. **Industrial Crops and Products**, v. 127, n. August 2018, p. 73–81, 2019.

BARMAN, S.; BARMAN, B. K.; ROY, M. N. Preparation, characterization and binding behaviors of host-guest inclusion complexes of metoclopramide hydrochloride with  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin molecules. **Journal of Molecular Structure**, v. 1155, p. 503–512, 2018.

BARRETO, H. M.; DE LIMA, I. S.; COELHO, K. M. R. N.; OSÓRIO, L. R.; DE ALMEIDA MOURÃO, R.; SANTOS, B. H. C. DOS; COUTINHO, H. D. M.; DE ABREU, A. P. L.; DE MEDEIROS, M. DAS G. F.; CITÓ, A. M. DAS G. L.; LOPES, J. A. D. Effect of *Lippia origanoides* H.B.K. essential oil in the resistance to aminoglycosides in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 6, n. 5, p. 560–564, 2014.

BAŞER, K. .; BUCHBAUER, G. **Handbook of Essential oils: Science, Technology, and Applications**. 2.ed. New York: 2015.

BASSOLÉ, I. H. N.; LAMIEN-MEDA, A.; BAYALA, B.; TIROGO, S.; FRANZ, C.; NOVAK, J.; NEBIÉ, R. C.; DICKO, M. H. Composition and Antimicrobial Activities of *Lippia multiflora* Moldenke, *Mentha x piperita* L. and *Ocimum basilicum* L. essential oils and their major monoterpene alcohols alone and in combination. **Molecules**, v. 15, n. 11, p. 7825–7839, 2010.

BASSOLE, I. N. H.; S., OUATTARA, A. S.; NEBIE, R.; OUATTARA, C. A. T.; KABORE, Z. I.; TRAORE, S. A. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Lippia multiflora* and *Lippia chevaleri* from Burkina Faso. **Phytochemistry**, v. 62, n. 2, p. 209–212, 2003.

- BATATINHA, M. J. M.; DE SOUZA-SPINOSA, H.; BERNARDI, M. M. *Croton zehntneri*: possible central nervous system effects of the essential oil in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 45, n. 1, p. 53–57, 1995.
- BATISTA, E. DOS S.; BRANDÃO, F. R.; MAJOLO, C.; INOUE, L. A. K. A.; MACIEL, P. O.; DE OLIVEIRA, M. R.; CHAVES, F. C. M.; CHAGAS, E. C. *Lippia alba* essential oil as anesthetic for tambaqui. **Aquaculture**, v. 495, n. 06, p. 545–549, 2018.
- BENSABAH, F.; ESSAHLI, M.; LAMIRI, A.; NAJA, J. Chemical composition and inhibitory effect of the essential oil from *Lippia citriodora* irrigated by wastewater on the alkaline corrosion of aluminum. **Portugaliae Electrochimica Acta**, v. 32, n. 6, p. 381–393, 2015.
- BERNARDI, M. M.; DE SOUZA-SPINOSA, H.; BATATINHA, M. J. M.; GIORGI, R. *Croton zehntneri*: possible central nervous system effects in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 33, n. 3, p. 285–287, 1991.
- BEZERRA DE SIQUEIRA, R. J.; DUARTE, G. P.; MAGALHÃES, P. J. C.; LAHLOU, S. Cardiovascular Effects of the essential oil of *Croton zehntneri* leaves in doca-salt hypertensive, conscious rats. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 8, p. 1-9, 2013.
- BHUVANESHWARI, K.; GOKULANATHAN, A.; JAYANTHI, M.; GOVINDASAMY, V.; MILELLA, L.; LEE, S.; YANG, D. C.; GIRIJA, S. Can *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum tenuiflorum* L. in vitro culture be a potential source of secondary metabolites? **Food Chemistry**, v. 194, p. 55–60, 2016.
- BISPO, L. DOS P. Propagação , cultivo e produção de óleo essencial de espécies de *Lippia* (Verbenaceae) ocorrentes no semiárido baiano. **Universidade Estadual De Feira De Santana**, p. 86, 2015.
- BORRERO-LANDEZABAL, M. A.; DUQUE, J. E.; MENDEZ-SANCHEZ, S. C. Model to design insecticides against *Aedes aegypti* using in silico and in vivo analysis of different pharmacological targets. **Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology**, v. 229, n. November 2019, 2020.
- CABRAL, P. H. B.; DE MORAIS CAMPOS, R.; FONTELES, M. C.; SANTOS, C. F.; LEAL CARDOSO, J. H.; NASCIMENTO, N. R. F. DO. Effects of the essential oil of *Croton zehntneri* and its major components, anethole and estragole, on the rat corpora cavernosa. **Life Sciences**, v. 112, n. 1–2, p. 74–81, 2014.
- CAL, K. Skin penetration of terpenes from essential oils and topical vehicles. **Planta Medica**, v. 72, n. 4, p. 311–316, 2006.
- CARVALHO, A. F. U.; MELO, V. M. M.; CRAVEIRO, A. A.; MACHADO, M. I. L.; BANTIM, M. B.; RABELO, E. F. Larvicidal activity of the essential oil from *Lippia sidoides* cham. against *Aedes aegypti* linn. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 4, p. 569–571, 2003.

- CARVALHO, M. T.; BERMAMASCO, R.; GOMES, R. G. Métodos de extração de compostos bioativos: aproveitamento de subprodutos na agroindústria. **Revista UNINGÁ Review**, v. 33, n. 1, p. 66–84, 2018.
- CASTILHO, C. V. V.; LEITÃO, S. G.; SILVA, V. D.; MIRANDA, C. DE O.; SANTOS, M. C. DA S.; BIZZO, H. R.; SILVA, N. C. B. D. In vitro propagation of a carvacrol-producing type of *Lippia origanoides* Kunth: A promising oregano-like herb. **Industrial Crops and Products**, v. 130, n. 08, p. 491–498, 2019.
- CAVALCANTE, A. DO N.; FEITOSA, C. M.; DA SILVA SANTOS, F. P.; DE SOUSA, A. P. R.; DOS SANTOS SOUSA, R.; DE SOUZA, A. A.; PINTO, B. F.; ARAÚJO, C. M.; RASHED, K. Elaboration and characterization of the inclusion complex between  $\beta$ -cyclodextrin and the anticholinesterase 2-oleyl-1,3-dipalmitoyl-glycerol extracted from the seeds of *Platonia insignis* MART. **Journal of Molecular Structure**, v. 1177, p. 286–301, 2019.
- CAVALCANTI, S. C. H.; NICULAU, E. DOS S.; BLANK, A. F.; CÂMARA, C. A. G.; ARAÚJO, I. N.; ALVES, P. B. Composition and acaricidal activity of *Lippia sidoides* essential oil against two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae* Koch). **Bioresource Technology**, v. 101, n. 2, p. 829–832, 2010.
- CAVALCANTI, J. M.; HENRIQUE LEAL-CARDOSO, J.; LEITE DINIZ, L. R.; GOMES PORTELLA, V.; OLIVEIRA COSTA, C.; BARRETO MEDEIROS LINARD, C. F.; ALVES, K.; DE PAULA ROCHA, M. V. A.; CALADO LIMA, C.; MARILANDE CECATTO, V.; COELHO-DE-SOUZA, A. N. The essential oil of *Croton zehntneri* and trans-anethole improves cutaneous wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, n. 2, p. 240–247, 2012.
- CEBORSKA, M. Structural investigation of solid state host/guest complexes of native cyclodextrins with monoterpenes and their simple derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1165, p. 62–70, 2018.
- CHANG, C. L.; CHO, I. K.; LI, Q. X. Insecticidal activity of basil oil, trans-anethole, estragole, and linalool to adult fruit flies of *Ceratitis capitata*, *Bactrocera dorsalis*, and *Bactrocera cucurbitae*. **Journal of economic entomology**, v. 102, n. 1, p. 203–209, 2009.
- CHATAING, B.; ROJAS, L.; USUBILLAGA, A.; MORA, D. Chemical composition and bioactivity on bacteria and fungi of the essential oil from *Lippia origanoides* h.b.k. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 15, n. 3, p. 454–460, 2012.
- CIOBANU, A.; LANDY, D.; FOURMENTIN, S. Complexation efficiency of cyclodextrins for volatile flavor compounds. **Food Research International**, v. 53, n. 1, p. 110–114, 2013.
- COELHO-DE-SOUZA, A. N.; BARATA, E. L.; MAGALHÃES, P. J. C.; LIMA, C. C.; LEAL-CARDOSO, J. H. Effects of the essential oil of *Croton zehntneri*, and its constituent estragole on intestinal smooth muscle. **Phytotherapy Research**, v. 11, n. 4, p. 299–304, 1997.

COELHO-DE-SOUZA, A. N.; LAHLOU, S.; BARRETO, J. E. F.; YUM, M. E. M.; OLIVEIRA, A. C.; OLIVEIRA, H. D.; CELEDÔNIO, N. R.; FEITOSA, R. G. F.; DUARTE, G. P.; SANTOS, C. F.; DE ALBUQUERQUE, A. A. C.; LEAL-CARDOSO, J. H. Essential oil of *Croton zehntneri* and its major constituent anethole display gastroprotective effect by increasing the surface mucous layer. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, v. 27, n. 3, p. 288–298, 2013.

COELHO-DE-SOUZA, A. N.; ROCHA, M. V. A. P.; OLIVEIRA, K. A.; VASCONCELOS, Y. A. G.; SANTOS, E. C.; SILVA-ALVES, K. S.; DINIZ, L. R. L.; FERREIRA-DA-SILVA, F. W.; OLIVEIRA, A. C.; PONTE, E. L.; EVANGELISTA, J. S. A. M.; ASSREUY, A. M. S.; LEAL-CARDOSO, J. H. Volatile oil of *Croton zehntneri* per oral sub-acute treatment offers small toxicity: perspective of therapeutic use. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 29, n. 2, p. 228–233, 2019.

COELHO-DE-SOUZA, A. N.; CRIDDLE, D. N.; LEAL-CARDOSO, J. H. Selective modulatory effects of the essential oil of *Croton zehntneri* on isolated smooth muscle preparations of the guinea-pig. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 3, p. 189–194, 1998.

COOK, C. M.; LANARAS, T. **Essential Oils: Isolation, Production and Uses**. 1. ed. Elsevier Ltd., 2016.

COSTA, D. C. M. H.; VERMELHO, A. B.; ALMEIDA, C. A.; DE SOUZA DIAS, E. P.; CEDROLA, S. M. L.; DE FÁTIMA ARRIGONI-BLANK, M.; BLANK, A. F.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, D. S. Inhibitory effect of linalool-rich essential oil from *Lippia alba* on the peptidase and keratinase activities of dermatophytes. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 1, p. 12–17, 2014.

COSTA, P. S.; SOUZA, E. B. DE; BRITO, E. H. S. DE; FONTENELLE, R. O. DOS S. Atividade antimicrobiana e potencial terapêutico do gênero *Lippia* sensu lato (Verbenaceae). **Hoehnea**, v. 44, n. 2, p. 158–171, 2017.

COUTINHO, H. D. M.; MATIAS, E. F. F.; SANTOS, K. K. A.; TINTINO, S. R.; SOUZA, C. E. S.; GUEDES, G. M. M.; SANTOS, F. A. D.; COSTA, J. G. M.; FALCÃO-SILVA, V. S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P. Enhancement of the norfloxacin antibiotic activity by gaseous contact with the essential oil of *Croton zehntneri*. **Journal of Young Pharmacists**, v. 2, n. 4, p. 362–364, 2010.

CRAVEIRO, A. A.; ANDRADE, C. H. S.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W. DE Anise-like flavor of *Croton zehntneri* Pax et Hoffm. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 26, n. 3, p. 772–773, 1978.

CRAVEIRO, A. A.; RODRIGUES, A. S.; ANDRADE, C. H. S.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W.; MACHADO, M. I. L. Volatile constituents of brazilian Euphorbiaceae. genus *Croton*. **Journal of Natural Products**, v. 44, n. 5, p. 602–608, 1981.

DA COSTA, J. G. M.; RODRIGUES, F. F. G.; ANGÉLICO, E. C.; PEREIRA, C. K. B.; DE SOUZA, E. O.; CALDAS, G. F. R.; SILVA, M. R.; SANTOS, N. K. A.; MOTA, M. L.; DOS SANTOS, P. F. Composição química e avaliação da atividade antibacteriana e toxicidade do óleo essencial de *Croton zehntneri* (variedade estragol). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 4, p. 583–586, 2008.

DA CUNHA FILHO, M. S. S.; SÁ-BARRETO, L. C. L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p. 1–9, 2007.

DA ROSA, C.; CÂMARA, S. G.; BÉRIA, J. U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 311–318, 2011.

DA SILVA-ALVES, K. S.; FERREIRA-DA-SILVA, F. W.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; ALBUQUERQUE, A. A. C.; DO VALE, O. C.; LEAL-CARDOSO, J. H. Essential oil of *Croton zehntneri* and its main constituent anethole block excitability of rat peripheral nerve. **Planta Medica**, v. 81, n. 4, p. 292–297, 2015.

DA SILVA, R. E. R.; DE MORAIS, L. P.; SILVA, A. A.; BASTOS, C. M. S.; PEREIRA-GONÇALVES; KERNTOPF, M. R.; MENEZES, I. R. A.; LEAL-CARDOSO, J. H.; BARBOSA, R. Vasorelaxant effect of the *Lippia alba* essential oil and its major constituent, citral, on the contractility of isolated rat aorta. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 108, n. 9, p. 792–798, 2018.

DE FRANÇA-NETO, A.; CARDOSO-TEIXEIRA, A. C.; MEDEIROS, T. C.; DO SOCORRO QUINTO-FARIAS, M.; DE SOUZA SAMPAIO, C. M.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; LAHLOU, S.; LEAL-CARDOSO, J. H. Essential Oil of *Croton Argrophyllloides* : Toxicological Aspects and Vasorelaxant Activity in Rats. **Natural Product Communications**, v. 7, n. 10, 2012.

DE LIMA, G. P. G.; DE SOUZA, T. M.; DE PAULA FREIRE, G.; FARIAS, D. F.; CUNHA, A. P.; RICARDO, N. M. P. S.; DE MORAIS, S. M.; CARVALHO, A. F. U. Further insecticidal activities of essential oils from *Lippia sidoides* and *Croton* species against *Aedes aegypti* L. **Parasitology Research**, v. 112, n. 5, p. 1953–1958, 2013.

DE LIMA, M. G. A.; MAIA, I. C. C.; DE SOUSA, B. D.; DE MORAIS, S. M.; FREITAS, S. M. Effect of stalk and leaf extracts from Euphorbiaceae species on *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) larvae. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 48, n. 4, p. 211–214, 2006.

DE MATOS, S. P.; LUCCA, L. G.; KOESTER, L. S. Essential oils in nanostructured systems: Challenges in preparation and analytical methods. **Talanta**, v. 195, n. July 2018, p. 204–214, 2019.

DE MEDEIROS, M. DAS G. F.; DA SILVA, A. C.; CITÓ, A. M. DAS G. L.; BORGES, A. R.; DE LIMA, S. G.; LOPES, J. A. D.; FIGUEIREDO, R. C. B. Q. In vitro antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Parasitology International**, v. 60, n. 3, p. 237–241, 2011.

DE MORAIS, S. M.; CATUNDA, F. E. A.; DA SILVA, A. R. A.; NETO, J. S. M.; RONDINA, D.; LEAL CARDOSO, J. H. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de *Croton* do nordeste do Brasil. **Quimica Nova**, v. 29, n. 5, p. 907–910, 2006.

DE PAULA, H. C. B.; DE OLIVEIRA, E. F.; ABREU, F. O. M. S.; DE PAULA, R. C. M.; DE MORAIS, S. M.; FORTE, M. M. C. Esferas (beads) de alginato como agente encapsulante de óleo de *Croton Zehntneri* Pax et Hoffm. **Polimeros**, v. 20, n. 2, p. 112–120, 2010.

DE SIQUEIRA, R. J. B.; LEAL-CARDOSO, J. H.; COUTURE, R.; LAHLOU, S. Role of capsaicin-sensitive sensory nerves in mediation of the cardiovascular effects of the essential oil of *Croton zehntneri* leaves in anaesthetized rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 33, n. 3, p. 238–247, 2006.

DE SOUSA BARROS, A.; DE MORAIS, S. M.; FERREIRA, P. A. T.; VIEIRA, Í. G. P.; CRAVEIRO, A. A.; DOS SANTOS FONTENELLE, R. O.; DE MENEZES, J. E. S. A.; DA SILVA, F. W. F.; DE SOUSA, H. A. Chemical composition and functional properties of essential oils from *Mentha* species. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 557–564, 2015.

DE SOUZA, A. R.; MORGON, N. H. Interação entre o Dímero de Apocinina e Ciclodextrina Souza,. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 2, p. 417–424, 2016.

DE SOUZA, A. V. V.; DOS SANTOS, U. S.; DE SÁ CARVALHO, J. R.; BARBOSA, B. D. R.; CANUTO, K. M.; RODRIGUES, T. H. S. Chemical composition of essential oil of leaves from *Lippia schaueriana* Mart. collected in the caatinga area. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 10, 2018.

DEL VALLE, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: A review. **Process Biochemistry**, v. 39, n. 9, p. 1033–1046, 2004.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products Medicinal: A Biosynthetic Approach**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2009.

DIAO, W. R.; HU, Q. P.; ZHANG, H.; XU, J. G. Chemical composition, antibacterial activity and mechanism of action of essential oil from seeds of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). **Food Control**, v. 35, n. 1, p. 109–116, 2014.

DOMICIANO, T. P.; DALALIO, M. M. H. D. O.; SILVA, E. L.; RITTER, A. M. V.; ESTEVÃO-SILVA, C. F.; RAMOS, F. S.; CAPARROZ-ASSEF, S. M.; CUMAN, R. K. N.; BERSANI-AMADO, C. A. Inhibitory effect of anethole in nonimmune acute inflammation. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 386, n. 4, p. 331–338, 2013.

DONATI, M.; MONDIN, A.; CHEN, Z.; MIRANDA, F. M.; DO NASCIMENTO, B. B.; SCHIRATO, G.; PASTORE, P.; FROLDI, G. Radical scavenging and antimicrobial activities of *Croton zehntneri*, *Pterodon emarginatus* and *Schinopsis brasiliensis* essential oils and their major constituents: Estragole, trans -anethole,  $\beta$ -caryophyllene and myrcene. **Natural Product Research**, v. 29, n. 10, p. 939–946, 2014.

EBADI, M. T.; SEFIDKON, F.; AZIZI, M.; AHMADI, N. Packaging methods and storage duration affect essential oil content and composition of lemon verbena (*Lippia citriodora* Kunth.). **Food Science and Nutrition**, v. 5, n. 3, p. 588–595, 2017.

EDRIS, A. E. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 4, p. 308–323, abr. 2007.

FARAHMANDFAR, R.; ASNAASHARI, M.; POURSHAYEGAN, M.; MAGHSOUDI, S.; MONIRI, H. Evaluation of antioxidant properties of lemon verbena (*Lippia citriodora*) essential oil and its capacity in sunflower oil stabilization during storage time. **Food Science and Nutrition**, v. 6, n. 4, p. 983–990, 2018.

FARIAS-JUNIOR, A. P.; RIOS, M. C.; MOURA, T. A.; ALMEIDA, R. P.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; FERNANDES, R. P. M.; SCHER, R. Leishmanicidal activity of carvacrol-rich essential oil from *Lippia sidoides* cham. **Biological Research**, v. 45, n. 4, p. 399–402, 2012.

FISCHER, R.; NITZAN, N.; CHAIMOVITSH, D.; RUBIN, B.; DUDAI, N. Variation in essential oil composition within individual leaves of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) is more affected by leaf position than by leaf age. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 9, p. 4913–4922, 2011.

FITSIOU, E.; MITROPOULOU, G.; SPYRIDOPOULOU, K.; VAMVAKIAS, M.; BARDOUKI, H.; GALANIS, A.; CHLICHLIA, K.; KOURKOUTAS, Y.; PANAYIOTIDIS, M. I.; PAPPA, A. Chemical composition and evaluation of the biological properties of the essential oil of the dietary phytochemical *Lippia citriodora*. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 1–13, 2018.

FONTENELLE, R. O. S.; MORAIS, S. M.; BRITO, E. H. S.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; NASCIMENTO, N. R. F.; KERNTOPF, M. R.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Antifungal activity of essential oils of *Croton* species from the Brazilian Caatinga biome. **Journal of Applied Microbiology**, v. 104, n. 5, p. 1383–1390, 2008.

FRANZ, C.; CHIZZOLA, R.; NOVAK, J.; SPONZA, S. Botanical species being used for manufacturing plant food supplements (PFS) and related products in the EU member states and selected third countries. **Food and Function**, v. 2, n. 12, p. 720–730, 2011.

FUNARI, C. S.; GULLO, F. P.; NAPOLITANO, A.; CARNEIRO, R. L.; MENDES-GIANNINI, M. J. S.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; PIACENTE, S.; PIZZA, C.; SILVA, D. H. S. Chemical and antifungal investigations of six *Lippia* species (Verbenaceae) from Brazil. **Food Chemistry**, v. 135, n. 3, p. 2086–2094, 2012a.

FUNARI, C. S.; EUGSTER, P. J.; MARTEL, S.; CARRUPT, P. A.; WOLFENDER, J. L.; SILVA, D. H. S. High resolution ultra high pressure liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry dereplication strategy for the metabolite profiling of Brazilian *Lippia* species. **Journal of Chromatography A**, v. 1259, p. 167–178, 2012b.

GAO, X.; LV, S.; WU, Y.; LI, J.; ZHANG, W.; MENG, W.; WANG, C.; MENG, Q. Volatile components of essential oils extracted from *Puerh ripe* tea by different extraction methods. **International Journal of Food Properties**, v. 20, n. 1, p. S240–S253, 2017.

GHARIB, R.; AUEZOVA, L.; CHARCOSSET, C.; GREIGE-GERGES, H. Drug-in-cyclodextrin-in-liposomes as a carrier system for volatile essential oil components: Application to anethole. **Food Chemistry**, v. 218, p. 365–371, 2017.



GIL, N. D.; SEGURA, M. A.; SORIANO, G.; NERI, J.; LÓPEZ, N.; MAS, E.; CARLOS, B.; VARELA, V.; BALLESTEROS, M. F. Dissolution and recovery of waste expanded polystyrene using alternative essential oils. **Fuel**, v. 239, n. March 2018, p. 611–616, 2019.

GLAMOČLIJA, J.; SOKOVIĆ, M.; TEŠEVIĆ, V.; LINDE, G. A.; COLAUTO, N. B. Chemical characterization of *Lippia alba* essential oil: An alternative to control green molds. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 42, n. 4, p. 1537–1546, 2011.

GOLPARYAN, F.; AZIZI, A.; SOLTANI, J. Endophytes of *Lippia citriodora* (Syn. *Aloysia triphylla*) enhance its growth and antioxidant activity. **European Journal of Plant Pathology**, v. 152, n. 3, p. 759–768, 2018.

GOMES, G. A.; MONTEIRO, C. M. O.; JULIÃO, L. DE S.; MATURANO, R.; SENRA, T. O. S.; ZERINGÓTA, V.; CALMON, F.; MATOS, R. DA S.; DAEMON, E.; CARVALHO, M. G. DE Acaricidal activity of essential oil from *Lippia sidoides* on unengorged larvae and nymphs of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) and *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). **Experimental Parasitology**, v. 137, n. 1, p. 41–45, 2014.

GONG, L.; LI, T.; CHEN, F.; DUAN, X.; YUAN, Y.; ZHANG, D.; JIANG, Y. An inclusion complex of eugenol into  $\beta$ -cyclodextrin: Preparation, and physicochemical and antifungal characterization. **Food Chemistry**, v. 196, p. 324–330, 2016.

GUIMARÃES, L. G. D. L.; CARDOSO, M. DAS G.; ZACARONI, L. M.; MORAIS, A. R. DE Influência da luz e da temperatura sobre a oxidação do óleo essencial de capim-limão (*Cymbopogon citratus* (D.C.) STAPF). **Química Nova**, v. 31, n. 6, p. 1476–1480, 2008.

HADIAN, Z.; MALEKI, M.; ABDI, K.; ATYABI, F.; MOHAMMADI, A.; KHAKSAR, R. Preparation and characterization of nanoparticle  $\beta$ -Cyclodextrin:Geraniol inclusion complexes. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 1, p. 39–51, 2018.

HENNEBELLE, T.; SAHPAZ, S.; DERMONT, C.; JOSEPH, H.; BAILLEUL, F. The essential oil of *Lippia alba*: analysis of samples from french overseas departments and review of previous works. **Chemistry & biodiversity**, v. 3, p. 1116–1125, 2006.

HERNANDES, C.; PINA, E. S.; TALEB-CONTINI, S. H.; BERTONI, B. W.; CESTARI, I. M.; ESPANHA, L. G.; VARANDA, E. A.; CAMILO, K. F. B.; MARTINEZ, E. Z.; FRANÇA, S. C.; PEREIRA, A. M. S. *Lippia organoides* essential oil: an efficient and safe alternative to preserve food, cosmetic and pharmaceutical products. **Journal of Applied Microbiology**, v. 122, n. 4, p. 900–910, 2017.

HUANG, Y.; ZHAO, J.; ZHOU, L.; WANG, J.; GONG, Y.; CHEN, X.; GUO, Z.; WANG, Q.; JIANG, W. Antifungal activity of the essential oil of *Illicium verum* fruit and its main component trans-anethole. **Molecules**, v. 15, n. 11, p. 7558–7569, 2010.

IPEK, E.; ZEYTINOGLU, H.; OKAY, S.; TUYLU, B. A.; KURKCUOGLU, M.; BASER, K. H. C. Genotoxicity and antigenotoxicity of *Origanum* oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/microsomal test. **Food Chemistry**, v. 93, n. 3, p. 551–556, 2005.

ISHKEH, S. R.; ASGHARI, M.; SHIRZAD, H.; ALIREZALU, A.; GHASEMI, G. Lemon verbena (*Lippia citrodora*) essential oil effects on antioxidant capacity and phytochemical content of raspberry (*Rubus ulmifolius* subsp. sanctus). **Scientia Horticulturae**, v. 248, n. December 2018, p. 297–304, 2019.

JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: Structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 2, p. 356–362, 2016.

JANTARAT, C.; SIRATHANARUN, P.; RATAPONGSAI, S.; WATCHARAKA, P.; SUNYAPONG, S.; WADU, A. Curcumin-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin inclusion preparation methods effect of common solvent evaporation, freeze drying, and pH shift on solubility and stability of curcumin. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 8, p. 1215–1223, 2014.

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

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; RUELLAN, S.; FOURMENTIN, S. Cyclodextrin, an efficient tool for trans-anethole encapsulation: Chromatographic, spectroscopic, thermal and structural studies. **Food Chemistry**, v. 164, p. 454–461, 2014.

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Promising applications of cyclodextrins in food: Improvement of essential oils retention, controlled release and antiradical activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 131, p. 264–272, 2015.

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; LARSEN, K. L.; FOURMENTIN, S. Release studies of trans-anethole from  $\beta$ -cyclodextrin solid inclusion complexes by Multiple Headspace Extraction. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 1245–1250, 2016a.

KFOURY, M.; LOUNÈS-HADJ SAHRAOUI, A.; BOURDON, N.; LARUELLE, F.; FONTAINE, J.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Solubility, photostability and antifungal activity of phenylpropanoids encapsulated in cyclodextrins. **Food Chemistry**, v. 196, p. 518–525, 2016b.

KIM, H. M.; LEE, E. H.; KIM, C. Y.; CHUNG, J. G.; KIM, S. H.; LIM, J. P.; SHIN, T. Y. Antianaphylactic properties of eugenol. **Pharmacological Research**, v. 36, n. 6, p. 475–480, 1997.

KUBO, I.; FUJITA, K.; NIHEI, K. Antimicrobial activity of anethole and related compounds from aniseed. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, p. 242–247, 2008.

LAZARINI, C. A.; UEMA, A. H.; BRANDÃO, G. M. S.; GUIMARÃES, A. P. C.; BERNARDI, M. M. *Croton zehntneri* essential oil: Effects on behavioral models related to depression and anxiety. **Phytomedicine**, v. 7, n. 6, p. 477–481, 2000.

LEWINSOHN, E.; ZIV-RAZ, I.; DUDAI, N.; TADMOR, Y.; LASTOCHKIN, E.; LARKOV, O.; CHAIMOVITSH, D.; RAVID, U.; PUTIEVSKY, E.; PICHERSKY, E.; SHOHAM, Y. Biosynthesis of estragole and methyl-eugenol in sweet basil (*Ocimum*). **Plant Science**, v. 160, p. 27–35, 2000.

LI, W.; LIU, X.; YANG, Q.; ZHANG, N.; DU, Y.; ZHU, H. Preparation and characterization of inclusion complex of benzyl isothiocyanate extracted from papaya seed with  $\beta$ -cyclodextrin. **Food Chemistry**, v. 184, p. 99–104, 2015.

LIMA, A. DA S.; DE CARVALHO, J. F.; PEIXOTO, M. G.; BLANK, A. F.; BORGES, L. M. F.; COSTA JUNIOR, L. M. Assessment of the repellent effect of *Lippia alba* essential oil and major monoterpenes on the cattle tick *Rhipicephalus microplus*. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 30, n. 1, p. 73–77, 2016.

LIMA, F. C.; SOUSA, D. F.; FERREIRA, J. M.; LIMA, R. C. P.; TOME, A. R.; CARDOSO, J. H. L.; QUEIROZ, M. G. R.; CAMPOS, A. R. *Croton zehntneri* essential oil prevents acetaminophen-induced acute hepatotoxicity in mice. **Records of Natural Products**, v. 2, n. 4, p. 135–140, 2008.

LOPES, G.; FELICIANO, L.; DINIZ, R.; ALVES, M. Plantas medicinais: indicação popular de uso no tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS). **Revista Ciência em Extensão**, v. 6, n. 2, p. 143–155, 2010.

MACHADO, T. F.; NOGUEIRA, N. A. P.; PEREIRA, R. DE C. A.; DE SOUSA, C. T.; BATISTA, V. C. V. The antimicrobial efficacy of *Lippia alba* essential oil and its interaction with food ingredients. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 45, n. 2, p. 699–705, 2014.

MAR, J. M.; SILVA, L. S.; AZEVEDO, S. G.; FRANÇA, L. P.; GOES, A. F. F.; DOS SANTOS, A. L.; DE A. BEZERRA, J.; DE CÁSSIA S. NUNOMURA, R.; MACHADO, M. B.; SANCHES, E. A. *Lippia origanoides* essential oil: An efficient alternative to control *Aedes aegypti*, *Tetranychus urticae* and *Cerataphis lataniae*. **Industrial Crops and Products**, v. 111, n. June 2017, p. 292–297, 2018.

MASOTTI, V.; JUTEAU, F.; BESSIÈRE, J. M.; VIANO, J. Seasonal and phenological variations of the essential oil from the narrow endemic species *Artemisia molinieri* and its biological activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 24, p. 7115–7121, 2003.

MASTRO, G. DE; TARRAF, W.; VERDINI, L.; BRUNETTI, G.; RUTA, C. Essential oil diversity of *Origanum vulgare* L. populations from Southern Italy. **Food Chemistry**, v. 235, p. 1–6, 2017.

MATIAS, E. F. F.; SANTOS, K. K. A.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M. Light-enhanced antibiotic activity of Brazilian medical plants (*Croton campestris* A, *Ocimum gratissimum* L and *Cordia verbenaceae* DC). **Asian Biomedicine**, v. 4, n. 1, p. 183–186, 2010.

MENEZES, P. M. N.; BRITO, M. C.; DE PAIVA, G. O.; DOS SANTOS, C. O.; DE OLIVEIRA, L. M.; DE ARAÚJO RIBEIRO, L. A.; DE LIMA, J. T.; LUCCHESI, A. M.; SILVA, F. S. Relaxant effect of *Lippia origanoides* essential oil in guinea-pig trachea smooth muscle involves potassium channels and soluble guanylyl cyclase. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 220, n. March, p. 16–25, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. [s.l.] Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. [s.l.] Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, 2016.

MIRANDA, F. M.; JUNIOR, B. N.; AGUIAR, R. M.; PEREIRA, R. S.; DE OLIVEIRA TEIXEIRA, A.; DE OLIVEIRA, D. M.; LIMA, E. DE O.; OIGMAN, S. S.; DE REZENDE, C. M.; FROLDI, G. Promising antifungal activity of *Croton tricolor* stem essential oil against *Candida* yeasts. **Journal of Essential Oil Research**, v. 31, n. 3, p. 223–227, 2019.

MOTA, M.; POHLIT, A.; ROCHA E SILVA, L.; ROCHA, H.; DE ANDRADE NETO, V.; COSTA, L.; GALBERTO DA COSTA, J.; LOBO, L. In vitro and in vivo antimalarial activity of essential oils and chemical components from three medicinal plants found in northeastern Brazil. **Planta Medica**, v. 78, n. 07, p. 658–664, 2012.

MUSSI-DIAS, V.; ARAÚJO, A. C. O.; SILVEIRA, S. F.; ROCABADO, J. M. A.; ARAÚJO, K. L. Fungos endofíticos associados a plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, n. 2, p. 261–266, 2012.

NASCIMENTO, M. R.; SILVA, G. S. da; CONCEIÇÃO, G. M. Euphorbiaceae: checklist de uma coleção botânica, Maranhão, Brasil. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, v. 14, n. 25, p. 1353, 2017.

OBOLSKIY, D.; PISCHEL, I.; FEISTEL, B.; GLOTOV, N.; HEINRICH, M. *Artemisia dracunculoides* L. (tarragon): A critical review of its traditional use, chemical composition, pharmacology, and safety. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 21, p. 11367–11384, 2011.

OCAZONEZ, R. E.; MENESES, R.; TORRES, F. Á.; STASHENKO, E. Virucidal activity of Colombian *Lippia essential* oils on dengue virus replication in vitro. **Sciences Sociales et Sante**, v. 105, n. 3, p. 304–309, 2010.

OLIVEIRA-TINTINO, C. D. DE M.; PESSOA, R. T.; FERNANDES, M. N. M.; ALCÂNTARA, I. S.; DA SILVA, B. A. F.; DE OLIVEIRA, M. R. C.; MARTINS, A. O. B. P. B.; DA SILVA, M. DO S.; TINTINO, S. R.; RODRIGUES, F. F. G.; DA COSTA, J. G. M.; DE LIMA, S. G.; KERNTOPF, M. R.; DA SILVA, T. G.; DE MENEZES, I. R. A. Anti-inflammatory and anti-edematogenic action of the *Croton campestris* A. St.-Hil (Euphorbiaceae) essential oil and the compound  $\beta$ -caryophyllene in *in vivo* models. **Phytomedicine**, v. 41, n. December 2017, p. 82–95, 2018.

OLIVEIRA, A. C.; LEAL-CARDOSO, J. H.; SANTOS, C. F.; MORAIS, S. M.; COELHO-DE-SOUZA, A. N. Antinociceptive effects of the essential oil of *Croton zehntneri* in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 11, p. 1471–1474, 2001.

OLIVEIRA, A. R. M. F. **Morfoanatomia, composição química e atividade biológica do óleo essencial de espécies nativas de *Lippia***. 2014. 116 f. Dissertação – Universidade Estadual De Feira De Santana, CIDADE, ESTADO, ANO.

OLIVEIRA, A. R. M. F.; OLIVEIRA, L. M.; PASTORE, J. F. B.; SILVA, T. R. DOS S.; COSTA, L. C. DO B. Agronomic and morphological characterization of *Lippia* (Verbenaceae) species native from brazilian semiarid region. **Brazilian Journal of Agriculture**, v. 92, n. 2, p. 147–160, 2017.

OLIVEIRA, D. R.; LEITÃO, G. G.; BIZZO, H. R.; LOPES, D.; ALVIANO, D. S.; ALVIANO, C. S.; LEITÃO, S. G. Chemical and antimicrobial analyses of essential oil of *Lippia origanoides* H.B.K. **Food Chemistry**, v. 101, n. 1, p. 236–240, 2007.

ORLANDINI, P.; LIMA, L. R. DE. Sinopse do gênero *Manihot* Mill. (Euphorbiaceae) no Estado de São Paulo, Brasil. **Hoehnea**, v. 41, n. 1, p. 51–60, 2014.

OSANLOO, M. et al. Nanoemulsion of Dill essential oil as a green and potent larvicide against *Anopheles stephensi*. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 7, p. 6466–6473, 2018.

OWOLABI, M. S.; OGUNDAJO, A.; LAJIDE, L.; OLADIMEJI, M. O.; SETZER, W. N.; PALAZZO, M. C. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Lippia multiflora* Moldenke from Nigeria Moses. **Records of Natural Products**, v. 3, n. 4, p. 170–177, 2009.

OZKAN, G.; BAYDAR, H.; ERBAS, S. The influence of harvest time on essential oil composition, phenolic constituents and antioxidant properties of Turkish oregano (*Origanum onites* L.). **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 90, n. 2, p. 205–209, 2010.

PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A.; GASPAR, C.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R.; SILVA-DIAS, A.; SALGUEIRO, L.; CAVALEIRO, C.; PINA-VAZ, C.; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J.; QUEIROZ, J. A.; RODRIGUES, A. G. The anti-*Candida* activity of *Thymbra capitata* essential oil: Effect upon preformed biofilm. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, n. 2, p. 379–383, 2012.

PASCUAL, M. E.; SLOWING, K.; CARRETERO, E.; SÁNCHEZ MATA, D.; VILLAR, A. *Lippia*: Traditional uses, chemistry and pharmacology: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, n. 3, p. 201–214, 2001.

PEIXOTO, M. G.; COSTA-JÚNIOR, L. M.; BLANK, A. F.; LIMA, A. DA S.; MENEZES, T. S. A.; SANTOS, D. DE A.; ALVES, P. B.; CAVALCANTI, S. C. DE H.; BACCI, L.; ARRIGONI-BLANK, M. DE F. Acaricidal activity of essential oils from *Lippia alba* genotypes and its major components carvone, limonene, and citral against *Rhipicephalus microplus*. **Veterinary Parasitology**, v. 210, n. 1–2, p. 118–122, 2015.

PEREIRA-DE-MORAIS, L.; SILVA, A. DE A.; DA SILVA, R. E. R.; COSTA, R. H. S. DA; MONTEIRO, Á. B.; BARBOSA, C. R. DOS S.; AMORIM, T. DE S.; DE MENEZES, I. R. A.; KERNTOPF, M. R.; BARBOSA, R. Tocolytic activity of the *Lippia alba* essential oil and its major constituents, citral and limonene, on the isolated uterus of rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 297, n. November 2018, p. 155–159, 2019.

PILETTI, R.; BUGIERECK, A. M.; PEREIRA, A. T.; GUSSATI, E.; DAL MAGRO, J.; MELLO, J. M. M.; DALCANTON, F.; TERNUS, R. Z.; SOARES, C.; RIELLA, H. G.; FIORI, M. A. Microencapsulation of eugenol molecules by  $\beta$ -cyclodextrine as a thermal protection method of antibacterial action. **Materials Science and Engineering C**, v. 75, p. 259–271, 2017.

PONTE, E. L.; SOUSA, P. L.; ROCHA, M. V. A. P.; SOARES, P. M. G.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; LEAL-CARDOSO, J. H.; ASSREUY, A. M. S. Comparative study of the anti-edematogenic effects of anethole and estragole. **Pharmacological Reports**, v. 64, n. 4, p. 984–990, 2012.

RAINA, A. P.; KUMAR, A.; DUTTA, M. Chemical characterization of aroma compounds in essential oil isolated from “Holy Basil” (*Ocimum tenuiflorum* L.) grown in India. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 60, n. 5, p. 1727–1735, 2013.

REYES-HERNÁNDEZ, M.; THIMMAPPA, R.; ABRAHAM, S.; PAGADALA DAMODARAM, K. J.; PÉREZ-STAPLES, D. Methyl eugenol effects on *Bactrocera dorsalis* male total body protein, reproductive organs and ejaculate. **Journal of Applied Entomology**, v. 143, n. 3, p. 177–186, 2019.

ROCHA, M. S.; DE LIMA, S. G.; BARTOLOMEU C. V.; COSTA, J. G. M.; SANTOS, F. E. P. Characterization of the inclusion complex of the essential oil of *Lantana camara* L. and  $\beta$ -cyclodextrin by vibrational spectroscopy, GC-MS, and X-ray diffraction. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 91, n. 95, p. 95-104, 2018.

RODRIGUES, F. F. G.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M. Synergy effects of the antibiotics gentamicin and the essential oil of *Croton zehntneri*. **Phytomedicine**, v. 16, n. 11, p. 1052–1055, 2009.

RODRIGUES, L. B.; OLIVEIRA BRITO PEREIRA BEZERRA MARTINS, A.; CESÁRIO, F. R. A. S.; FERREIRA E CASTRO, F.; DE ALBUQUERQUE, T. R.; MARTINS FERNANDES, M. N.; FERNANDES DA SILVA, B. A.; QUINTANS JÚNIOR, L. J.; DA COSTA, J. G. M.; MELO COUTINHO, H. D.; BARBOSA, R.; ALENCAR DE MENEZES, I. R. Anti-inflammatory and antiedematogenic activity of the *Ocimum basilicum* essential oil and its main compound estragole: *In vivo* mouse models. **Chemico-Biological Interactions**, v. 257, p. 14–25, 2016.

ROMERO, M. E. M. DE; MARTÍNEZ, S.; SUYAMA, A. Morfología das inflorescencias en *Lippia* (Verbenaceae). **Darwiniana**, v. 36, p. 1–12, 1998.

RUDRANGI, S. R. S.; BHOMIA, R.; TRIVEDI, V.; VINE, G. J.; MITCHELL, J. C.; ALEXANDER, B. D.; WICKS, S. R. Influence of the preparation method on the physicochemical properties of indomethacin and methyl- $\beta$ -cyclodextrin complexes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 479, n. 2, p. 381–390, 2015.

SÁ, N. A. R.; ARAÚJO, V. R.; CORREIA, H. H. V.; FERREIRA, A. C. A.; GUERREIRO, D. D.; SAMPAIO, A. M.; ESCOBAR, E.; SANTOS, F. W.; MOURA, A. A.; LÔBO, C. H.; CECCATTO, V. M.; CAMPELLO, C. C.; RODRIGUES, A. P. R.; LEAL-CARDOSO, J. H.; FIGUEIREDO, J. R. Anethole improves the *in vitro* development of isolated caprine secondary follicles. **Theriogenology**, v. 89, p. 226–234, 2017.

SALIMENA, F. R. G. Uma nova espécie de *Lippia* L. (Verbenaceae) do cerrado brasileiro. **Acta Botanica Brasilica**, v. 24, n. 1, p. 232–234, 2010.

SALIMENA, F. R. G.; MÚLGURA, M. E. Notas taxonômicas em Verbenaceae do Brasil. **Rodriguesia**, v. 66, n. 1, p. 191–197, 2015.

SANTOS, H. S.; SANTIAGO, G. M. P.; DE OLIVEIRA, J. P. P.; ARRIAGA, A. M. C.; MARQUES, D. D.; LEMOS, T. L. G. Chemical composition and larvicidal activity against *Aedes aegypti* of essential oils from *Croton Zehntneri*. **Natural Product Communications**, v. 2, n. 12, p. 1233–1236, 2007.

SANTOS, H. S.; FURTADO, E. F. F.; BERTINI, L. M.; BANDEIRA, P. N.; ALBUQUERQUE, M. R. J. R.; MENEZES, J. E. S. A.; TREVISAN, M. T. S.; LEMOS, T. L. Chemical composition and cholinesterase inhibition of essential oils of three chemotypes from *Croton zehntneri*. **Revista Latinoamericana de Quimica**, n. November 2009, p. 45–51, 2010.

SANTOS, H. S.; BANDEIRA, P. N.; LEMOS, T. L. G.; SANTIAGO, G. M. P. Chemical composition and larvicidal activity against *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) of essential oils from leaves, stalks and roots of the *Croton nepetaefolius* Baill (Euphorbiaceae). **International Journal of Mosquito Research**, v. 4, n. 1, p. 19–22, 2017.

SANTOS, N.; PASCON, R.; VALLIM, M.; FIGUEIREDO, C.; SOARES, M.; LAGO, J.; SARTORELLI, P. Cytotoxic and Antimicrobial Constituents from the essential oil of *Lippia alba* (Verbenaceae). **Medicines**, v. 3, n. 3, p. 22, 2016.

SEBAALY, C.; JRAIJ, A.; FESSI, H.; CHARCOSSET, C.; GREIGE-GERGES, H. Preparation and characterization of clove essential oil-loaded liposomes. **Food Chemistry**, v. 178, p. 52–62, 2015.

SERRA, D. S.; GOMES, M. D. M.; CAVALCANTE, F. S. A.; LAEAL-CARDOSO, J. H. Essential oil of *Croton zehntneri* attenuates lung injury in the OVA-induced asthma model. **Journal of Asthma**, v. 56, n. 1, p. 1–10, 2018.

SHAHHOSEINI, R.; BEYRAGHDAR, A.; KARIMI, S.-R.; EBADI, M.-T. Essential oil content and composition of lemon verbena (*Lippia citriodora* Kunth.) during different phenological stages. **Journal of Medicinal Plants and By-products**, v. 2, p. 205–208, 2013.

SHEPHERD, M.; SAVINS, D.; DOWELL, A.; MORROW, S.; ALLEN, G.; SOUTHWELL, I. Ecotype Variation of Methyl Eugenol Content in Tea Tree (*Melaleuca alternifolia* and *Melaleuca linariifolia*). **Chemistry and Biodiversity**, v. 14, n. 11, 2017.

SIQUEIRA-LIMA, P. S.; PASSOS, F. R. S.; LUCCHESI, A. M.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.; LIMA, A. A. N.; ZENGIN, G.; QUINTANS, J. S. S. Central nervous system and analgesic profiles of *Lippia* genus. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 29, n. 1, p. 125–135, 2019.

- SOARES, B. V.; NEVES, L. R.; OLIVEIRA, M. S. B.; CHAVES, F. C. M.; DIAS, M. K. R.; CHAGAS, E. C.; TAVARES-DIAS, M. Antiparasitic activity of the essential oil of *Lippia alba* on ectoparasites of *Colossoma macropomum* (tambaqui) and its physiological and histopathological effects. **Aquaculture**, v. 452, p. 107–114, 2016.
- SOARES, B. V.; NEVES, L. R.; FERREIRA, D. O.; OLIVEIRA, M. S. B.; CHAVES, F. C. M.; CHAGAS, E. C.; GONÇALVES, R. A.; TAVARES-DIAS, M. Antiparasitic activity, histopathology and physiology of *Colossoma macropomum* (tambaqui) exposed to the essential oil of *Lippia sidoides* (Verbenaceae). **Veterinary Parasitology**, v. 234, p. 49–56, 2017a.
- SOARES, B. V.; CARDOSO, A. C. F.; CAMPOS, R. R.; GONÇALVES, B. B.; SANTOS, G. G.; CHAVES, F. C. M.; CHAGAS, E. C.; TAVARES-DIAS, M. Antiparasitic, physiological and histological effects of the essential oil of *Lippia origanoides* (Verbenaceae) in native freshwater fish *Colossoma macropomum*. **Aquaculture**, v. 469, p. 72–78, 2017b.
- SOARES, B. V.; TAVARES-DIAS, M. Espécies de *Lippia* (Verbenaceae), seu potencial bioativo e importância na medicina veterinária e aquicultura. **Biota Amazônia**, v. 3, n. 1, p. 109–123, 2015.
- SODRÉ, R. C.; DA SILVA, J. M.; SALES, M. F. DE. *Croton* L. (Euphorbiaceae) no Parque Estadual da Serra Dourada, Goiás, Brasil. **Rodriguesia**, v. 65, n. 1, p. 221–234, 2014.
- SODRÉ, R. C.; DA SILVA, M. J. O gênero *Croton* L. (Euphorbiaceae s. s. – Crotonoideae) na Floresta Nacional da Silvânia, Goiás, Brasil. **Iheringia Série Botânica**, v. 70, n. 1, p. 89–104, 2015.
- SORO, L. C.; MUNIER, S.; ATCHIBRI, A. L. O. A.; GROSMARE, L.; MENUT, C.; MALAN, K. A.; PELISSIER, Y. Chemical composition of leaf essential oils of *Lippia multiflora* mold. grown in savannah and forest area in the Ivory Coast. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 18, n. 1, p. 154–160, 2015.
- SOUSA, D. G.; SOUSA, S. D. G.; SILVA, R. E. R.; SILVA-ALVES, K. S.; FERREIRA-DASILVA, F. W.; KERNTOPF, M. R.; MENEZES, I. R. A.; LEAL-CARDOSO, J. H.; BARBOSA, R. Essential oil of *Lippia alba* and its main constituent citral block the excitability of rat sciatic nerves. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 8, p. 697–702, 2015.
- SOUSA, E. M. B. D.; MARTÍNEZ, J.; CHIAVONE-FILHO, O.; ROSA, P. T. V.; DOMINGOS, T.; MEIRELES, M. A. A. Extraction of volatile oil from *Croton zehntneri* Pax et Hoff with pressurized CO<sub>2</sub>: Solubility, composition and kinetics. **Journal of Food Engineering**, v. 69, n. 3, p. 325–333, 2005.
- TABANCA, N. et al. Comparative investigation of *umbellularia californica* and *laurus nobilis* leaf essential oils and identification of constituents active against *Aedes aegypti*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 50, p. 12283–12291, 2013.



TELES, S.; PEREIRA, J. A.; SANTOS, C. H. B.; MENEZES, R. V.; MALHEIRO, R.; LUCCHESI, A. M.; SILVA, F. Geographical origin and drying methodology may affect the essential oil of *Lippia alba* (Mill) N.E. Brown. **Industrial Crops and Products**, v. 37, n. 1, p. 247–252, 2012.

VEIGA F., PERCORELLI C., RIBEIRO L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica**. Coimbra: Editora Minerva Coimbra, 2006.

VERAS, H. N. H.; RODRIGUES, F. F. G.; COLARES, A. V.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.; BOTELHO, M. A.; COSTA, J. G. M. Synergistic antibiotic activity of volatile compounds from the essential oil of *Lippia sidoides* and thymol. **Fitoterapia**, v. 83, n. 3, p. 508–512, 2012.

VERAS, H. N. H.; ARARUNA, M. K. A.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M.; KERNTOPF, M. R.; BOTELHO, M. A.; MENEZES, I.R.A. Topical antiinflammatory activity of essential oil of *Lippia sidoides* Cham: Possible mechanism of action. **Phytotherapy Research**, v. 27, n. 2, p. 179–185, 2013.

VERAS, H. N. H.; RODRIGUES, F. F. G.; BOTELHO, M. A.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.; COSTA, J. G. M. Enhancement of aminoglycosides and  $\beta$ -lactams antibiotic activity by essential oil of *Lippia sidoides* Cham. and the thymol. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S2790–S2795, 2017.

WENZ, G. Influence of intramolecular hydrogen bonds on the binding potential of methylated  $\beta$ -cyclodextrin derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 8, n.1, p. 1890-1895, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**. [s.l: s.n.].

WURDACK, K. J.; DAVIS, C. C. Malpighiales phylogenetics: Gaining ground on one of the most recalcitrant clades in the angiosperm tree of life. **American Journal of Botany**, v. 96, n. 8, p. 1551–1570, 2009.

YI, F.; SUN, J.; BAO, X.; MA, B.; SUN, M. Influence of molecular distillation on antioxidant and antimicrobial activities of rose essential oils. **LWT - Food Science and Technology**, v. 102, n. July 2018, p. 310–316, 2019.

ZAFEIROPOULOU, T.; EVAGELIOU, V.; GARDELI, C.; YANNIOTIS, S.; KOMAITIS, M. Retention of trans-anethole by gelatine and starch matrices. **Food Chemistry**, v. 123, n. 2, p. 364–368, 2010.

ZAMORA, C. M. P.; 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, 2018.

ZELLER, A.; HORST, K.; RYCHLIK, M. Study of the metabolism of estragole in humans consuming fennel tea. **Chemical Research in Toxicology**, v. 22, n. 12, p. 1929–1937, 2009.

ZHAI, H.; LIU, H.; WANG, S.; WU, J.; KLUENTER, A. M. Potential of essential oils for poultry and pigs. **Animal Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 179–186, 2018.

ZHANG, J.; MA, P.X. Cyclodextrin-based supramoleculares systems for drug delivery: Recent progress and future perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 9, p. 1215-1233, 2013.

ZHAO, D.; XU, Y. W.; YANG, G. L.; HUSAINI, A. M.; WU, W. Variation of essential oil of *Mentha haplocalyx* Briq. and *Mentha spicata* L. from China. **Industrial Crops and Products**, v. 42, n. 1, p. 251–260, 2013.

ZHU, X.-L.; WANG, H.-B.; CHEN, Q.; YANG, W.-C.; YANG, G.-F. Preparation and characterization of inclusion complex of iprodione and  $\beta$ -cyclodextrin to improve fungicidal activity. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 55, n. 9, p. 3535–9, 2007.

**5. CAPÍTULO I - Caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de *Croton zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina preparado por *spray drying* e liofilização**

## 5.1 Resumo

*Croton zehntneri* é uma espécie aromática da família Euphorbiaceae, nativa do Nordeste do Brasil, rica em óleo essencial (OECZ) com propriedades antioxidante, vasorelaxante, bactericida e fungicida. Apesar dos inúmeros potenciais biológicos e farmacológicos, os óleos essenciais são instáveis e possuem limitada solubilidade em água, características que podem ser melhoradas pela formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas (CDs). Assim, o objetivo deste trabalho foi preparar complexo de inclusão do OECZ com  $\beta$ -CD pelos métodos de co-precipitação seguida de liofilização e por *spray drying* e avaliar a eficiência de complexação para cada método. Os complexos de inclusão foram preparados, caracterizados por espectroscopia vibracional (espectroscopia Raman e ATR-FTIR) e a eficiência de complexação determinada por cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM). Foi observado que a co-precipitação possibilitou uma maior eficiência de complexação (50%), quando comparada ao método *spray drying* (10%). A espectroscopia Raman e ATR-FTIR confirmaram a formação do complexo de inclusão entre OECZ e  $\beta$ -CD por ambos os métodos de preparo. Assim, o método de preparo interferiu na eficiência de complexação, sendo a co-precipitação mais eficiente para a complexação do óleo essencial de *C. zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina.

**Palavras-chave:** Complexo de Inclusão; *Spray Drying*; Liofilização; Raman; ATR-FTIR

## 5.2 Abstract

*Croton zehntneri* is an aromatic species from the Euphorbiaceae family, native to Northeastern Brazil, rich in essential oil (EOCZ) with antioxidant, vasorelaxant, bactericidal and fungicidal activities. Despite the numerous biological and pharmacological potentials, essential oils are unstable and have limited water solubility, characteristics that can be improved by the formation of inclusion complexes using cyclodextrins (CDs). Thus, the objective of this work was to prepare the EOCZ inclusion complex with  $\beta$ -CD by co-precipitation followed by lyophilization and by spray drying methods and to evaluate the complexation efficiency for each method. The inclusion complexes were prepared, then characterized by vibrational spectroscopy (Raman spectroscopy and ATR-FTIR) and the complexation efficiency determined by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS). It was observed that co-precipitation enabled greater efficiency of complexation (50%), when compared to spray drying method (10%). The Raman spectroscopy and ATR-FTIR confirmed the formation of the inclusion complex between OECZ and  $\beta$ -CD by both preparation methods. Therefore, the preparation method interferes with the complexation efficiency, being the most efficient co-precipitation for the complexation of the essential oil of *C. zehntneri* with  $\beta$ -cyclodextrin.

**Keywords:** Inclusion Complex; Spray drying; Freeze drying; Raman; ATR-FTIR

### 5.3 Introdução

Óleos essenciais (OEs) são compostos naturais, voláteis e complexos, ocasionalmente caracterizados pelo forte odor, extraídos de várias plantas aromáticas. Eles são uma mistura complexa, os quais podem conter uma variedade de componentes em diferentes concentrações. Óleos essenciais tornaram-se parte integrante da vida cotidiana e podem ser usados como aditivos naturais em muitos alimentos e na composição de cosméticos e perfumes, bem como na indústria farmacêutica devido a suas propriedades antibacteriana, antifúngica, antioxidante e anticancerígena (BAGAMBOULA; UYTENDAELE; DEBEVERE, 2004; MENDEL et al., 2017).

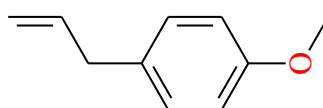
*Croton* L é o segundo maior gênero da família Euphorbiaceae, com aproximadamente 1200 espécies distribuídas principalmente nas regiões tropicais do mundo (BERRY et al., 2005; SODRÉ; DA SILVA, 2015). Várias espécies de *Croton* apresentam constituintes ativos como terpenoides, flavonoides e alcaloides (DA COSTA et al., 2008). Trabalhos publicados sobre óleos essenciais do gênero *Croton* mostraram que as espécies *C. zehntneri* e *C. nepetaefolius* são constituídos por monoterpenoides e sesquiterpenoides, além de fenilpropanoides. *C. argyrophylloides* apresenta monoterpenoides e sesquiterpenoides, mas não contém fenilpropanoides (DA SILVA-ALVES et al., 2015; DE MORAIS et al., 2006).

Entre as espécies deste gênero pode-se destacar a espécie *Croton zehntneri*, planta aromática nativa do ecossistema da Caatinga do Nordeste do Brasil, onde é popularmente conhecida como “canelinha”, “canela de cunhã” ou “canela-brava”. É uma planta subarborescente e decídua, e seu aroma varia entre espécimes dessa planta coletados em diferentes regiões do Nordeste, devido à variação na concentração dos constituintes químicos mais abundantes em seus óleos essenciais. Assim, quatro tipos químicos são distinguidos para essa espécie: anetol - para amostras coletados em Fortaleza-CE e Viçosa-CE; eugenol - para aqueles coletados em Areia Branca-RN e Quixadá-CE; metil-eugenol - para aquelas coletadas em Ipu-CE e Oeiras-PI; estragol - para as coletadas em Tianguá-CE e Granja-CE. As folhas de *C. zehntneri* são usadas para o preparo de chás, que são empregados pela população local para tratar distúrbios nervosos, ansiedade, convulsões, insônia e aliviar distúrbios gastrointestinais (AGUIAR et al., 2014; CAVALCANTI et al., 2012; DA COSTA et al., 2008; DA SILVA-ALVES et al., 2015; DE MORAIS et al., 2006).

Estragol (1-metoxi-4-(prop-2-enil)benzeno, também conhecido como metil chavicol), Figura 13, é um éter fenilpropanoide e constituinte natural de diversos óleos essenciais de plantas aromáticas como manjeriço (*Ocimum basilicum* L., Lamiaceae), estragão (*Artemisia*

*dracunculus* L., Asteraceae), erva-doce (*Pimpinella anisum* L., Apiaceae) (LEWINSOHN et al., 2000; ZELLER; HORST; RYCHLIK, 2009). Além disso, estragol tem sido usado como agente aromatizante em bebidas não alcoólicas, como condimento e em produtos medicinais, devido a suas propriedades inseticidas, antivirais, antimicrobianas, acaricida, miorelaxante e anticonvulsivantes (BAGAMBOULA; UYTENDAELE; DEBEVERE, 2004; CABRAL et al., 2014; CHANG; CHO; LI, 2009; DIAO et al., 2014; OBOLSKIY et al., 2011; PONTE et al., 2012; RODRIGUES et al., 2016; ZELLER; HORST; RYCHLIK, 2009).

**Figura 13** - Estrutura química do estragol



Apesar da variedade de atividades apresentadas pelos OEs, suas aplicações têm sido restritas como produtos farmacêuticos e conservantes de alimentos, devido à limitada solubilidade em água, instabilidade à luz, calor e oxigênio, e baixa biodisponibilidade. Assim, a aplicação dos óleos essenciais nas indústrias alimentícia, farmacêutica, cosmética e as características restritivas dos óleos podem ser aprimoradas pela formação do complexo de inclusão (CI) com ciclodextrinas (CDs) sem perder sua bioatividade (KFOURY et al., 2014, 2016; ROCHA et al., 2018).

CDs são oligossacarídeos cíclicos não tóxicos contendo 6 ( $\alpha$ -ciclodextrina), 7 ( $\beta$ -ciclodextrina), 8 ( $\gamma$ -ciclodextrina) ou mais unidades D-glicopiranosídicas unidas por ligações  $\alpha$ -1,4 glicosídicas obtidas a partir da degradação enzimática do amido ou pelo metabolismo de certas bactérias, como por exemplo *Bacillus macerans* (RAKMAI et al., 2017). CDs são moléculas cíclicas, mas devido à falta de rotação livre entre as unidades D-glicopiranosídicas, elas não são cilíndricas, mas tronco-cônicas. O diâmetro da cavidade das CDs é determinado pelo número de unidades de glicose e controla o tamanho do hóspede que pode ser complexado. Elas possuem uma superfície externa praticamente hidrofílica, a qual ajuda na solubilidade em água e uma cavidade hidrofóbica permitindo-as incluir hóspedes hidrofóbicos. A interação entre hóspede e CD leva a formação de complexo de inclusão não-covalentes, tanto em solução quanto em estado sólido. A formação do complexo de inclusão é um equilíbrio dinâmico permitindo o hóspede difundir-se reversivelmente da cavidade da CD (ABARCA et al., 2015; KFOURY et al., 2015a).

A  $\beta$ -CD possui solubilidade mínima em água, portanto é a mais provável que precipite em forma de cristais e, é a mais comumente usada por causa da sua alta eficiência de complexação, cavidade com dimensões adequadas e o baixo custo (DE SOUZA; MORGON, 2016; LI et al., 2015; ZHU et al., 2007).

A escolha do método de preparação do complexo de inclusão pode afetar as propriedades físico-químicas e o desempenho fisiológico dos sistemas de liberação de medicamentos baseados em CDs (ADEOYE et al., 2018). Muitos métodos são descritos na literatura para a preparação dos complexos sólidos (composto/CD). Alguns exemplos são a co-evaporação, co-precipitação, *spray drying*, liofilização, maxalagem, moagem, tecnologia de fluídos supercríticos (ABARCA et al., 2015; DA CUNHA FILHO; SÁ-BARRETO, 2007; JANTARAT et al., 2014). Muitos desses processos requerem um suporte energético muito alto, solventes orgânicos ou ambos (RUDRANGI et al., 2015).

O complexo de inclusão pode ser usado para combater a resistência de micróbios, além de reduzir a concentração dos compostos e a dose necessária a ser usada. Em adição, o uso de moléculas com as características para formar complexos de inclusão, como as CDs, associadas com substâncias antimicrobianas podem melhorar a solubilidade aquosa e prolongar a validade dos produtos (ANDRADE et al., 2017; HO et al., 2017).

O objetivo deste trabalho foi preparar complexo de inclusão do óleo essencial de *Croton zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina pelos métodos de co-precipitação seguida de liofilização e por *spray drying*, avaliando a eficiência de complexação de cada método por cromatografia em fase gasosa acoplada a um espectrômetro de massa (CG-EM) e espectroscopia Raman e ATR-FTIR.



## 5.4 Parte Experimental

### Material Vegetal

As folhas da *C. zehntneri* foram coletadas em outubro de 2016 na cidade de Simões-PI, Brasil, para a extração dos constituintes voláteis. Uma amostra foi identificada e depositada no Herbário Graziela Veloso da Universidade Federal do Piauí, com o número 29131. Registro SISGEN A9CE308.

### Extração de óleo essencial

O óleo essencial de *C. zehntneri* (OECZ) foi obtido a partir da hidrodestilação das folhas (100 g), utilizando o equipamento tipo Clevenger por aproximadamente 3 h. Ao fim do processo, o óleo obtido foi coletado, seco com sulfato de sódio, pesado e armazenado sob refrigeração. O óleo foi solubilizado em *n*-hexano para as análises de CG-EM.

### Condições do CG-EM

Para a caracterização da composição química do OECZ, previamente solubilizado em hexano, na proporção 1:100, foi utilizado um cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massa (CG-EM), Cromatógrafo Shimadzu<sup>®</sup>, modelo CGMS-QP2010 SE equipado com injetor automático AOC-5000 e uma coluna modelo SLB-5ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). As condições de análise foram as seguintes: gás de arraste: Hélio (fluxo de 1 mL min<sup>-1</sup>); temperatura do injetor de 250 °C; rampa de aquecimento, iniciando a 60 °C (permanecendo por 3 min), a uma taxa de 3 °C min<sup>-1</sup> até atingir 240 °C (permanecendo por 10 min); a temperatura do detector foi 250 °C; volume de injeção 1 µL, com razão split 1:100.

As condições do EM foram as seguintes: analisador de íons do tipo quadrupolo, operando por impacto de elétrons (70 eV), com interface a 250 °C; e os fragmentos de massas detectados na faixa de 45 a 450 Da. A identificação dos constituintes foi considerada quando a similaridade entre espectros de massas obtidos na amostra e os espectros padrões da biblioteca de dados (Wiley e NIST 08) foram maiores que 90% e de acordo com a literatura (ADAMS, 2009; DOOL; KRATZ, 1963; LIMA et al., 2009).

### Preparo do Complexo de Inclusão

O complexo de inclusão do OECZ/ $\beta$ -CD foi preparado de acordo com o método proposto por Jantar et al., (2014) com algumas modificações. O complexo OECZ/ $\beta$ -CD foi preparado na proporção molar de 1:1, definido de acordo com a composição química do OECZ

(estragol 90%), usando dois métodos de preparo, co-precipitação seguida de liofilização e *spray drying*.

Para a co-precipitação seguida de liofilização, 1 g de OECZ foi solubilizado em etanol PA e 9 g de  $\beta$ -CD foi solubilizado em água destilada a 55 °C. O OECZ foi adicionado à solução de  $\beta$ -CD, sob agitação a 150 rpm por 4 h sem aquecimento à temperatura ambiente de 25 °C  $\pm$  1. Em seguida, a suspensão obtida foi mantida no refrigerador (4 °C) durante a noite para a precipitação do complexo. Após esse período, o precipitado foi separado do sobrenadante com o auxílio de uma pipeta de *Pasteur* e liofilizado a -85 °C no liofilizador (marca Liobras L101). O material sólido obtido foi pesado, armazenado e denominado OECZ/ $\beta$ -CD CP.

Para *spray drying*, a suspensão formada por OECZ e  $\beta$ -CD obtida como descrito anteriormente, foi seca por aspensão em um mini *spray drier* (modelo BUCHI B-290), nas seguintes condições: temperatura de entrada de 105 °C, pressão de 0,9 bar e o fluxo de entrada de 3 mL min<sup>-1</sup>. O material sólido obtido foi pesado, armazenado e denominado OECZ/ $\beta$ -CD SD.

## **Caracterização dos Complexos de Inclusão**

### **Quantificação dos componentes do OECZ**

A concentração de OECZ presente nos complexos de inclusão foi obtida a partir da curva analítica de estragol, principal componente do OECZ, preparada a partir de diluições do estragol padrão (Sigma-Aldrich) em hexano, obtendo sete diluições variando de 5 a 500 mg L<sup>-1</sup>. Todas as diluições foram preparadas em triplicata e todas as soluções foram analisadas por CG-EM.

### **Eficiência de complexação**

A quantidade de óleo presente nos complexos de inclusão foi determinada pelo método de extração com solvente proposto por Rocha et al. (ROCHA et al., 2018), com algumas modificações. Quantidades equivalentes a 10 mg de OECZ do complexo de inclusão foram solubilizadas com 4 mL de água destilada em um frasco selado com tampa de rosca de baquelite e adicionado 4 mL de hexano, para a extração dos componentes do OECZ. A mistura foi aquecida em banho-maria a uma temperatura de 85  $\pm$  2 °C durante 15 min com agitação intermitente. Em seguida, o frasco foi resfriado à temperatura ambiente. A fase hexânica contendo o óleo essencial foi separada, com auxílio de uma pipeta, e a fase aquosa foi submetida a mais duas extrações sucessivas com hexano (2 x 4,0 mL). As frações hexânicas extraídas foram combinadas (volume total de 12 mL) e analisadas por CG-EM para a determinação da

eficiência de complexação (EC) através da Equação 1. O procedimento foi realizado em triplicata.

Equação 1 - Eficiência de complexação

$$EC = \frac{A_{CI}}{A_{OECZ}} \times 100$$

No qual,  $A_{CI}$  corresponde a área do pico do estragol no complexo de inclusão e  $A_{OECZ}$  a área do pico do estragol no OECZ.

### **Espectroscopia de absorção no infravermelho por refletância total atenuada com transformada de Fourier (ATR-FTIR)**

Os espectros de ATR-FTIR do OECZ,  $\beta$ -CD e dos complexos de inclusão OECZ/ $\beta$ -CD CP e OECZ/ $\beta$ -CD SD foram obtidos na região do infravermelho (4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ ) em um espectrofotômetro *Agilent Carey 360*. As amostras foram colocadas diretamente na superfície do cristal do acessório de ATR, aplicando uma ligeira pressão para promover o contato entre as amostras e a superfície do cristal. Os espectros foram obtidos a partir de 64 varreduras e uma resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Espectroscopia Raman**

Os espectros Raman do OECZ,  $\beta$ -CD e dos complexos de inclusão OECZ/ $\beta$ -CD CP e OECZ/ $\beta$ -CD SD foram obtidos com um microscópio Raman dispersivo *Bruker Senterra* com um sistema de detecção com um dispositivo de carga acoplada, com uma objetiva de  $\times 50$ . O comprimento de onda de excitação foi de 785 nm, obtido usando um laser de estado sólido. As medidas foram calibradas com silício cristalino e a resolução foi de cerca de 3  $\text{cm}^{-1}$  e para cada espectro 10 acumulações de 10 s para cada espectro.

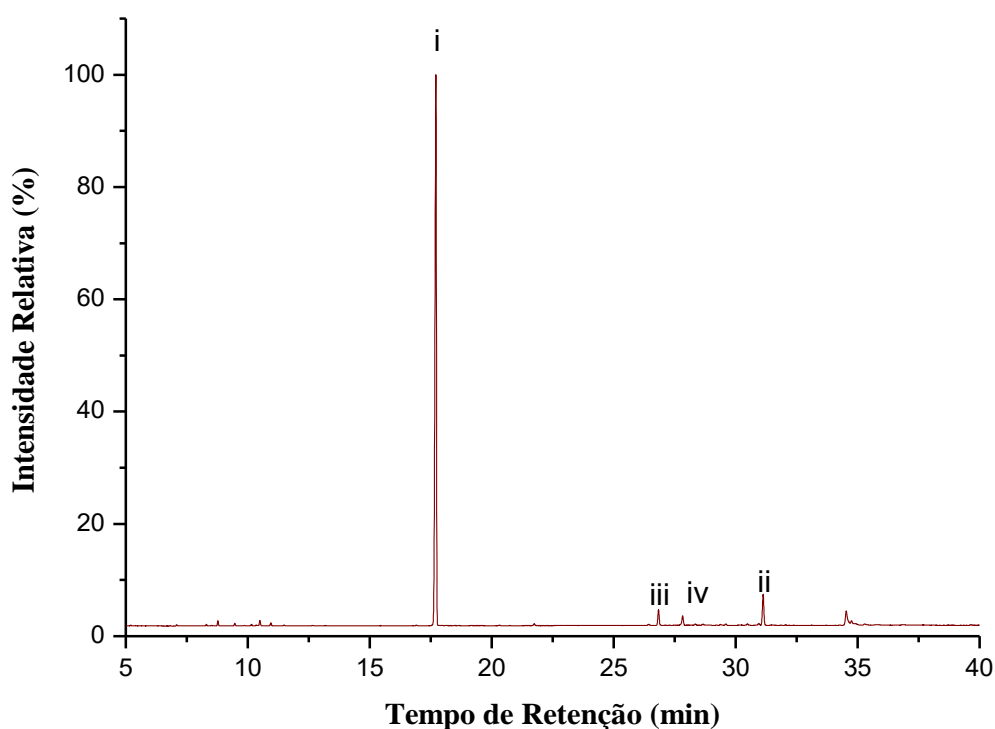
## 5.5 Resultados e Discussão

### Composição Química do OECZ

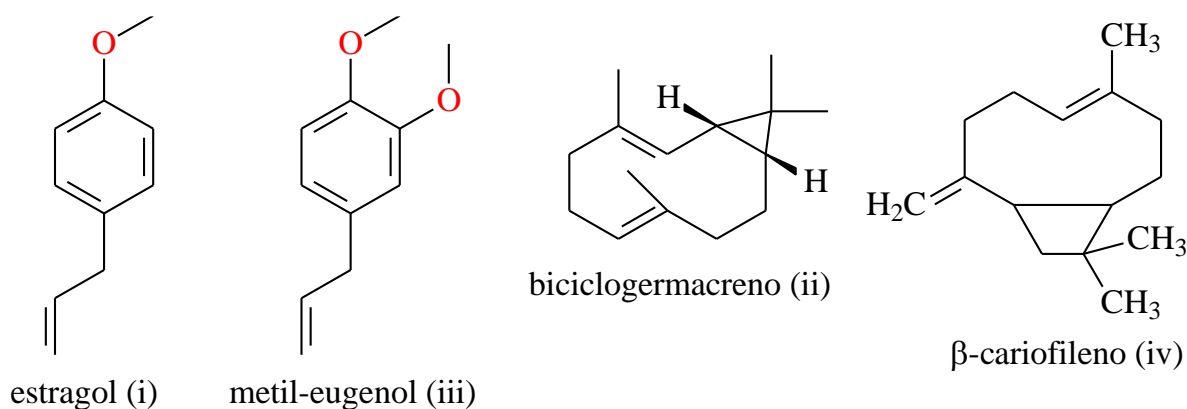
O óleo essencial de *C. zehntneri* (OECZ) foi obtido com rendimento de 3% ((massa do óleo obtido/massa das folhas secas) x 100%). Estudos têm demonstrado que as folhas de *C. zehntneri* são ricas em óleos essenciais, que comumente compreendem 2-4% do peso das folhas secas (CAVALCANTI et al., 2012).

A análise do óleo foi realizada por CG-EM e foi possível a identificação de 98,1% dos picos integrados. Os espectros de massa foram considerados, quando o índice de similaridade foi superior a 95%. A Figura 14 mostra o perfil cromatográfico do OECZ, cujos principais constituintes foram o estragol (i) (90,1%), componente majoritário, biciclogermacreno (ii) (4,9%), metil-eugenol (iii) (2,1%) e  $\beta$ -cariofileno (iv) (1,0%). As estruturas químicas dos compostos identificados podem ser observadas na Figura 15.

**Figura 14** - Cromatograma do óleo essencial de *Croton zehntneri*



**Figura 15** - Estrutura química dos compostos identificados no óleo essencial de *Croton zehntneri*



De acordo com ANDRADE et al., 2015, o principal componente do óleo essencial de *C. zehntneri* obtido a partir das folhas coletadas em Simões-PI, Brasil, é o estragol. Estragol é um composto com baixa solubilidade em água e é volátil. No entanto, as características limitadas do estragol podem ser superadas pela formação do complexo de inclusão com ciclodextrinas (GODFREY; MCNAUGHTON; EVANS, 2013).

### Preparo do complexo de inclusão

Complexo de inclusão é uma alternativa para aumentar a estabilidade de compostos voláteis, protegendo-os contra condições ambientais adversas, e é definido como um processo pelo qual as partículas são envolvidas por um revestimento, produzindo pequenas cápsulas com muitas propriedades, como exemplo, o aumento da biodisponibilidade destes compostos em sistemas biológicos. (REZENDE; NOGUEIRA; NARAIN, 2018). A literatura relata vários métodos de preparo de complexos de inclusão sólidos com CDs. Para este estudo, complexos de inclusão sólidos foram preparados usando os métodos de co-precipitação seguida de liofilização e por *spray drying*.

A determinação do rendimento é uma medida importante para se conhecer a eficiência de qualquer processo e selecionar o método mais eficaz para produzir complexos de inclusão (RUDRANGI et al., 2015). Assim, os rendimentos dos complexos para cada método foram calculados em função da massa obtida na formação do complexo e a soma das massas iniciais de OECZ e  $\beta$ -CD.

Os rendimentos obtidos para o OECZ/ $\beta$ -CD CP e OECZ/ $\beta$ -CD SD foram 79% e 82% respectivamente, valores considerados altos para essas técnicas. RUDRANGI et al., 2015, em

seu estudo de métodos de preparo de complexos de inclusão, relataram um rendimento percentual de 90,1% para a secagem por liofilização e 60,3% para *spray drying*. Wang et al., (2011) também relatou rendimento superior a 78% na complexação de óleo essencial pelo método de co-precipitação.

Durante os processos de secagem do complexo de inclusão ocorrem perdas de massa dos complexos. Um maior rendimento era esperado, mas a recuperação do OECZ/ $\beta$ -CD SD foi difícil devido à deposição eletrostática do complexo na parede interna da câmara do *spray drier*. Já, o rendimento de OECZ/ $\beta$ -CD CP pode estar relacionado com a quantidade de complexo que dissolvida no sobrenadante. Portanto, os métodos de preparo e o material de partida influenciam diretamente o rendimento dos complexos.

*Spray drying* é o método de secagem mais utilizado na indústria alimentar, uma vez que é rentável, rápido e produz em larga escala, sendo flexível (MOAYYEDI et al., 2018). Entretanto, o método possui algumas limitações relacionadas ao uso de materiais sensíveis ao calor e requer um ajuste preciso da temperatura do gás quente utilizado (ALI; LAMPRECHT, 2014). Por outro lado, a liofilização é especialmente útil para compostos que não podem entrar em contato com aquecimento, a baixa temperatura minimiza a perda de compostos voláteis. A principal desvantagem deste método é a produção em larga escala, devido a quantidade de material a ser secado e o método de preparo é oneroso (DEL VALLE, 2004).

Neste contexto, os métodos *spray drying* e liofilização ganham importância em diferentes áreas. No entanto, estes são processos que operam em diferentes condições de temperatura e tempo e, portanto, resultam em produtos com características diferentes. Estes processos são amplamente utilizados para a microencapsulação de extratos e outros compostos bioativos de fontes naturais (BEUGUEL et al., 2018).

### **Caracterização do complexo de inclusão**

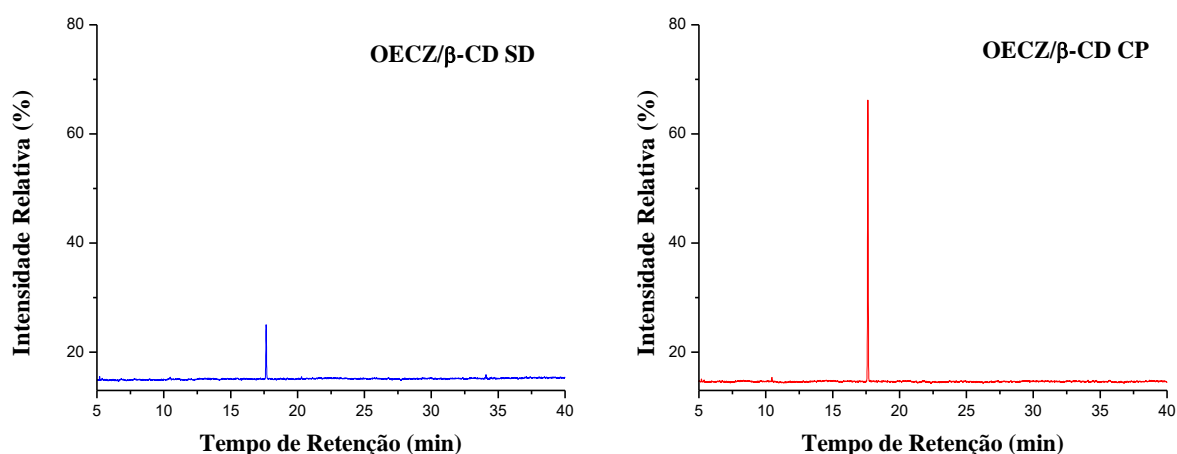
Para estender as aplicações dos óleos essenciais é necessário diminuir a volatilidade dos compostos presentes no óleo essencial para obter uma vida útil mais longa dos produtos. A complexação é um processo pelo qual um óleo essencial é ligado à uma matriz transportadora para fornecer um material em pó seco. Controlando a volatilidade, pode-se também melhorar os efeitos biológicos dos OEs (BAŞER; BUCHBAUER, 2010).

A formação do complexo é um ajuste dimensional entre a cavidade do hospedeiro e a molécula hóspede, mediada pela atração não polar da molécula lipofílica à cavidade interna lipofílica da CD enquanto seus grupos hidroxilas são orientadas para a superfície externa

hidrofílica. Durante a formação do complexo de inclusão há interação entre a CD e a molécula hóspede e não são formadas e/ou quebradas ligações químicas (ADEOYE et al., 2018; DEL VALLE, 2004).

O perfil cromatográfico dos constituintes extraídos dos complexos de inclusão, Figura 16, permitiram determinar apenas a presença de estragol nos dois métodos de preparo dos CIs, demonstrando que o uso da técnica de secagem por aspersão, *spray drying*, mesmo utilizando altas temperaturas, foi possível a complexação do estragol.

**Figura 16** - Cromatogramas dos óleos essenciais de *C. zehntneri* extraídos dos complexos de inclusão preparados pelos métodos de *spray drying* (OECZ/ $\beta$ -CD SD) e co-precipitação seguido de liofilização (OECZ/ $\beta$ -CD CP)



A curva analítica foi construída a partir de sete diferentes concentrações (5, 10, 50, 100, 200, 300, 400 e 500 mg L<sup>-1</sup>), sendo que cada concentração foi preparada em triplicata. Através da equação  $y = 11555x - 50619$ ;  $R^2 = 0,9964$  foi possível a quantificação da massa do estragol presente nos complexos de inclusão, assim, para cada 100 mg de complexo de inclusão OECZ/ $\beta$ -CD SD e OECZ/ $\beta$ -CD CP tem 1,2 mg e 5,7 mg, respectivamente, de estragol. A extração do complexo de inclusão permitiu determinar que apenas o estragol, o principal constituinte do OECZ, foi complexado. Assim, para as análises de ATR-FTIR e Raman, o estragol foi considerado o único constituinte do OECZ.

A eficiência de complexação, calculada para os dois complexos OECZ/ $\beta$ -CD SD e OECZ/ $\beta$ -CD CP foi determinada em 10% e 50%, respectivamente, demonstrando maior eficiência de complexação do estragol quando preparado por co-precipitação seguido de liofilização. Esses resultados mostraram eficiência de complexação relativamente alta usando

como método de preparo co-precipitação seguido de liofilização em comparação ao trabalho realizado por Kfoury et al., (2015), que utilizou a mesma técnica de preparo, co-precipitação, e mesma relação molar ( $\beta$ -CD:Estragol), e obteve uma eficiência de complexação de 25%. Os valores das eficiências de complexação diferem devido ao uso de altas temperaturas no *spray dryer*, que pode ter causado a perda de OECZ por volatilização. Por outro lado, liofilização utiliza alto vácuo e baixas temperaturas, reduzindo a perda por volatilização (BEUGUEL et al., 2018).

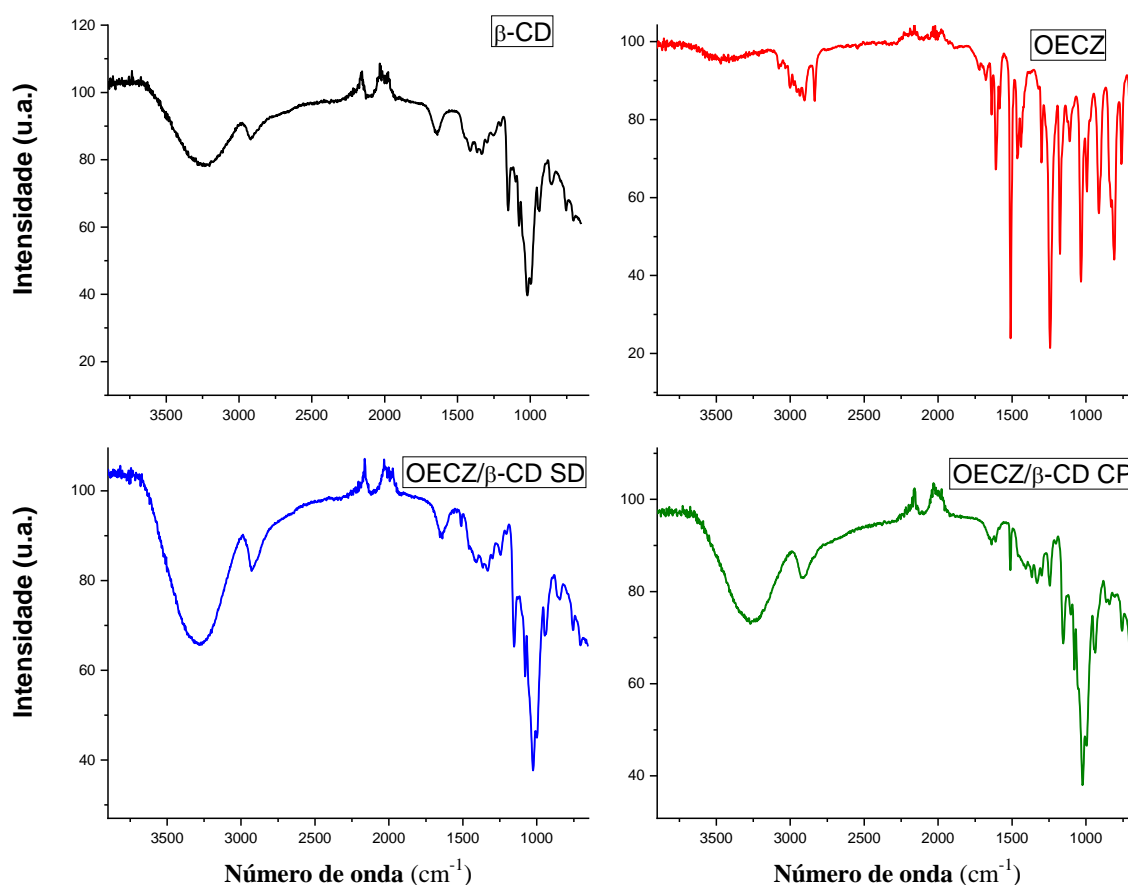
A formação do complexo de inclusão é favorecida pela estrutura e as propriedades físico-químicas das moléculas hóspedes, que devem se ajustar total ou parcialmente na cavidade da CD. A massa molecular do estragol ( $148 \text{ g mol}^{-1}$ ) é compatível com o tamanho da cavidade da  $\beta$ -CD, a qual é capaz de complexar substâncias na faixa de massa molecular entre 100 e 400  $\text{g mol}^{-1}$  (AGUIAR et al., 2014; DA CUNHA FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

#### **Espectroscopia de absorção no infravermelho por refletância total atenuada com transformada de Fourier (ATR-FTIR)**

A espectroscopia ATR-FTIR pode fornecer importantes vantagens em relação à técnica FTIR, como por exemplo, não é necessário nenhum procedimento na amostra, conseqüentemente, os espectros obtidos evitam todos os problemas relacionados à dispersão usual da amostra em brometo de potássio (KBr), permitindo maior reprodutibilidade dos espectros, tornando a técnica de ATR-FTIR muito adequada também em mostrar diferenças nas formas de estado sólido, incluindo formas hidratadas e polimórficas, e na identificação e caracterização de formulações farmacêuticas (GUDI et al., 2014; KAZARIAN; WRAY, 2010). A técnica de ATR-FTIR pode ser usada para investigar a variação da forma, intensidade e posição dos picos (KFOURY et al., 2015b). Os espectros de ATR-FTIR da  $\beta$ -CD, OECZ, OECZ/ $\beta$ -CD SD e OECZ/ $\beta$ -CD CP estão representados na Figura 17.



**Figura 17** - Espectros de ATR-FTIR da  $\beta$ -CD, OECZ, OECZ/ $\beta$ -CD SD e OECZ/ $\beta$ -CD CP



O espectro de ATR-FTIR do OECZ apresentou bandas entre  $3077$  e  $2835\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C-H),  $1609\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C=C),  $1513\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C=C do anel aromático),  $1242$  e  $1034\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C-O-C assimétrico e simétrico, respectivamente) e  $808\text{ cm}^{-1}$  (desdobramento do anel aromático *para* dissustituído). O espectro de ATR-FTIR da  $\beta$ -CD apresentou bandas em  $3231\text{ cm}^{-1}$  (estiramento O-H),  $2912\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C-H),  $1157\text{ cm}^{-1}$  e  $1020\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C-O-C assimétrico e simétrico, respectivamente) (AGUIAR et al., 2014; KFOURY et al., (2015b); ROCHA et al., 2018).

Os espectros de ATR-FTIR do OECZ/ $\beta$ -CD CP e ATR-FTIR OECZ/ $\beta$ -CD SD são semelhantes ao espectro da  $\beta$ -CD indicando que não há forte interação entre o hóspede (estragol) e os grupos C-C, C-O-C ou OH da  $\beta$ -CD. Observou-se que a banda de estiramento O-H da  $\beta$ -CD foram deslocadas de  $3231\text{ cm}^{-1}$  para  $3280\text{ cm}^{-1}$  no complexo OECZ/ $\beta$ -CD CP e  $3253\text{ cm}^{-1}$  no complexo OECZ/ $\beta$ -CD SD, e a banda de estiramento C-H da  $\beta$ -CD também foi deslocada de  $2919\text{ cm}^{-1}$  para  $2926\text{ cm}^{-1}$  no complexo OECZ/ $\beta$ -CD CP e  $2906\text{ cm}^{-1}$  no complexo OECZ/ $\beta$ -CD SD. (AGUIAR et al., 2014; ROCHA et al., 2018).

O espectro de ATR-FTIR do OECZ/ $\beta$ -CD CP apresentou similaridade ao espectro da  $\beta$ -CD, mas pode-se observar bandas em 1245 e 1518  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento C-O-C e C=C do anel aromático do estragol, composto majoritário do OECZ. Entretanto, eles representam uma baixa intensidade, provavelmente devido à baixa quantidade de estragol (5,7% m/m) no complexo quando comparado com  $\beta$ -CD. O espectro de ATR-FTIR OECZ/ $\beta$ -CD SD não mostrou mudanças significativas quando comparado ao espectro da  $\beta$ -CD, confirmando a baixa eficiência de complexação pelo método de preparo por *spray drying*. Os resultados corroboram com os obtidos por KFOURY et al., 2015b e AGUIAR et al., 2014.

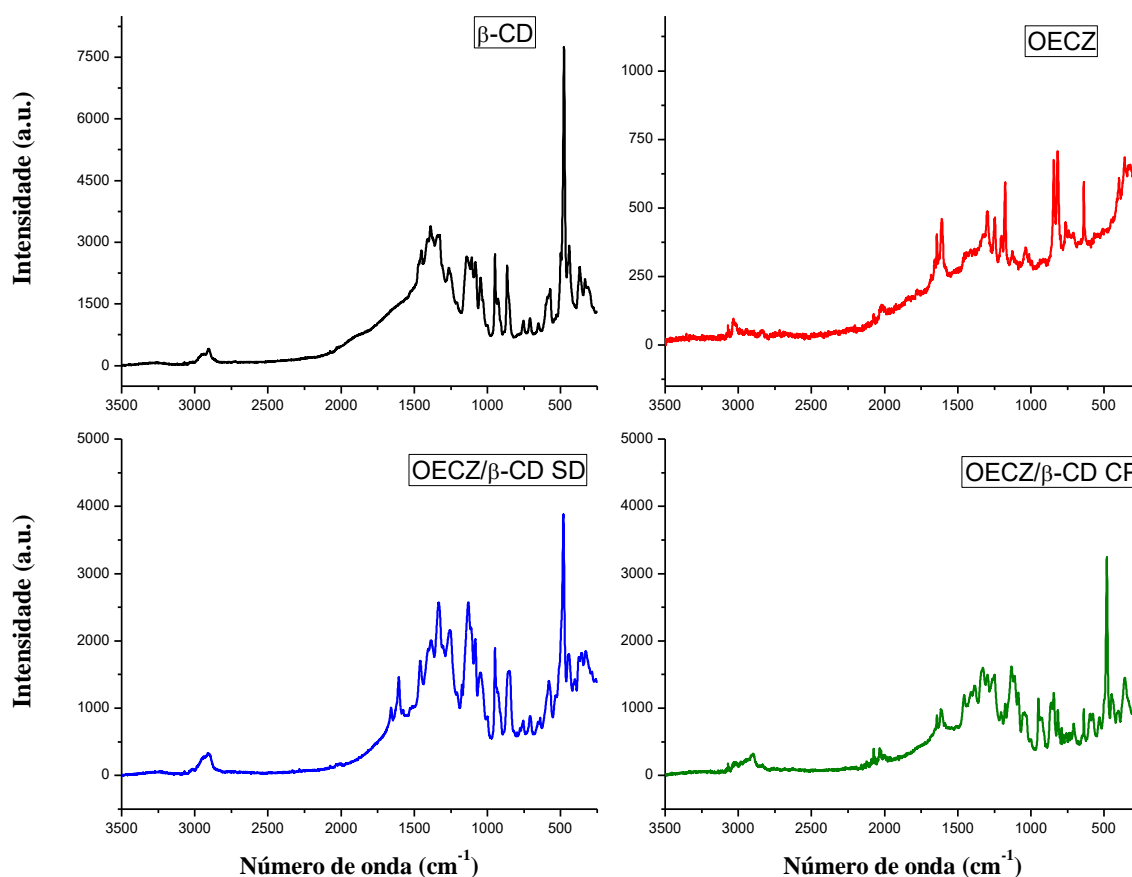
Portanto, a técnica de ATR-FTIR permitiu obter uma boa evidência para a formação de complexos entre  $\beta$ -CD e OECZ usando a co-precipitação acoplada ao método de liofilização. As interações pareciam ocorrer devido à entrada do anel aromático do estragol na cavidade da  $\beta$ -CD.

### **Espectroscopia Raman**

A espectroscopia Raman tem sido amplamente aplicada na indústria farmacêutica e tem sido sugerida como uma ferramenta potencial para o estudo da formação de complexos de inclusão. Em comparação com a espectroscopia FTIV, Raman tem algumas vantagens importantes, provenientes do fato de que o efeito Raman se manifesta na luz dispersa em oposição à luz absorvida por uma amostra. Consequentemente, a espectroscopia Raman necessita de pouca ou nenhuma preparação de amostra (DE OLIVEIRA et al., 2011; LARKIN, 2011; SCHULZ; BARANSKA, 2007).

O princípio da espectroscopia Raman é a mudança da polarizabilidade de uma ligação através da absorção de luz. Consequentemente, as estruturas com ligações de carbono insaturadas, especialmente quando conjugadas, são altamente ativas em Raman. A técnica Raman pode ser usada para monitorar a vibração das bandas C=C, que são altamente sensíveis à formação do complexo de inclusão (GUDI et al., 2014; LARKIN, 2011; ROCHA et al., 2018). Os espectros Raman da  $\beta$ -CD, OECZ, OECZ/ $\beta$ -CD SD e OECZ/ $\beta$ -CD CP estão apresentados na Figura 18.

**Figura 18** - Espectros Raman da  $\beta$ -CD, OECZ, OECZ/ $\beta$ -CD SD e OECZ/ $\beta$ -CD CP



No espectro Raman do OECZ, a Figura 18, apresenta banda em torno de  $1643\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C=C) relacionada a uma ligação dupla não conjugada do estragol,  $1610\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C=C do anel aromático),  $1298$  e  $1176\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C-O-C),  $845$  e  $818\text{ cm}^{-1}$  (deformação C-H do anel aromático) e  $638\text{ cm}^{-1}$  (anel aromático *p*-substituído). Estes picos representam a impressão digital do OECZ. Analisando o espectro da  $\beta$ -CD, as bandas em torno de  $1339$ ,  $948$ ,  $861$ ,  $570$  e  $479\text{ cm}^{-1}$  podem estar relacionadas a estiramento C-H, hidroxilas alcoólicas, ligações C-O-C entre glicoses, entre outras correlações. Ao comparar os espectros Raman do complexo OECZ/ $\beta$ -CD CP com OECZ, algumas bandas têm praticamente o mesmo número de onda, mas intensidade aumentada, como as bandas em torno de  $1643\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C=C),  $1616\text{ cm}^{-1}$  (C=C do anel aromático),  $1298$  e  $1176\text{ cm}^{-1}$  (estiramento C-O-C),  $847$  e  $820\text{ cm}^{-1}$  (C-H do anel aromático) e  $638\text{ cm}^{-1}$  (anel aromático *p*-substituído) (DE OLIVEIRA et al., 2011; GUDI et al., 2014; LARKIN, 2011; SCHULZ et al., 2005; SCHULZ; BARANSKA, 2007). Ao analisar espectros Raman do complexo OECZ/ $\beta$ -CD SD, mesmas características estão presentes, mas algumas bandas não foram observadas, e o espectro tem maior similaridade com o espectro da  $\beta$ -CD.

A partir dos espectros Raman foi possível observar a formação do complexo de inclusão entre  $\beta$ -CD e OECZ e não foi observado o aparecimento de novas bandas vibracionais nos espectros Raman dos complexos de inclusão, indicando que não ocorreu formação de ligações químicas entre o OECZ e  $\beta$ -CD.

## 5.6 Conclusão

As folhas de *C. zehntneri* são ricas em óleo essencial, o qual foi analisado por GC-EM e apresentou o estragol como o componente majoritário, além do biciclogermacreno, metil-eugenol e  $\beta$ -cariofileno. A eficiência de complexação (EC%) foi determinada para cada complexo de inclusão e observou-se o maior valor da EC% para o complexo de inclusão sólido preparado utilizando a co-precipitação seguido por liofilização (50%), em comparação ao preparo por *spray drying* (10%). A espectroscopia ATR-FTIR e Raman confirmam a formação do complexo de inclusão entre OECZ e  $\beta$ -CD por ambos os métodos de preparo. Assim, este estudo demonstra a formação do complexo de inclusão do estragol e a  $\beta$ -CD, com maior eficiência pelo método de co-precipitação, sugerindo que a complexação com CD poderia ser um meio eficaz para melhorar a estabilidade do OECZ.

## 5.7 Referencias

ABARCA, R. L.; RODRÍGUEZ, F. J.; GUARDA, A.; GALOTTO, M. J.; BRUNA, J. E. Characterization of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component. **Food Chemistry**, v. 196, p. 968–975, 2015.

ADAMS, R. **Identification of Essential oil components by gas Chromatography / Quadrupole Mass Spectroscopy**. 4 ed.; Illinois: Allured Publishing Corporation, 2009.

ADEOYE, O.; COSTA, C.; CASIMIRO, T.; AGUIAR-RICARDO, A.; CABRAL-MARQUES, H. Preparation of ibuprofen / hydroxypropyl-  $\gamma$  -cyclodextrin inclusion complexes using supercritical CO<sub>2</sub> -assisted spray drying. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 133, n. 9, p. 479–485, 2018.

AGUIAR, U. N.; DE LIMA, S. G.; ROCHA, M. S.; DE FREITAS, R. M.; OLIVEIRA, T. M.; SILVA, R. M.; MOURA, L. C. B.; DE ALMEIDA, L. T. G. Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de *Croton zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 50–55, 2014.

ALI, M. E.; LAMPRECHT, A. Spray freeze drying for dry powder inhalation of nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 87, n. 3, p. 510–517, 2014.

ANDRADE, T. A.; FREITAS, T. S.; ARAÚJO, F. O.; MENEZES, P. P.; DÓRIA, G. A. A.; RABELO, A. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; SANTOS, M. R. V.; BEZERRA, D. P.; SERAFINI, M. R.; MENEZES, I. R. A.; NUNES, P. S.; ARAÚJO, A. A. S.; COSTA, M. S.; CAMPINA, F. F.; SANTOS, A. T. L.; SILVA, A. R. P.; COUTINHO, H. D. M. Physico-chemical characterization and antibacterial activity of inclusion complexes of *Hyptis martiusii* Benth essential oil in  $\beta$ -cyclodextrin. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 89, p. 201–207, 2017.

ANDRADE, T. C. B.; LIMA, S. G. D.; FREITAS, R. M.; ROCHA, M. S.; ISLAM, T.; SILVA, T. G. D.; MILITÃO, G. C. G. Isolation, characterization and evaluation of antimicrobial and cytotoxic activity of estragole, obtained from the essential oil of *Croton zehntneri* (Euphorbiaceae). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 87, n. 1, p. 173–182, 2015.

BAGAMBOULA, C. F.; UYTENDAELE, M.; DEBEVERE, J. Inhibitory effect of thyme and basil essential oils, carvacrol, thymol, estragol, linalool and p-cymene towards *Shigella sonnei* and *S. flexneri*. **Food Microbiology**, v. 21, n. 1, p. 33–42, 2004.

BAŞER, K. .; BUCHBAUER, G. **Handbook of Essential oils: Science, Technology, and Applications**. 2.ed. New York: 2015.

BERRY, P. E.; HIPPI, A. L.; WURDACK, K. J.; VAN EE, B.; RIINA, R. Molecular phylogenetics of the giant genus *Croton* and tribe *Crotoneae* (Euphorbiaceae sensu stricto) using ITS and trnL-trnF DNA sequence data. **American Journal of Botany**, v. 92, n. 9, p. 1520–1534, 2005.

BEUGUEL, Q.; TAVARES, J. R.; CARREAU, P. J.; HEUZEY, M. Ultrasonication of spray- and freeze-dried cellulose nanocrystals in water. **Journal of Colloid And Interface Science**, v. 516, p. 23–33, 2018.

CABRAL, P. H. B.; DE MORAIS CAMPOS, R.; FONTELES, M. C.; SANTOS, C. F.; LEAL CARDOSO, J. H.; NASCIMENTO, N. R. F. Effects of the essential oil of *Croton zehntneri* and its major components, anethole and estragole, on the rat corpora cavernosa. **Life Sciences**, v. 112, n. 1–2, p. 74–81, 2014.

CAVALCANTI, J. M.; HENRIQUE LEAL-CARDOSO, J.; LEITE DINIZ, L. R.; GOMES PORTELLA, V.; OLIVEIRA COSTA, C.; BARRETO MEDEIROS LINARD, C. F.; ALVES, K.; DE PAULA ROCHA, M. V. A.; CALADO LIMA, C.; MARILANDE CECATTO, V.; COELHO-DE-SOUZA, A. N. The essential oil of *Croton zehntneri* and trans-anethole improves cutaneous wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, n. 2, p. 240–247, 2012.

CHANG, C. L.; CHO, I. K.; LI, Q. X. Insecticidal activity of basil oil, trans-anethole, estragole, and linalool to adult fruit flies of *Ceratitis capitata*, *Bactrocera dorsalis*, and *Bactrocera cucurbitae*. **Journal of economic entomology**, v. 102, n. 1, p. 203–209, 2009.

DA COSTA, J. G. M.; RODRIGUES, F. F. G.; ANGÉLICO, E. C.; PEREIRA, C. K. B.; DE SOUZA, E. O.; CALDAS, G. F. R.; SILVA, M. R.; SANTOS, N. K. A.; MOTA, M. L.; DOS SANTOS, P. F. Composição química e avaliação da atividade antibacteriana e toxicidade do óleo essencial de *Croton zehntneri* (variedade estragol). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 4, p. 583–586, 2008.

DA CUNHA FILHO, M. S. S.; SÁ-BARRETO, L. C. L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p. 1–9, 2007.

DA SILVA-ALVES, K. S.; FERREIRA-DA-SILVA, F. W.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; ALBUQUERQUE, A. A. C.; DO VALE, O. C.; LEAL-CARDOSO, J. H. Essential oil of *Croton zehntneri* and its main constituent anethole block excitability of rat peripheral nerve. **Planta Medica**, v. 81, n. 4, p. 292–297, 2015.

DE MORAIS, S. M.; CATUNDA, F. E. A.; DA SILVA, A. R. A.; NETO, J. S. M.; RONDINA, D.; LEAL CARDOSO, J. H. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de *Croton* do nordeste do Brasil. **Quimica Nova**, v. 29, n. 5, p. 907–910, 2006.

DE OLIVEIRA, V. E.; ALMEIDA, E. W. C.; CASTRO, H. V.; EDWARDS, H. G. M.; DOS SANTOS, H. F.; DE OLIVEIRA, L. F. C. Carotenoids and  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes: Raman spectroscopy and theoretical investigation. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 30, p. 8511–8519, 2011.

DE SOUZA, A. R.; MORGON, N. H. Interação entre o Dímero de Apocinina e Ciclodextrina. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 2, p. 417–424, 2016.

DEL VALLE, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: A review. **Process Biochemistry**, v. 39, n. 9, p. 1033–1046, 2004.

DIAO, W.-R.; ZHANG, L.-L.; FENG, S.-S.; XU, J.-G. Chemical composition, antibacterial activity and mechanism of action of essential oil from seeds of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). **Journal of Food Protection**, v. 77, n. 10, p. 1740–1746, 2014.

DOOL, H. VAN DEN; KRATZ, P. D. A generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 11, n. 3, p. 463–471, 1963.

GODFREY, P. D.; MCNAUGHTON, D.; EVANS, C. J. The millimetre-wave spectrum of estragole. **Chemical Physics Letters**, v. 580, p. 37–42, 2013.

GUDI, G.; KRÄHMER, A.; KRÜGER, H.; HENNIG, L.; SCHULZ, H. Discrimination of fennel chemotypes applying IR and raman spectroscopy: Discovery of a new  $\gamma$ -asarone chemotype. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 16, p. 3537–3547, 2014.

HO, S.; YIN, Y.; JAMES, D.; FONG, L. Inclusion complexation of catechin by  $\beta$ -cyclodextrins: Characterization and storage stability. **LWT - Food Science and Technology**, v. 86, p. 555–565, 2017.

JANTARAT, C.; SIRATHANARUN, P.; RATAPONGSAI, S.; WATCHARAKA, P.; SUNYAPONG, S.; WADU, A. Curcumin-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Preparation Methods Effect of Common Solvent Evaporation, Freeze Drying, and pH Shift on Solubility and Stability of Curcumin. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 8, p. 1215–1223, 2014.

KAZARIAN, S. G.; WRAY, P. S. Applications of FTIR Spectroscopic Imaging in Pharmaceutical Science. **Raman, Infrared, and Near-Infrared Chemical Imaging**, p. 185–204, 2010.

KFOURY, M.; LANDY, D.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Effect of cyclodextrin complexation on phenylpropanoids' solubility and antioxidant activity. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 2322–2331, 2014.

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Promising applications of cyclodextrins in food: Improvement of essential oils retention, controlled release and antiradical activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 131, p. 264–272, 2015a.

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; RUELLAN, S.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Complexation of estragole as pure compound and as main component of basil and tarragon essential oils with cyclodextrins. **Carbohydrate Polymers**, v. 118, p. 156–164, 2015b.

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; LARSEN, K. L.; FOURMENTIN, S. Release studies of trans-anethole from  $\beta$ -cyclodextrin solid inclusion complexes by Multiple Headspace Extraction. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 1245–1250, 2016.

LARKIN, P. **Infrared and Raman Spectroscopy; Principles and Spectral Interpretation, 1st Edition** | Peter Larkin | ISBN 9780123869845. [s.l.] Elsevier, 2011.



LEWINSOHN, E.; ZIV-RAZ, I.; DUDAI, N.; TADMOR, Y.; LASTOCHKIN, E.; LARKOV, O.; CHAIMOVITSH, D.; RAVID, U.; PUTIEVSKY, E.; PICHERSKY, E.; SHOHAM, Y. Biosynthesis of estragole and methyl-eugenol in sweet basil (*Ocimum*). **Plant Science**, v. 160, p. 27–35, 2000.

LI, W.; LIU, X.; YANG, Q.; ZHANG, N.; DU, Y.; ZHU, H. Preparation and characterization of inclusion complex of benzyl isothiocyanate extracted from papaya seed with  $\beta$ -cyclodextrin. **Food Chemistry**, v. 184, p. 99–104, 2015.

LIMA, S. G. D. E.; NETO, J. M. M.; CITO, A. M. G. L.; COSTA, J. G. M. D. A.; REIS, F. A. M. Monoterpenes, sesquiterpenes and fatty acids from *Julocroton Triquetar* (Euphorbiaceae) from Ceara - Brazil. **J. Chil. Chem. Soc.**, v. 1, p. 55–57, 2009.

MENDEL, M.; CHŁOPECKA, M.; DZIEKAN, N.; KARLIK, W. Phytogetic feed additives as potential gut contractility modifiers – A review. **Animal Feed Science and Technology**, v. 230, n. May, p. 30–46, 2017.

MOAYYEDI, M.; ESKANDARI, M. H.; RAD, A. H. E.; ZIAEE, E.; KHODAPARAST, M. H. H.; GOLMAKANI, M. T. Effect of drying methods (electrospraying, freeze drying and spray drying) on survival and viability of microencapsulated *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 7469. **Journal of Functional Foods**, v. 40, n. July 2017, p. 391–399, 2018.

OBOLSKIY, D.; PISCHEL, I.; FEISTEL, B.; GLOTOV, N.; HEINRICH, M. *Artemisia dracuncululus* L. (tarragon): A critical review of its traditional use, chemical composition, pharmacology, and safety. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 21, p. 11367–11384, 2011.

PONTE, E. L.; SOUSA, P. L.; ROCHA, M. V. A. P.; SOARES, P. M. G.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; LEAL-CARDOSO, J. H.; ASSREUY, A. M. S. Comparative study of the anti-edematogenic effects of anethole and estragole. **Pharmacological Reports**, v. 64, n. 4, p. 984–990, 2012.

RAKMAI, J.; CHEIRSILP, B.; MEJUTO, J. C.; TORRADO-AGRASAR, A.; SIMAL-GÁNDARA, J. Physico-chemical characterization and evaluation of bio-efficacies of black pepper essential oil encapsulated in hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. **Food Hydrocolloids**, v. 65, p. 157–164, 2017.

REZENDE, Y. R. R. S.; NOGUEIRA, J. P.; NARAIN, N. Microencapsulation of extracts of bioactive compounds obtained from acerola (*Malpighia emarginata* DC) pulp and residue by spray and freeze drying: Chemical, morphological and chemometric characterization. **Food Chemistry**, v. 254, n. November 2017, p. 281–291, 2018.

ROCHA, M. S.; DE LIMA, S. G.; BARTOLOMEU C. V.; COSTA, J. G. M.; SANTOS, F. E. P. Characterization of the inclusion complex of the essential oil of *Lantana camara* L. and  $\beta$ -cyclodextrin by vibrational spectroscopy, GC-MS, and X-ray diffraction. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 91, n. 95, p. 95–104, 2018.

- RODRIGUES, L. B.; MARTINS, A O. B. P. B.; CESÁRIO, F. R. A. S.; CASTRO, F. F.; DE ALBUQUERQUE, T. R.; FERNANDES, M. N. M.; DA SILVA, B. A. F.; JÚNIOR, L. J. Q.; DA COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M.; BARBOSA, R.; MENEZES, I. R. A. Anti-inflammatory and antiedematogenic activity of the *Ocimum basilicum* essential oil and its main compound estragole: *in vivo* mouse models. **Chemico-Biological Interactions**, v. 257, p. 14–25, 2016.
- RUDRANGI, S. R. S.; BHOMIA, R.; TRIVEDI, V.; VINE, G. J.; MITCHELL, J. C.; ALEXANDER, B. D.; WICKS, S. R. Influence of the preparation method on the physicochemical properties of indomethacin and methyl- $\beta$ -cyclodextrin complexes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 479, n. 2, p. 381–390, 2015.
- SCHULZ, H.; ÖZKAN, G.; BARANSKA, M.; KRÜGER, H.; ÖZCAN, M. Characterisation of essential oil plants from Turkey by IR and Raman spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, v. 39, n. 2, p. 249–256, 2005.
- SCHULZ, H.; BARANSKA, M. Identification and quantification of valuable plant substances by IR and Raman spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, v. 43, n. 1, p. 13–25, 2007.
- SODRÉ, R. C.; DA SILVA, M. J. O gênero *Croton* L. (Euphorbiaceae s. s. – Crotonoideae) na Floresta Nacional da Silvânia, Goiás, Brasil. **Iheringia Série Botânica**, v. 70, n. 1, p. 89–104, 2015.
- WANG, J.; CAO, Y.; SUN, B.; WANG, C. Physicochemical and release characterisation of garlic oil- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes. **Food Chemistry**, v. 127, n. 4, p. 1680–1685, 2011.
- ZELLER, A.; HORST, K.; RYCHLIK, M. Study of the metabolism of estragole in humans consuming fennel tea. **Chemical Research in Toxicology**, v. 22, n. 12, p. 1929–1937, 2009.
- ZHU, X. L.; WANG, H. B.; CHEN, Q.; YANG, W. C.; YANG, G. F. Preparation and characterization of inclusion complex of iprodione and  $\beta$ -cyclodextrin to improve fungicidal activity. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 55, n. 9, p. 3535–9, 2007.