



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI  
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS – CSHNB  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, MODALIDADE LICENCIATURA**

**José Jodson de Carvalho**

**ATIVIDADE CITOTÓXICA E ANTITUMORAL DO GÊNERO *Lippia***

**Picos  
2014**

**José Jodson de Carvalho**

**ATIVIDADE CITOTÓXICA E ANTITUMORAL DO GÊNERO *Lippia***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

**Picos  
2014**

José Jodson de Carvalho

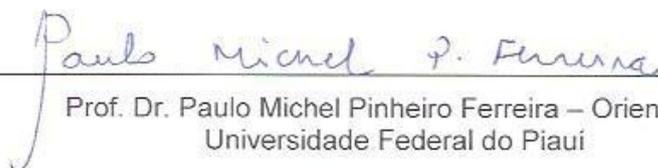
ATIVIDADE CITOTÓXICA E AI

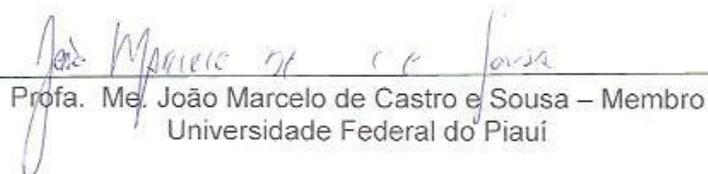
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DO GÊNERO *Lippia*

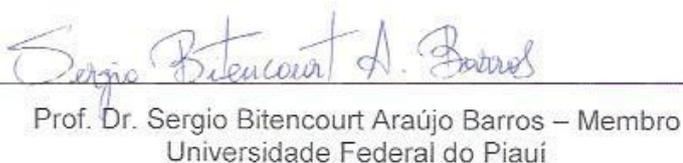
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvidio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Aprovado em 10/03/2014

**BANCA EXAMINADORA:**

  
Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira – Orientador  
Universidade Federal do Piauí

  
Profa. Me. João Marcelo de Castro e Sousa – Membro  
Universidade Federal do Piauí

  
Prof. Dr. Sergio Bitencourt Araújo Barros – Membro  
Universidade Federal do Piauí

Dedico esse trabalho em primeiro lugar a DEUS por que sei que sempre está presente em minha vida, aos meus país Justino Canuto de Carvalho e Laura Genésia da Conceição Carvalho, por serem as pessoas mais importantes para mim.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a DEUS, meu bem maior, pelas bênçãos recebidas a cada dia, por que sem Deus nada somos, e a Fé que lhe tenho, foi o que me moveu até aqui. Obrigado meu Senhor pelo dom da vida, por ter me permitido realizar esse sonho.

Agradeço infinitamente aos meus pais (Justino e Laura), pelo amor incondicional, pelas orações, pela criação, por sempre colocarem o meu futuro em primeiro lugar, por não deixarem de me amar mesmo quando eu falhei, enfim, pela paciência nesses 24 anos de convívio. A minha querida irmã Maria Jussara de Carvalho (In Memoria), que onde estiver, sei que estar torcendo e rezando para que minha felicidade e sucesso sejam absolutos e plenos. A minha sobrinha Ana Clara, pelo seu sorriso, pelo seu amor, pois mesmo sem entender muito me ajudou nos dias difíceis. A minha madrinha Chica, que sempre me acompanhou se disponibilizando a cuidar e me atender sempre que precisei. Enfim, o amor e a gratidão que sinto por vocês é imensurável, AMO VOCÊS, FAMÍLIA!

Aos meus professores da UFPI, pela partilha de conhecimentos, e por confiarem no nosso potencial, e agradeço de maneira especial ao meu orientador prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira, pelo empenho nas orientações, pela disponibilidade na hora de atender a inúmeras dúvidas que tive no decorrer desse processo.

A todos os meus amigos feitos durante esses cinco anos de curso, em especial aqueles que sempre me ajudaram durante essa jornada: Minha namorada Leonides, meus amigos Adriano, Louridânia, Maria Laurentina, Gabriel e Ronielson, pois provaram que “um sonho sonhado junto se torna realidade”.

Eu, **José Jodson de Carvalho**, abaixo identificado(a) como autor(a), autorizo a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação abaixo discriminada, de minha autoria, em seu site, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, a partir da data de hoje.

Picos-PI, 04 de julho de 2014.

José Jodson de Carvalho

Assinatura

#### FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí  
Biblioteca José Albano de Macêdo

**C331a** Carvalho, José Jodson de.  
Atividade citotóxica e antitumoral do gênero *Lippia* /  
José Jodson de Carvalho. – 2013.  
CD-ROM : il; 4 ¼ pol. (71 p.)

Monografia(Licenciatura em Ciências Biológicas) –  
Universidade Federal do Piauí. Picos-PI, 2013.  
Orientador(A): Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

1.Atividade Antitumoral. 2.Gênero *Lippia*. 3. Óleos  
Essenciais. I. Título.

**CDD 572**

“Quando a alma esta feliz, a prosperidade cresce, a saúde  
Melhora, as amizades aumentam, enfim, o mundo exterior  
Reflete o universo interior”.

(Gandhi)

## RESUMO

A quimioterapia, aliada à cirurgia e à radioterapia, constituem as principais modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com diferentes tipos histológicos de câncer. Aproximadamente 60% das drogas utilizadas atualmente na quimioterapia do câncer são de origem natural, incluindo produtos naturais ou substâncias derivadas de protótipos naturais. Assim, este trabalho teve como objetivo revisar a biologia, a epidemiologia e o tratamento geral do câncer e descrever a atividade citotóxica e antitumoral de substâncias provenientes de plantas do gênero *Lippia*, com ênfase nas espécies *L. microphylla*, *L. alba*, *L. gracilis* e *L. sidoides*. O câncer, seja de origem epitelial ou conjuntiva, compreende um conjunto de doenças que se caracterizam pela presença de células em crescimento contínuo, com propriedades de invasão e destruição do tecido adjacente, bem como, de crescimento em outros sítios diferentes do tumor primário (metastatização). A grande heterogeneidade de suas células dificultam o tratamento e facilita a manifestação de resistência, fatores que estimulam a pesquisa por novos quimioterápicos. Plantas do gênero *Lippia*, principalmente as espécies *L. microphylla*, *L. alba*, *L. gracilis* and *L. sidoides*, tem revelado potencial contra diferentes tipos histológicos de neoplasias humanas e murinas, entre as quais se destacam as leucemias, carcinomas hepatocelulares e de cérvix uterina, melanoma e em estudos com o modelo experimental Sarcoma 180. A maioria dos estudos relatam a atividade citotóxica e antitumoral de óleos essenciais de diferentes partes da planta, os quais possuem diferentes compostos biologicamente ativos, tais como limoneno, citral, p-cimeno,  $\gamma$ -terpineno, mirceno, mentol, tectol, lipsidoquinona e carvacrol, embora o composto que se sobressai é o timol, princípio ativo majoritário responsável pelo seu cheiro característico.

**Palavras-chave:** Atividade antitumoral, gênero *Lippia*, óleos essenciais.

## ABSTRACT

Chemotherapy combined with surgery and radiotherapy are the main therapeutic modalities used in the treatment of patients with different histological types of cancer. Approximately 60 % of the drugs currently used in cancer chemotherapy are of natural origin, including natural products or derived from natural substances prototypes . This study aimed to review the biology, epidemiology and general cancer chemotherapy and describe the cytotoxic and antitumor activity of substances derived from plants of the genus *Lippia*, with emphasis on species *microphylla* L., *L. alba* , *L. gracilis* and *L. sidoides* . The cancer is of epithelial origin or conjunctiva, comprises a set of diseases that are characterized by the presence of continuously growing cells with properties of invasion and destruction of adjacent tissue , as well as other combinations of growth of the primary tumor sites ( metastasizing ) . The great heterogeneity of their cells impede the treatment and facilitates the manifestation of resistance, factors that stimulate the search for new chemotherapeutic agents. The genus *Lippia* , especially the species *L. alba* L. *microphylla* , *L. gracilis* and *L. sidoides* , has shown potential against different histological types of murine and human neoplasms , among which stand out leukemia , and hepatocellular carcinomas of the uterine cervix , melanoma and in experimental studies with Sarcoma 180 model . Most studies have reported the cytotoxic and antitumor activity of essential oils from plant parts , which have different biologically active compounds, such as limonene, citral , p- cymene ,  $\gamma$  - terpinene , myrcene , menthol, tectol , carvacrol and lipsidoquinona although the compound that stands out is thymol, major active principle responsible for its characteristic odor.

**Keywords:** antitumor activity, genus *Lippia*, essential oils.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Incidência de casos de câncer no mundo.....	<b>16</b>
<b>Figura 2-</b>	Aspecto geral da planta <i>Lippia microphylla</i> .....	<b>38</b>
<b>Figura 3-</b>	Componentes voláteis de <i>Lippia microphylla Cham.</i> .....	<b>39</b>
<b>Figura 4-</b>	Aspecto geral da planta <i>Lippia alba</i> .....	<b>43</b>
<b>Figura 5-</b>	Estrutura química do limoneno e citral.....	<b>46</b>
<b>Figura 6-</b>	Aspecto geral da planta <i>Lippia gracillis</i> .....	<b>47</b>
<b>Figura 7-</b>	Substâncias isoladas da espécie <i>Lippia gracillis</i> (verbanaceae)...	<b>50</b>
<b>Figura 8-</b>	Aspecto geral da planta <i>Lippia sidoides</i> .....	<b>51</b>
<b>Figura 9-</b>	Estrutura química do timol, cavacrol, p-cimeno, o-terpineno, e do o-cariofileno.....	<b>53</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b>	Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014, exceto pele não melanoma na população brasileira (por 100 mil habitantes).....	<b>24</b>
<b>Tabela 2-</b>	Produtos naturais ou fármacos derivados de plantas utilizados na terapia do câncer.....	<b>33</b>
<b>Tabela 3-</b>	Atividade citotóxica do óleo essencial das folhas de <i>Lippia microphylla</i> .....	<b>41</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>APAF1</b>	<i>Apoptotic peptidase activating factor 1</i>
<b>B-16/F10</b>	Melanoma murino
<b>CEM</b>	Leucemia linfocítica
<b>CA</b>	N-acetilcisteína
<b>CI<sub>50</sub></b>	Concentração Inibitória Média
<b>CG</b>	Cromatografia gasosa
<b>CG/EM</b>	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
<b>EROs</b>	Espécies reativas de oxigênio
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>5-FU</b>	5-Fluoruracila
<b>GSH</b>	Glutathiona reduzida
<b>HL-60</b>	Leucemia pró-mielocítica
<b>HCT-8</b>	Carcinoma de cólon
<b>HepG2</b>	Carcinoma hepatocelular humano
<b>HeLa</b>	Carcinoma humano de cérvix uterina
<b>HEP-2</b>	Carcinoma humano derivado da linhagem HeLa
<b>IL-2</b>	Interleucina-2
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>K-562</b>	Leucemia mielocítica crônica humana
<b>MCF-7</b>	Carcinoma de mama
<b>MTT</b>	3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazólio
<b>NCLH292</b>	Carcinoma pulmonar mucoepidermoide humano
<b>NCI-US</b>	<i>National Cancer Institute of United States</i>
<b>NCEs</b>	New Chemical Entities
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PBMCs</b>	Células mononucleares do sangue periférico
<b>SF-295</b>	Carcinoma do sistema nervoso central

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>19</b>
<b>3 MATERAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 BIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2 Tratamento.....</b>	<b>29</b>
4.2.1 Radioterapia .....	29
4.2.2 Cirurgia .....	30
4.2.3 Quimioterapia .....	31
4.2.4 Terapias alvo direcionadas .....	31
4.2.5 Quimioterápicos de origem natural .....	32
<b>4.3 GÊNERO <i>Lippia</i>: PROPRIEDADES E USOS .....</b>	<b>37</b>
4.3.1 <i>Lippia microphylla</i> .....	39
4.3.2 <i>Lippia alba</i> .....	44
4.3.3 <i>Lippia gracilis</i> .....	48
4.3.4 <i>Lippia sidoides</i> .....	52
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>

# **INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

Conhecido há muitos séculos, o câncer foi amplamente considerado como uma doença dos países desenvolvidos e com grandes recursos financeiros. Há aproximadamente quatro décadas, a situação vem mudando e a maior parte do ônus global do câncer pode ser observada em países em desenvolvimento, principalmente naqueles com poucos e médios recursos (INCA, 2013).

O Câncer compreende um conjunto de doenças que se caracterizam pela presença de células em crescimento contínuo, com propriedades de invasão e destruição do tecido adjacente, bem como, de crescimento em outros sítios diferentes do tumor primário (metastatização). Essas propriedades geralmente são ocasionadas por um acúmulo de mutações nos oncogênese, nos genes supressores e nos genes reparadores de DNA, o que caracteriza o câncer como doença genética (FOSTER, 2008).

Nas últimas décadas, o câncer ganhou uma dimensão maior, convertendo-se em um evidente problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média rendas (INCA, 2013). O continente da Oceania (Austrália e Nova Zelândia) apresenta cerca de 313 casos para cada 100 mil habitantes, a maior incidência de casos dentre todos os continentes. Já a América do Sul e, portanto, o Brasil, possui uma incidência de 172 casos para cada 100 mil habitantes (**Figura 1**), WHO (2012).

Considerando o mercado farmacêutico mundial, os produtos naturais são, e provavelmente continuarão sendo, a fonte mais importante de novas substâncias bioativas, inclusive aquelas com potencial anticancer. Novos nichos e interações ecológicas ganharam importância nas últimas décadas, como alvos alternativos para a pesquisa de produtos naturais. Deste modo, após bilhões de anos de evolução, a natureza contempla uma enorme diversidade de organismos terrestres e marinhos. No que diz respeito ao nosso planeta, estima-se que existam cerca de 30 milhões de insetos, 1,5 milhão de

algas, 1,5 milhão de fungos, 1 milhão de animais, além da existência de mais de 400 mil espécies de plantas (ROBERTS, 2002; BOEUF, 2011).

Os produtos naturais têm sido instrumentos valiosos para a compreensão da biossíntese e como base para o desenvolvimento de novos fármacos. Entre 1981 e 2010, das 1.073 novas entidades químicas (*New Chemical Entities* - NCEs) aprovadas como medicamento pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, apenas 36% foram classificadas como verdadeiramente sintéticas, sendo que 64% são moléculas naturais, derivadas ou sintetizadas com base em compostos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2012).

Desde 1500 a.C., as plantas e seus extratos, chás e infusões têm sido reconhecidos como detentoras de potencial anticâncer (LYONS & PETRUCELLI, 1978; BUTLER, 2004; NEWMAN; CRAGG, 2012). Entretanto, o estudo racional e ordenado de plantas como fonte de agentes antineoplásicos começou apenas em 1947 com o pioneirismo de Lee Hartwell e colaboradores, quando os constituintes vegetais foram caracterizados e associados à atividade antitumoral do extrato bruto (PETER, 1997).

O gênero *Lippia* possui aproximadamente 200 espécies de ervas, arbustos e pequenas árvores, cujos maiores centros de dispersão se encontram em países das Américas do Sul e Central, como também em territórios da África Tropical (OLIVEIRA et al, 2006, 2007). Este gênero tem um grande número de espécies com propriedades medicinais e economicamente importantes que são popularmente usadas como remédios contra várias doenças, inclusive alguns tipos de cânceres (COSTA et al., 2005).

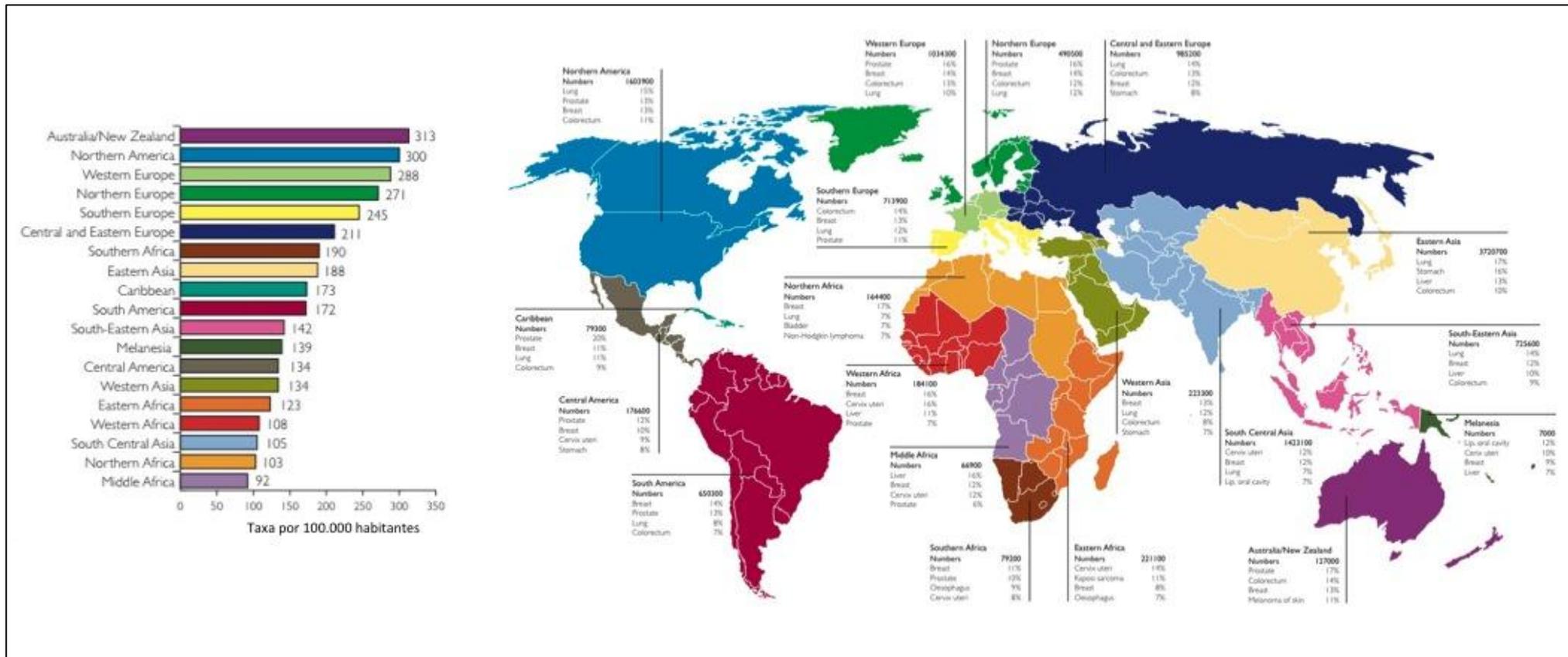


Figura 1 – Incidência de casos de câncer no mundo. Fonte: WHO (2014).

# **OBJETIVOS**

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Revisar o potencial citotóxico e antitumoral de espécies do gênero *Lippia*.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Revisar a biologia, a epidemiologia e o tratamento geral do câncer;
- Descrever a atividade citotóxica e antitumoral de substâncias provenientes de plantas do gênero *Lippia*, com ênfase nas espécies *L. microphylla*, *L. alba*, *L. gracilis* e *L. sidoides*.

# **MATERIAIS E MÉTODOS**

---

### 3 MATERAIS E MÉTODOS

Para uma revisão completa e confiável, apenas recursos primários foram usados. Assim, os bancos de dados pesquisados a partir de 1966 até os dias atuais foram *Lilacs-Bireme* (bancos de dados sobre a América-Americana da Saúde e Ciências Biológicas), MEDLINE / *Index Medicus* (*Medical Literature Analysis and Retrieval* Sistema Online), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), *PubMed* (mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina) e *ScienceDirect*. utilizando as seguintes palavras-chave: *Lippia*, propriedades farmacológicas, citotoxicidade, antitumoral, uso popular e metabólitos secundários. Foram selecionados documentos e artigos compreendendo os aspectos envolvidos direto ou indiretamente nas propriedades antitumorais de plantas do gênero *Lippia*, a exposição humana e animal e consequências da intoxicação, incluindo artigos originais e de revisão, escritos em português, inglês ou espanhol.

# **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Biologia e Epidemiologia do Câncer

Em 1775, o inglês Sir Percival Pott verificou e correlacionou cânceres no escroto de limpadores de chaminé com a fuligem e o carvão. Um século mais tarde, em Frankfurt, Rehn relatou uma maior incidência de câncer de bexiga em pessoas que trabalhavam na seleção manual de cristais de anilina (DOLL; PETTO, 1981). Estudos epidemiológicos tem confirmado a contribuição de fatores específicos do estilo de vida na etiologia do câncer, tornando-o uma doença capaz de ser prevenida em cerca de 50% dos casos (COLDITZ et al., 1996). Os fatores ambientais divergem bastante entre as populações e incluem obesidade, ausência de atividade física, peso ao nascer, idade de início da puberdade, dieta, infecções microbianas, consumo de álcool, uso de tabaco e de medicamentos, exposição ocupacional (água e ar) e causas de base reprodutiva. Todos esses fatores ambientais com potencial carcinogênico podem demorar anos até transformarem a célula de forma a originar um tumor clinicamente detectável (DOLL; PETO, 1981; COLDITZ et al., 1996; RIBEIRO et al., 2003).

O processo de carcinogênese é lento (meses ou anos) e multifatorial e inclui basicamente, três estágios: iniciação, promoção e progressão. A iniciação se dá através da exposição de células normais a carcinógenos. A consequência disso, ou seja, a transformação pode permanecer dormente, levar anos para se manifestar, sendo nesta etapa impossível detectar o tumor clinicamente. No segundo estágio, a célula iniciada sofre um longo período de contato com o agente transformador, quando pelo menos dois mecanismos independentes estão envolvidos, a ativação gênica e a atividade mitótica. Neste momento, o estilo de vida pode ter efeitos benéficos e evitar o desenvolvimento do câncer. A suspensão do contato célula-agente muitas vezes interrompe o estágio de promoção. A progressão é caracterizada pela proliferação descontrolada, por alterações metabólicas e morfológicas interpretadas como perda de diferenciação e alta agressividade das células malignas, evoluindo para manifestações clínicas e metástases (ALMEIDA et al., 2005; ESSERS; VERMEULEN; HOUTSMULLER, 2006).

Assim, neoplásica é a célula que adquire as seguintes vantagens metabólicas e capacidades biológicas quando comparadas às células não transformadas: a) perda do controle da proliferação e divisão celular; b) imortalização celular devido à ativação da enzima telomerase; c) alterações cromossômicas (de forma e número); d) perda das propriedades adesivas da membrana plasmática, que permite o reconhecimento célula-célula e a inibição por contato do movimento e crescimento celular; e) perda de função e da capacidade de diferenciação ou especialização; f) capacidade para invadir tecidos vizinhos ou distantes e formar metástases; g) capacidade de induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). Dessa forma, todos os casos de câncer estão envolvidos com as vias de transmissão de sinais biológicos e no controle positivo e negativo do ciclo celular e da morte celular programada (LIOTTA; KOHN, 2001; RIBEIRO; SALVADORI; MARQUES, 2003).

São esperados para o ano de 2014 um total de 204 mil casos novos para o sexo masculino e 190 mil para o sexo feminino. Confirma-se a estimativa que o câncer da pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (18 mil) (**Tabela 1**), (INCA, 2014).

**Tabela 1** - Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014, exceto pele não melanoma, na população brasileira (por 100 mil habitantes).

HOMENS		MULHERES	
LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS NOVOS	LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS NOVOS
Próstata	70,42	Mama feminina	56,09
Traqueia, brônquios e pulmão	16,79	Colo do útero	15,33
Cólon e reto	15,44	Cólon do reto	17,24
Estômago	13,19	Glândula tireoide	7,91
Cavidade oral	11,54	Traqueia, brônquio e pulmão	10,75
Esófago	8,18	Estômago	7,41
Bexiga	6,89	Ovário	5,58
laringe	7,03	Corpo do útero	5,79
Linfoma não Hodgkin	5,04	Linfoma não Hodgkin	4,77
Sistema nervoso central	5,07	Sistema nervoso central	4,05

**Fonte:** Instituto Nacional do Câncer (2014).

Com relação aos homens, o câncer próstata lidera o ranking dos mais incidentes em todas as regiões do Brasil, com 70,42 casos novos a cada 100 mil habitantes, seguidos de traqueia, brônquios e pulmão com 16,49 novos casos. Em relação às mulheres, destaca-se o câncer de mama com 56,09 casos novos a cada 100 mil habitantes, seguido de colo do útero (15,33 casos). A idade é o principal fator de risco e, o número de casos aumenta de forma acelerada após os 50 anos. Sua ocorrência está relacionada ao processo de urbanização da sociedade, evidenciando maior risco de adoecimento nas mulheres com elevado nível socioeconômico (INCA, 2014).

O câncer é classificado de acordo com o tipo de célula normal que o originou, e não de acordo com os tecidos para os quais se espalhou. Isso é o que pode se chamar de classificação primária (FOYCE e SENGUPTA, 1996). Pelo que se sabe sobre classificação primária do câncer, quase todos os tipos podem ser colocados em um dos seguintes grupos, onde o sufixo oma significa literalmente tumor.

Os **carcinomas** são os tipos mais comuns de câncer, originando-se de células que revestem o corpo, incluindo a pele (ectodermis) e uma série de revestimentos internos (endodermis), como os da boca, garganta, brônquios, esôfago, estômago, intestino, bexiga, útero e ovários, e os revestimentos dos ductos mamários, próstata e pâncreas. Há também os carcinosarcomas, geralmente de alta malignidade, derivados de dois tipos de tecidos embrionários e os teratomas, derivados dos três tipos de tecidos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma) (INCA, 2003).

Os **sarcomas** originam-se de tecidos de suporte em vez dos de revestimento, tais como ossos, tecido gorduroso, músculo e tecido fibroso de reforço, encontrados na maior parte do corpo. Os linfomas originam-se de células conhecidas como linfócitos, encontradas em todo o organismo, particularmente em glândulas linfáticas e sangue.

Os **linfomas** são divididos em Hodgkin e não-Hodgkin, de acordo com o tipo de célula afetada. O Linfoma de Hodgkin é uma doença rara, apresentando uma incidência, na Europa e EUA, de 2 a 3 casos por ano em 100 000 habitantes. Este linfoma constitui 12% do total dos linfomas, aparecendo em adultos jovens, idade entre 20 e 30 anos e em maiores de 50 anos. É mais frequente no sexo masculino, sendo essa diferença mais acentuada nos grupos etários pediátricos, podendo também ter predomínio na raça branca (COSTA et al., 2008; MACHADO et al., 2004). Já as **leucemias** originam-se de células da medula óssea que produzem as células sanguíneas brancas. Na leucemia ocorre uma concentração muito elevada de glóbulos brancos (de cerca de 7.500 células/mm<sup>3</sup> para 100.000-1000.000/mm<sup>3</sup>) (MACHADO, 2000), restringindo o espaço da medula óssea para que novas células sejam produzidas.

Os **mielomas** são cânceres de origem plasmocitária que produzem anticorpos. É uma doença causada pela proliferação de um linfócito B clonal neoplásico, formando células produtoras de imunoglobulinas anômalas. Possui como característica o comprometimento do esqueleto em diversos lugares, podendo se propagar também para os linfonodos e localizações extralinfonodais, com na pele (BACAL et al., 2005). As manifestações clínicas surgem em decorrência de infiltrações nos órgãos, principalmente nos ossos, de plasmócitos neoplásicos, de produto de imunoglobulinas em excesso e da supressão da imunidade humoral

normal. Como consequência, observa-se anemia grave, lesão óssea, insuficiência renal e infecções recorrentes (ANGTUACO et al., 2004).

Os **tumores das células germinativas** desenvolvem-se a partir de células dos testículos ou dos ovários, responsáveis pela produção de espermatozoides e ovócitos, respectivamente. Os tumores extragonadais de células germinativas representam 2 a 10% de todos os tumores germinativos e 90% deles ocorrem em homens (BLOSSOM, STEIGE, STEPHENSO, 1997). As células germinativas primordiais originárias do endoderma primitivo migram para a crista urogenital entre a quarta e sexta semanas da vida embrionária. Durante este percurso, uma pequena fração destas células totipotenciais pode se deslocar erroneamente a sítios extragonadais, com subsequente transformação maligna. Em adultos e adolescentes, o sítio extragonadal mais freqüente é o mediastino (75% dos casos). Os tumores das células germinativas raramente são encontrados em estômago, vagina, próstata e órbita (NICHOLS., 1992).

Os **melanomas** originam-se das células da pele chamadas melanócitos que produzem o pigmento melanina. O melanoma pode se iniciar como um pequeno tumor cutâneo pigmentado sobre a pele normal, mais frequentemente em áreas expostas ao sol, quase metade dos casos ocorre a partir de nevos pigmentados pré-existentes. Ao contrário de outras formas de câncer de pele, o melanoma dissemina-se (produz metástases) rapidamente para partes distantes do corpo, onde continua a crescer e destruir tecidos. Quanto menos o melanoma crescer na pele, maior a possibilidade de cura (AKISKAL et al., 2010).

Os **gliomas** se formam a partir de células do tecido de suporte cerebral (astrócitos, principalmente) ou da medula espinhal. Os gliomas múltiplos têm sido mais descritos nas últimas décadas, paralelamente ao aparente aumento geral na frequência das neoplasias primárias do sistema nervoso central. Sua frequência, muito provavelmente subestimada, varia de 1 a 10% dos gliomas. Os gliomas são considerados multicêntricos quando não houver continuidade entre as lesões, seja macro ou microscópica; quando as lesões não puderem ser consideradas como lesões satélites de um tumor primário; e uma via determinada de disseminação, parenquimatosa ou líquórica, puder ser razoavelmente excluída (KYRITSIS et al., 1992).

Os **neuroblastomas** são tumores geralmente pediátricos derivados de células malignas embrionárias advindas de células neuronais primordiais, desde

gânglios simpáticos até a medula adrenal e de outros pontos. Cerca de 8 milhões de crianças até 15 anos de idade por ano apresentam neuroblastomas, sendo que 80% dos casos ocorrem até 4 anos de idade (SPENCE; JONHSTON, 2001). A maioria dos pacientes apresenta doença amplamente disseminada e os sinais e sintomas dependem da localização anatômica envolvida. Manifestações oftalmológicas são comuns e frequentemente ocorrem devido à infiltração dos tecidos moles periorbitários pelo tumor que se expressam por proptose e hematoma periorbital ou equimose (ALFANO,1968; BAPTISTA et al., 2003).

## 4.2 Tratamento

A terapêutica do câncer baseia-se, de forma geral, na associação da ressecção cirúrgica dos tumores com a quimioterapia e/ou tratamento radioterápico. Nos anos de 1970, estas formas clássicas de abordagem sofreram alterações significativas com a introdução do conceito de tratamento adjuvante. O emprego intensivo dos protocolos pós-cirúrgicos, incluindo a associação de quimioterápicos com diferentes mecanismos de ação à radioterapia e, mais recentemente, a associação destes aos anticorpos monoclonais, vem melhorando os resultados do tratamento de alguns tipos de cânceres (KUMMAR et al., 2004).

O tratamento do câncer depende do estágio de progressão da doença, da idade e do quadro geral de saúde do paciente. Pode-se usar apenas uma ou a associação de várias formas de tratamento, atuando em um local específico do corpo (terapêutica local) ou no corpo todo (terapêutica sistêmica). A terapêutica local, cirurgia e radioterápica, destrói ou remove as células do tumor em uma área específica; já a terapêutica sistêmica é realizada através da corrente sanguínea destruindo, controlando ou desacelerando o crescimento de células que possam ter metastatizado. A quimioterapia baseada em hormônios e em anticorpos é um tratamento sistêmico, com efeitos colaterais variando de pessoa para pessoa, de sessão e de tratamento (LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO, 2011).

### 4.2.1 Radioterapia

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais, empregando feixe de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, em um determinado tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível às células normais circunvizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada. As radiações ionizantes são eletromagnéticas ou corpusculares e carregam energia. Ao interagirem com os tecidos, dão origem a elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de DNA. A morte celular pode ocorrer

então por variados mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até sua incapacidade de reprodução (INCA, 2013).

#### 4.2.2 Cirurgia

O câncer, em sua fase inicial, pode ser controlado e/ou curado, através do tratamento cirúrgico, quando este é o tratamento indicado para o caso. O planejamento cirúrgico deve incluir todos os cuidados referentes aos princípios gerais da cirurgia e ao preparo do paciente e seus familiares sobre as alterações fisiológicas e/ou mutilações que poderão advir do tratamento (PINTO et al., 2002).

É a remoção do tumor junto com o tecido circundante livre de tumor, podendo haver a remoção de gânglios linfáticos regionais. Os efeitos secundários da cirurgia dependem da área, do tipo e tamanho do câncer e das características do paciente (LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO, 2011).

Este tipo de tratamento pode ser dividido em: CIRURGIA CURATIVA: apropriado para tumores iniciais e normalmente sólidos, que consiste no conhecimento do mecanismo de propagação dos tumores e na retirada de órgãos ou das regiões afetadas pela neoplasia com os tumores contaminados. A remoção do tumor maligno deve ser feita com segurança, variando do local e o histórico do tumor, tanto no sentido lateral como em profundidade. Deve-se ressecar o músculo da região devido à propagação local e linfática. CIRURGIA PALIATIVA: indicada para diminuir o sofrimento do paciente e proporcionar melhores condições de vida. Ou seja, um tumor que causa dor e não se modifica através dos outros meios, a não ser pela cirurgia paliativa, que tem por finalidade reduzir a população de células cancerígenas. CIRURGIA PREVENTIVA: tem por finalidade impedir que a célula maligna se transforme, sendo assim destruindo-a ou evitando que entre em contato com agentes cancerígenos (SCHEINBERG, GABRIELA, 2010).

#### 4.2.3 Quimioterapia

O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais ao interferir na síntese ou transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA) ou diretamente na produção de proteínas, atuando, na maioria das vezes, em células em divisão (FERREIRA et al., 2011). É desejável usar na quimioterapia doses mais altas, capazes de atingir o maior nível de morte celular possível. Considerando-se um tumor de 1 g (cerca de  $10^9$  células), cada ciclo de terapia mata cerca de 99% das células. Porém, é imprescindível repetir o tratamento em múltiplos ciclos para matar todas as células tumorais (KATZUNG, 2003).

Nos últimos anos, a quimioterapia tem conseguido êxitos notáveis na cura de algumas formas de cânceres disseminados tais como a leucemia aguda infantil, distintos tipos de linfomas e alguns tipos de tumores sólidos, em especial os derivados de células germinais. Ao contrário, a melhora no tratamento sistêmico de tumores sólidos mais frequentes em adultos (pulmão, mama, cólon e pâncreas) não sofreu grandes avanços, resultando em altos índices de mortalidade dentre os pacientes (NEWMAN et al., 2005).

Os quimioterápicos agem sobre células que estão em constante divisão, atuando de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as células do sangue, o que explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, alopecia, diminuição da disposição física, aumento de infecções e hemorragias, perda de peso, imunossupressão, vômitos, inflamação das mucosas e diarreia (MUSCARILIN; TIERNEY; STADTMAUER, 1993; MACHADO, 2000; OLIVEIRA e ALVES, 2002).

#### 4.2.4 Terapias alvo direcionadas

Outra alternativa mais moderna no tratamento de cânceres, especialmente, os de caráter mais avançado, são as terapias dirigidas que focam no conhecimento da biologia molecular e genética do câncer (ISMAEL; SEGALLA; ROSA, 2007), aproveitando o funcionamento anormal das células

neoplásicas para desenvolver mecanismos que visem a redução do crescimento neoplásico. Terapias dirigidas em desenvolvimento incluem os inibidores da angiogênese, inibidores de fatores de crescimento, antagonistas da apoptose, vacinas, antagonistas hormonais e imunoterapia (ALMEIDA, 2007).

Os modificadores de respostas biológicas (imunoterápicos) tem se destacado nos últimos anos como uma alternativa mais específica no tratamento antitumoral. Dentre estes, destaca-se o uso de anticorpos monoclonais, imunoglobulinas altamente específicas para a ligação e atuação sobre proteínas-alvo com relevante função no processo de carcinogênese e progressão tumoral. Devido a sua elevada especificidade, fármacos dessa natureza poderá apresentar possivelmente uma maior efetividade e reduzir os efeitos colaterais decorrentes da ação tóxica sobre células normais. A imunoterapia também pode usar moléculas com atividade biológica como o interferon-alfa usado para combater leucemias de células pilosas e a interleucina-2 (IL-2) utilizada no tratamento de melanoma e carcinoma de células renais (PINHO, 2004).

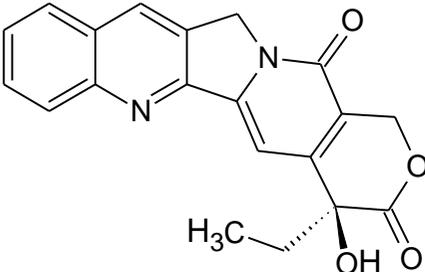
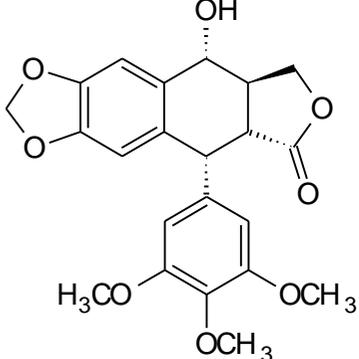
#### 4.2.5 Quimioterápicos de origem natural

Segundo Dewick (1996), através da bioprospecção de 114 mil extratos oriundos de aproximadamente 35 mil espécies de plantas, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (*National Cancer Institute of United States*, NCI-US) identificou importantes compostos antitumorais tais com paclitaxel, docetaxel, vimblastina, vincristina, vindesina, camptotecina, irinotecano, etoposídeo e tenoposídeo (SRIVASTAVA et al., 2005). De fato, cerca de 64% das drogas utilizadas atualmente na quimioterapia do câncer são de origem natural, incluindo produtos naturais ou substâncias derivadas de protótipos naturais (**Tabela 2**) (NEWMAN; CRAGG, 2012).

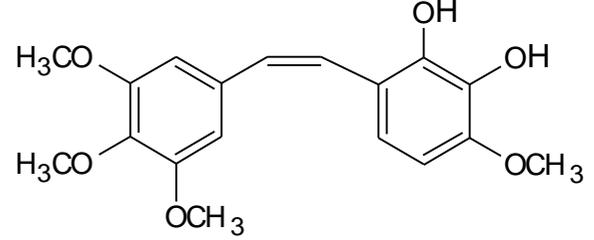
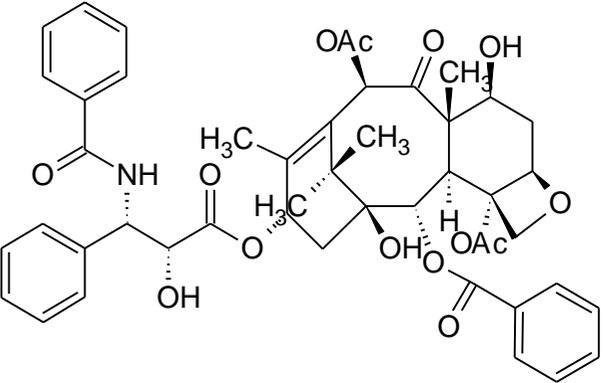
Devido à grande importância que as substâncias naturais representam na prática clínica, inúmeros análogos foram sintetizados na tentativa de se obter fármacos mais potentes. Assim foi com o diterpeno Paclitaxel (Taxol®) que, inicialmente, mostrou resultados promissores nas fases I e II em cânceres de pulmão, ovário, mama e carcinoma de células escamosas de cabeça e

pescoço e foi aprovado pelo FDA para tratamento de metástase de carcinoma de ovário (EISENHAUER & VERMORKEN, 1998). Apesar de ter sido a droga mais vendida no ano de 2000, o paclitaxel apresenta baixa biodisponibilidade devido à baixa solubilidade em água (SCHIFF et al., 1979) e causa fortes náuseas, formigamento nos pés e mãos, leucopenia e trombocitopenia. Alguns anos depois surgiu o Docetaxel (Taxotere®), um análogo estrutural com propriedades farmacológicas melhores que o taxol (atividade antitumoral e solubilidade aquosa), sendo usado no tratamento de pacientes com metástase avançada de câncer de mama e de pulmão, embora cause supressão da medula óssea, reações de hipersensibilidade, vômitos e alopecia (RINGEL & HORWITZ, 1991). Com solubilidade 1.800 vezes maior que o paclitaxel, a pró-droga Isotaxel surgiu como uma molécula inativa, mas após 12 min em pH fisiológico ocorre a conversão do isotaxel a taxol (HAYASHI et al., 2003). Já o Nab-paclitaxel (ABI-007; Abraxane®) é uma nova formulação do paclitaxel que dispensou o uso do cremofor como solvente, diminuiu os efeitos colaterais (neuropatia periférica e neutropenia, principalmente) e aumentou a eficácia do tratamento quando comparada ao paclitaxel e docetaxel (ISMAEL et al., 2008).

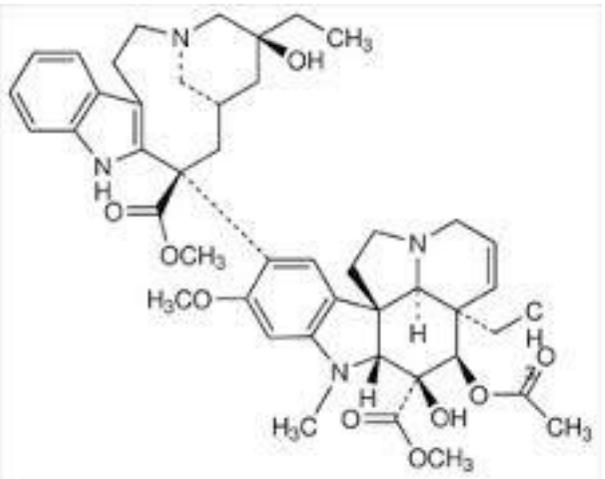
**Tabela 2** - Produtos naturais ou fármacos derivados de plantas utilizados na terapia do câncer.

Estrutura	Classe / Origem	Mecanismo de Ação Original / Derivados	Atividade citotóxica e antitumoral	Referência
 <p>Camptotecina A-1</p>	<p>Alcalóide <i>Camptotheca acuminata</i></p>	<p>Inibição da topoisomerase I Topotecan (Hycamptin®) Irinotecan (Camptosar®) Rubitecan (Orathecin®) Lurtotecan (NX211) Mesilato de Exatecan (DX-8951f)</p>	<p>Mama, cólon, reto e pâncreas</p>	<p>WALL et al. (1966); REDINBO et al. (1998); STAKER et al. (2002); ROYCE et al. (2004); SRIVASTAVA et al. (2005); BAILLY (2009)</p>
 <p>Podofiloxina</p>	<p>Lignano <i>Podophyllum peltatum</i></p>	<p>Parada do ciclo celular na metáfase devido ao bloqueio irreversível da atividade catalítica da DNA topoisomerase II Etoposídeo (Vepesid®) Tenoposídeo Vumon®</p>	<p>Tumores de Wilms, de pulmão, linfomas, leucemia aguda, pulmão, cérebro e contra vários cânceres genito-urinários (ovário, bexiga e teratomas)</p>	<p>UTSUGI et al. (1996); SCHACTER (1996); SUBRAHMANYAM et al. (1998); GORDALIZA et al. (2004)</p>

**Tabela 2** - Produtos naturais ou fármacos derivados de plantas utilizados na terapia do câncer (continuação).

Estrutura	Classe / Origem	Mecanismo de Ação Original / Derivados	Atividade citotóxica e antitumoral	Referência
 <p data-bbox="425 758 683 790">Combretastatina A-1</p>	<p data-bbox="952 494 1176 566">Estilbeno <i>Cobretum caffrum</i></p>	<p data-bbox="1220 494 1512 662">Despolimerização e supressão da dinâmica dos microtúbulos</p> <p data-bbox="1209 678 1456 805">Combretastatina A-4 Combretastatina A-4 fosfato</p>	<p data-bbox="1545 494 1758 566">Cólon, pulmão e leucemias</p>	<p data-bbox="1803 494 2038 662">OHSUMI et al. (1998); SRIVASTAVA et al. (2005)</p>
 <p data-bbox="492 1284 627 1316">Paclitaxel</p>	<p data-bbox="952 821 1176 893">Diterpenóide <i>Taxus brevifolia</i></p>	<p data-bbox="1220 821 1512 893">Estabilização dos microtúbulos</p> <p data-bbox="1209 957 1478 1125">Docetaxel (Taxotere®) Isotaxel <i>Nab</i>-paclitaxel (Abraxane®)</p>	<p data-bbox="1545 821 1769 1037">Pulmão, ovário, mama e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço</p>	<p data-bbox="1803 821 2038 1125">SCHIFF et al. (1979); EISENHAUER e VERMORKEN, (1998); HAYASHI et al. (2003); ISMAEL et al. (2008)</p>

**Tabela 2** - Produtos naturais ou fármacos derivados de plantas utilizados na terapia do câncer (continuação).

Estrutura	Classe / Origem	Mecanismo de Ação Original / Derivados	Atividade citotóxica e antitumoral	Referência
 <p data-bbox="481 981 638 1013">Vimblastina</p>	<p data-bbox="952 446 1064 470">Alcalóide</p> <p data-bbox="952 486 1108 510"><i>Vinca rosea</i></p>	<p data-bbox="1220 446 1512 614">Despolimerização dos microtúbulos do fuso mitótico e do citoesqueleto</p> <p data-bbox="1198 630 1467 654">Vimblastina (Velbe®)</p> <p data-bbox="1198 678 1467 702">Vincristina (Oncovin®)</p> <p data-bbox="1198 726 1467 750">Vindesina (Eldisine®)</p> <p data-bbox="1198 774 1512 798">Vinorelbina (Navelbine®)</p>	<p data-bbox="1534 446 1736 614">Rins, testículos cabeça e pescoço, coriocarcinomas leucemia linfocítica</p> <p data-bbox="1534 630 1624 654">aguda,</p> <p data-bbox="1534 678 1736 702">pulmão e mama</p>	<p data-bbox="1792 446 2038 518">SRIVASTAVA et al. (2005)</p>

Existe um potencial extraordinário para a descoberta de novos fármacos anticâncer de ocorrência natural em função da existência de um grande número de espécies disponíveis para investigação. Até o momento, calcula-se que menos de 2% das plantas superiores foram analisadas para detecção de constituintes com atividade antineoplásica e mesmo assim, buscando apenas a atividade citotóxica. Na realidade, uma grande quantidade de moléculas com atividade antineoplásica derivadas de plantas ainda pode ser revelada (ZHANG, 2002; COSTA-LOTUFO et al., 2010).

Além disso, o conhecimento de novos alvos terapêuticos no câncer amplia a possibilidade da descoberta de novas moléculas com potencial anticâncer. Neste cenário, o sucesso do desenvolvimento de novos fármacos depende fundamentalmente de um esforço multidisciplinar na descoberta de novas moléculas naturais e da otimização molecular através da aplicação de técnicas de síntese, química combinatória e bioquímica, aliadas a estudos biológicos de eficácia (CRAGG; GROTHAUS; NEWMAN, 2009).

#### **4.3 Gênero *Lippia*: Propriedades e Usos**

Entre as plantas utilizadas como medicinais, destacam-se as espécies da família Verbenaceae pertencentes à ordem Lamiales. Esta família compreende 35 gêneros e 1.035 espécies, muitos exclusivamente brasileiros, com distribuição tropical e subtropical. Os gêneros mais representativos em número de espécies são: *Verbena*, *Lippia*, *Citharexylum*, *Stachytarpheta*, *Glandularia* e *Duranta* (JUDD, 2002).

Os principais centros de diversidade específica do gênero *Lippia* estão localizados no México e Brasil. Aproximadamente 120 espécies de *Lippia* encontram-se no Brasil, distribuídas no cerrado e caatinga e na Cadeia do Espinhaço, localizada nos estados de Minas Gerais, Bahia e Goiás, onde se destacam por seu aspecto chamativo no período da floração e por seu aroma forte e geralmente agradável (OLIVEIRA et al., 2006, 2007).

As plantas que compõem o gênero *Lippia* têm mostrado um grande número de espécies importantes na medicina popular, utilizadas como fonte terapêutica para diversas doenças, particularmente no tratamento de tosse, bronquite, indigestão, hepatopatias, hipertensão, disenteria (PASCUAL et al., 2001; SOUTO-BACHILLER

et al., 1997; CHANH et al.,1988), verminoses e doenças de pele (MATOS e OLIVEIRA, 1998). Muitas espécies têm apresentado atividades biológicas interessantes, incluindo antiviral (ABAD et al.,1997) anti-malária (VALENTIN et al., 1995), antiinflamatória, analgésia, antipirética (FORESTIERI et al., 1996), antimicrobiana (LEMOS et al., 1990), anticonvulsivante (ABENA, et al. 1998) e citotóxica (COSTA et al., 2001). A grande maioria dessas propriedades farmacológicas estão relacionadas à presença de óleos essenciais que contém componentes aromáticos voláteis, geralmente representados por uma mistura de compostos voláteis, (principalmente mono- e sesquiterpenoides, benzoides e fenilpropanoides) que exercem diferentes ações biológicas em humanos e em outras plantas, neste último caso essas ações estão relacionadas com funções necessárias à sobrevivência vegetal, exercendo papel fundamental na defesa contra microrganismos (ADORJAN; BUCHBAUER, 2010).

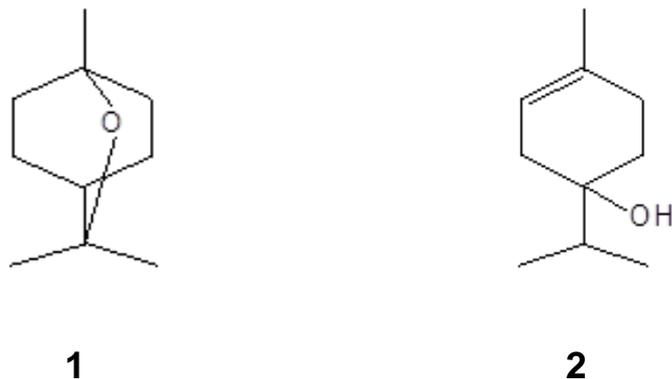
#### 4.3.1 *Lippia microphylla*



**Figura 2** – Aspecto geral da planta *Lippia microphylla*. Fonte: arquivo pessoal.

*Lippia microphylla* (**Figura 2**), popularmente conhecida como alecrim-de-tabuleiro, é um arbusto bem esgalhado, ereto, caducifólio, de caule fino e quebradiço, com até 2 m de altura. Possui folhas simples, cartáceas, de margens serrada, com nervuras impressas, de pouco mais de 1 cm de comprimento e aromáticas. As flores são brancas e reunidas em curtos racemos (LORENZI; MATOS, 2002).

A literatura etnofarmacológica registra o uso das folhas da *Lippia microphylla* no tratamento da gripe, bronquite e sinusite, por inalação de vapores desprendidos durante o contato com água fervente. A análise fitoquímica registra o isolamento de quinonas e flavonóides do extrato etanólico do caule e das raízes de *Lippia microphylla* Cham (SANTOS et al., 2003; SANTOS et al., 2002), enquanto o estudo dos seus constituintes voláteis, arrastáveis por vapor d'água, produzem um óleo essencial rico em monoterpenos como, cineol (**1**) e terpineol (**2**), seus possíveis princípios ativos (**Figura 3**).



**Figura 3** - Componentes Voláteis de *Lippia Microphylla Cham.*

O cineol é o princípio que dá atividade balsâmica ao eucalipto (*Eucalyptus globulus*). As propriedades relatadas a seguir referem-se ao cineol e, por extensão, a esta planta e ao seu óleo essencial. A ação antisséptica e balsâmica dos vapores saturados com os princípios ativos alivia a congestão das mucosas das vias respiratórias, o que justifica seu uso popular para tratamento da gripe, tosse, congestão nasal e bronquite na forma de inalação, registrado na literatura etnofarmacológica. Seus princípios ativos têm a propriedade de fluidificar a secreção dos brônquios, de ajudar a expectoração, diminuir o reflexo da tosse e desodorizar o hálito. Por estas propriedades balsâmicas, a prática caseira da inalação, como medicação auxiliar no tratamento caseiro da gripe, tosse e bronquite, é considerada recomendável. Para fazer a inalação, coloca-se água fervente sobre 50 a 60 g de folhas (uma mão cheia) e aspiram-se ritmicamente os vapores através de um funil de papel resistente, tendo o cuidado de aquecer as duas regiões do rosto onde estão os *sinus* frontais e faciais (LORENZI; MATOS, 2002).

O óleo essencial de *L. microphylla* apresentou significativa atividade antifúngica frente a cepas de *Aspergillus niger*, *Fusarium* spp. e *Rizhopus* spp. (SOUSA et al., 2005). Observou-se também maior atividade antibacteriana *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* quando comparadas a outras bactérias (*Shigella flexneri*, *Escherichia coli* e *Streptococcus pyogenes*), utilizando o método de difusão em gel. Este efeito pode estar associado aos monoterpenos presentes no óleo essencial, e sua habilidade de penetrar na camada de lipídios da membrana plasmática do microorganismo. David et al. (2007) demonstraram atividade

antioxidante do extrato de *L. microphylla* através do teste do DPPH (radical 1-1, difenil-2-picrilhidrazida) e ensaio de descoloração do betacaroteno.

A análise dos componentes voláteis das partes aéreas de *L. microphylla* culminou no isolamento e caracterização de um novo dímero de naftoquinona prenilada, e uma mistura de isômeros 6-metoxi-e 7-metoxi-nafto-furano-4,9-quinonas, e tecomaquinona I, que vem a apresentar atividade citotóxica *in vitro* a partir de raízes de *L. microphylla*, com valores de  $CI_{50}$  variando entre 0,77 e 3,13  $\mu\text{g/mL}$  quando testados em linhagens tumorais humanas de leucemia pró-mielocítica (HL-60), leucemia linfocítica (CEM), carcinoma de cólon (HCT-8), carcinoma de mama (MCF-7) e contra melanoma murino (B-16/F10) (LEMOS et al, 1999; COSTA et al., 2001; SANTOS et al., 2003).

O óleo essencial de *L. microphylla* apresentou atividade *in vitro* frente células da linhagem sarcoma 180 [ $CI_{50}$  de 100,1 (94,9 - 105,5)  $\mu\text{g/mL}$ ] e K-562 [leucemia mielocítica crônica humana,  $CI_{50}$  de 51,94 (47,92 - 56,30)  $\mu\text{g/mL}$ ], sendo mais potente nessa última linhagem, não apresentando toxicidade em células normais (eritrócitos de camundongos da linhagem Swiss) até a concentração de 250  $\mu\text{g/mL}$ . Acredita-se que no mecanismo de citotoxicidade há o envolvimento, pelo menos parcial, da produção de EROs (espécies reativas de oxigênio) na linhagem K-562, e da ativação da via intrínseca da apoptose na linhagem sarcoma 180. Esse mesmo óleo essencial apresentou significativa atividade antitumoral *in vivo* de forma dose-dependente após sete dias de tratamento, com taxas de inibição do crescimento tumoral de 38,2 % e 59,8 % nas doses de 50 e 100 mg/kg, respectivamente (XAVIER, 2011). Estudos de uma variedade de agentes antineoplásicos, em diferentes linhagens celulares, têm demonstrado que alguns desses agentes executam sua função por indução de estresse oxidativo. O estresse oxidativo e a produção de EROs intracelulares ocorrem quando a homeostase redox dentro das células é alterada (CAO, 2004; MESHKINI; YAZDANPARAST, 2012).

Células de sarcoma 180 e K-562 foram tratadas com o óleo essencial na ausência e presença de ciclosporina A para avaliação do seu efeito (XAVIER, 2011). A ciclosporina A é um inibidor da formação do poros de transição de permeabilidade mitocondrial. Portanto, uma diminuição da citotoxicidade na presença dessa substância é indicativo do envolvimento da via intrínseca no mecanismo de morte (KRYSKO et al., 2008). Na presença de ciclosporina A não houve redução na citotoxicidade induzida pelo óleo essencial em células K-562. Porém, em células do

tumor sarcoma 180, o óleo essencial teve seu efeito citotóxico reduzido na presença de ciclosporina A [ $CI_{50}$  de 118,3 (113,7 - 123,1)  $\mu\text{g/mL}$ ] (**Tabela 3**). Esse resultado sugere que há envolvimento da via intrínseca da apoptose em células de sarcoma 180, uma vez que, ao adicionar o inibidor do formação de poros, ocorreu o bloqueio da abertura dos poros mitocondriais e, portanto, a inibição da liberação de proteínas pró-apoptóticas, fato que reduziu a citotoxicidade do óleo. Por outro lado, quando células da linhagem K-562 foram tratadas com o óleo essencial na presença de NAC (N-acetilcisteína), houve uma redução na citotoxicidade do óleo, evidenciada pelo maior valor de  $CI_{50}$ , quando comparada com o mesmo valor obtido na ausência do antioxidante. Assim, sugere-se que dizer a citotoxicidade do óleo essencial em células da linhagem K-562 esteja, pelo menos parcialmente, relacionado à geração de EROs (XAVIER, 2011).

A NAC é um composto tiólico amplamente utilizado no tratamento de intoxicação aguda e da síndrome da angústia respiratória no adulto (SARNSTRAND et al., 1995). Justifica-se seu uso pelo fato de que o NAC possui propriedades antioxidantes. Essa atividade ocorre principalmente por meio de dois mecanismos: a) redução direta de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (peróxido de hidrogênio) e  $\text{O}_2^-$  (ânion superóxido) a espécies menos reativas formando radicais sulfúricos ou cisteína; b) promoção da biossíntese de GSH (glutathiona reduzida) que funciona como sequestrador de radicais livres ou como substrato no ciclo redox da glutathiona, gerando glutathiona reduzida que será consumida para a formação de substâncias menos reativas durante o processo de detoxificação de xenobióticos (WU; MULDOON; NEUWELT, 2012).

**Tabela 3** - Atividade citotóxica do óleo essencial das folhas de *Lippia microphylla*.

Amostra	$CI_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	Sarcoma 180	K-562
Óleo essencial	100,1 (94,9 - 105,5)	51,9 (47,9 - 56,3)
Óleo essencial + GSH	107,3 (102,8 - 111,9)	55,49 (55,37 - 55,62)
Óleo essencial + NA	109,2 (103,8 - 114,9)	94,18 (85,81 - 103,4)
Óleo essencial + CA	118,3 (113,7 - 123,1)*	51,94 (47,92 - 56,30)

GSH: Glutathiona reduzida; NAC: N-acetilcisteína; CA: ciclosporina A; Sarcoma 180: tumor experimental murino; K-562: leucemia mielocítica crônica humana.

\*  $P < 0.05$  comparado ao óleo essencial por ANOVA seguido por *Turkey*.

Fonte: adaptado de XAVIER (2011).

A liberação de moléculas pela mitocôndrias devido a alterações na transição de permeabilidade da mitocôndria leva à perda da homeostasia celular, interrompendo a síntese de ATP e aumentando a produção de EROs. O aumento nos níveis de EROs por sua vez levam à oxidação de lipídios, proteínas e ácidos nucléicos. Além disso, sabe-se que as EROs induzem a ativação das caspases -9 e -3 (GRIVICICH; REGNER; ROCHA, 2007). Assim, a permeabilização da membrana mitocondrial libera citocromo *c*, o qual se liga a Apaf-1 (*Apoptotic peptidase activating factor 1*) e forma um complexo multicatalítico chamado apoptossomo. Este complexo ativa a caspase-9 a partir de sua forma zimogênica pró-caspase-9. Então, a caspase-9 cliva as caspases efetoras -3, -6 e -7, ativando-as para realizar a fragmentação do DNA. A caspase-3, a mais importante caspase efetora, uma DNase eficaz em clivar o DNA genômico entre nucleossomos, gera fragmentos de 180-200 pares de base (pb) e é capaz de degradar as proteínas do aparelho mitótico nuclear e a laminina, o que determina a diminuição do núcleo e a picnose (KUMAR et al., 2004; ZIEGLER; GROSCURTH, 2004).

O óleo essencial de *L. microphylla* apresentou toxicidade *in vivo* menor que a apresentada por quimioterápicos utilizados atualmente na clínica. Embora não tenha mostrado atividade imunoestimulante, exerceu efeito imunossupressor menor quando administrado na dose de 100 mg/kg/dia que o efeito produzido pelo controle positivo 5-FU. Em nenhuma das doses (50 e 100 mg/kg/dia) foi observado danos ao DNA nos estudos de genotoxicidade *in vivo* realizado pelo ensaio de micronúcleos, uma vez que houve indução da frequência de eritrócitos micronucleados no sangue periférico de camundongos quando comparados ao grupo controle negativo. Porém, tanto os animais tratados com 5-FU quanto com a dose de 100 mg/kg/dia apresentaram redução no consumo de água, de ração e do ganho de peso corpóreo e aumento do níveis de transaminases alanina e aspartato (AST e ALT, respectivamente) (XAVIER, 2011).

No contexto da terapia antineoplásica, a determinação do potencial toxicológico e genotóxico de plantas ou de substâncias oriundas destas merece grande atenção devido ao risco de efeitos adversos que estão quase sempre relacionados a uma estreita janela terapêutica, à múltipla resistência farmacológica e às similaridades morfológicas e fisiológicas entre células normais e transformadas, o

que torna muito difícil evitar a toxicidade advinda do tratamento, principalmente, para pacientes no estágio avançado da doença, quando os efeitos adversos da quimioterapia podem superar os benefícios e aumento da sobrevida não é acompanhado pela melhora da qualidade de vida (KAMB, 2005; SOUZA et al., 2007). Por isso, continua sendo imprescindível o estudo dos eventos celulares e moleculares envolvidos na progressão do câncer e na ação farmacológica dos agentes citotóxicos, sobretudo daqueles que afetam a integridade do material genético (RIBEIRO; SALVADORI; MARQUES, 2003; COLLINS, 2004).

#### 4.3.2 *Lippia alba*



**Figura 4** - Aspecto geral da planta *Lippia alba*. Fonte: Farmácias vivas; MATOS, (2002).

*Lippia alba* (**Figura 4**) é uma espécie originária da América do Sul, sendo conhecida por diversos nomes populares, como erva cidreira de arbusto, erva cidreira do campo, alecrim do campo, alecrim selvagem, cidreira brava, falsa melissa, erva cidreira brasileira, cidró, cidrão, entre outros (MARTINS et al., 1995; SILVA JUNIOR, 1998). É um arbusto perene muito ramificado, com as brotações novas eretas, que tendem a ficar arqueadas com o crescimento, chegando a encostar no solo, onde normalmente enraízam, formando moitas de 1,5 a 2m de altura (SILVA JUNIOR, 1998). Ela é utilizada em substituição à *Melissa officinalis* na

forma de chás, macerados, compressas, banhos e extratos alcoólicos (JULIÃO et al., 2001). As suas folhas são utilizadas na forma de infuso ("em breve alívio"), pela ação antiespasmódica, moluscicida, calmante e digestiva (PACIORNIK, 1990) e revelaram ação virucida (OCAZIONEZ et al., 2010).

O potencial industrial dessa espécie está associado às grandes facilidades agronômicas que ela apresenta como a rusticidade, a rapidez de colonização pela propagação vegetativa, o vigor, a alogamia (fonte de variabilidade) e, também por vegetar e florescer o ano todo, além de apresentar ampla adaptação para vários ambientes (plasticidade fenotípica) (YAMAMOTO, 2006).

Óleos essenciais a partir de *L. alba* exibem uma grande variedade química, o que sugere a existência de um elevado número de quimiotipos, ou seja, óleos essenciais extraídos da mesma espécie de planta podem ter a mesma aparência, mas quimicamente são diferentes. A variação dos compostos diferem por várias razões, sendo que os fatores que podem afetar a produção de óleo essencial de quimiotipos incluem (HENNEBELLE et al., 2006; AORMAFLORE, 2014):

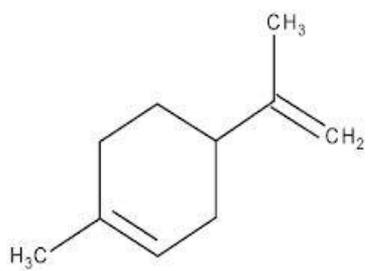
- a) espécies de plantas silvestres podem, naturalmente, ter polinização cruzada;
- b) altitude do local em que uma planta é cultivada;
- c) as condições de crescimento da planta;
- d) o clima e solo da região.

Dentre os compostos presentes em *L. alba* podemos citar os monoterpenos limoneno, carvona, citral,  $\beta$ -cariofileno, tagetenona, mirceno,  $\gamma$ -terpineno, cânfora, 1,8-cineol e estragol, que são frequentemente encontrados nos óleos essenciais da planta (HENNEBELLE et al., 2006).

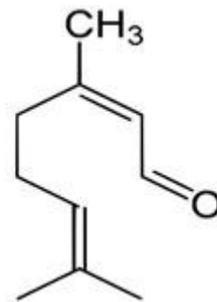
Diferentes atividades biológicas, tais como citotoxicidade, atividade antifúngica, antibacteriano, antiviral e anti-inflamatórias têm sido identificadas em óleos essenciais ou extratos de *L. alba*. Os efeitos citotóxicos e antitumoral de extratos *L. alba* e de alguns dos principais componentes dos seus óleos essenciais, tais como o limoneno **(3)** e citral **(4)** (**Figura 5**), foram demonstrados em células HL-60, K-562, HepG2 (carcinoma hepatocelular humano) HeLa (carcinoma humano de cérvix uterina). No entanto, pouco esforço tem sido feito para estudar essas atividades dos diferentes quimiotipos e os principais componentes dos óleos essenciais encontrados em *L. alba* (PAIK et al., 2005; JI et al., 2006; WANG et al., 2006). O delta-elemeno, um sesquiterpeno presente em óleos essenciais, é capaz de ativar a via de sinalização de caspases, levando à conversão de pró-caspase-3 em caspase-

3. Além disso, estudos mostraram que o efeito apoptótico do delta-elemeno pode ser reduzido pelo GSH, sugerindo, mais uma vez, que a geração de radicais livres do oxigênio estariam envolvidos no mecanismo de indução de morte celular (WANG et al., 2006).

Extratos brutos de *L. alba* obtidos a partir de raiz, caule e folhas, mostraram atividade citotóxica significativa frente a duas linhagens celulares. Células da linhagem NCI-H292 (carcinoma pulmonar mucoepidermóide humano) foram mais sensíveis ao extrato clorofórmico da raiz, enquanto a linhagem HEP-2 (carcinoma humano derivado da linhagem HeLa) se mostrou mais sensível ao extrato etanólico das folhas. Entre os extratos de *L. alba* testados frente as células NCI-H292, os extratos clorofórmico, acetônico e etanólico da raiz, clorofórmico do caule e hexânico das folhas, mostraram atividades citotóxicas significativas com valores da  $CI_{50}$  iguais a 4,6; 16,3; 11,4; 19,7 e 25,1  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Entre os extratos de *L. alba* testados frente às células HEP-2, os extratos clorofórmico da raiz, etanólico e metanólico das folhas, mostraram atividades citotóxicas significativas com valores da  $CI_{50}$  iguais a 11,5; 8,1 e 14,44  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Os bons resultados de atividade citotóxica de *L. alba* observados por meio do ensaio de MTT [3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazólio] frente às linhagens celulares testadas (NCI-H292 e HEP-2) estimulam a continuidade dos estudos considerando que os constituintes com maior ação antineoplásica estariam presentes, principalmente, nos extratos produzidos a partir da raiz e das folhas (COSTA; AGUIAR NASCIMENTO, 2004). A análise de citotoxicidade pelo ensaio do MTT vem sendo utilizada em programa de *screening* para selecionar substâncias com ação antineoplásica, sendo um método rápido, sensível e barato (BERRIDGE et al., 1996; FERREIRA et al., 2011, 2013). Foi descrito primeiramente por Mosmann (1983), tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico das células com base na colorimetria da conversão do sal MTT em azul de formazan a partir de enzimas mitocondriais (como a succinil desidrogenase) presentes somente nas células metabolicamente ativas. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (BERRIDGE et al., 1996).



**3**



**4**

---

**Figura 5** - Estrutura química do limonemo e citral.

### 4.3.3 *Lippia gracilis*



**Figura 6** - Aspecto geral da planta *Lippia gracilis*. Fonte: Picasa Web Albums - Luiz Gonzaga (2014).

*Lippia gracilis* Schauer (**Figura 6**) ou alecrim-da-chapada, nativo da região Nordeste do Brasil, é um arbusto muito ramificado, com altura variando de 1,2 a 3,0m, portando folhas aromáticas (SANTOS et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2008) que exibem forte atividade antimicrobiana, tendo como principais constituintes secundários o carvacrol e o timol (ALBUQUERQUE et al., 2006). Através da comercialização de seu óleo essencial, essa espécie em questão pode constituir importante fonte de renda para as comunidades rurais do semiárido, devido a boa capacidade de adaptação a ambientes secos.

Entre seus usos medicinais populares, destacam-se o tratamento das doenças da pele, queimaduras, feridas, úlceras, gripe, tosse sinusite, bronquite, congestão nasais, dor de cabeça, icterícia e paralisia. Normalmente, suas folhas são usadas para preparar a infusão ou decocção, e utilizado como um chá e macerado em álcool para aplicação tópica (PASCUAL et al., 2001; ALBUQUERQUE et al 2007).

Alguns estudos que examinam os efeitos farmacológicos, e as propriedades de *L. gracilis* demonstraram que a sua folha apresenta um óleo essencial com ação, antibacteriana, moluscicida, larvicida, antinociceptiva e ações anti-inflamatórias. Recentemente, em nosso programa de drogas e triagem citotóxica, demonstramos a atividade citotóxica do óleo essencial de folhas de *L. gracilis* para várias linhagem de células tumorais (PESSOA et al 2005; SILVA et al 2008.; MENDES et al. 2010; TELES et al. 2010).

A composição química do óleo de *L. gracilis* mostra flutuações quantitativas dos componentes majoritários, provavelmente devido as condições genéticas, em função do local e condições em que a planta é cultivada. Neves et al. (2008) realizaram por Cromatografia Gasosa (CG) e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM) a determinação dos compostos químicos presentes no óleo essencial de *L. gracilis* em dois locais da caatinga do estado de Pernambuco (Buíque e Ouricuri). O estudo mostrou a presença de carvacrol (**5**) e p-cimeno (**6**) como constituintes principais no município de Buíque e timol (**7**), g-terpineno (**8**) e 4-metoxmetoxi-acetofenona (**9**) como compostos majoritários no município de Ouricuri (**Figura 7**).

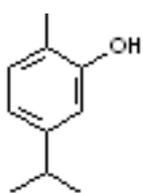
O óleo essencial de *L. gracilis* também tem sido investigado em outros estados do nordeste do Brasil, como Ceará, Piauí e Sergipe. No Ceará, o óleo essencial foi caracterizado por timol (30,6%) e p-cimeno (10,7%) como componentes majoritários; no Piauí tem-se o carvacrol (47,7%) e o p-cimeno (19,2%) e em Sergipe, o carvacrol (23,52%), p-cimeno (15,82%), g-terpineno (14,17%) e mentol (**10**) (10,97%) (MARRETO et al., 2008). A espécie também se destaca por apresentar altos teores de monoterpenos, Estes podem reduzir a ocorrência de insetos em produtos armazenados, afetando o crescimento, desenvolvimento e reprodução de alguns insetos herbívoros (OLIVEIRA; AMARAL; CASALI, 2014).

A atividade citotóxica do óleo essencial das folhas de *L. gracilis* e dos seus componentes (timol, p-cimeno,  $\gamma$ -terpineno e mirceno) foi avaliada em três linhagens de células tumorais (HepG2, B-16/F10 e K-562) e em células humanas normais (células mononucleares do sangue periférico - PBMCs) após 72h de exposição. Os resultados mostraram que o óleo essencial foi o único apresentou efeito citotóxico contra todas as linhagens testadas quando comparado aos compostos avaliados isoladamente, incluindo contra leucócitos humanos, com valores de  $Cl_{50}$  que variaram entre 4,9 a 22,9  $\mu\text{g/mL}$ , para as linhagens HepG-2 e K562,

respectivamente, e  $CI_{50}$  de 16,6  $\mu\text{g/mL}$  em PBMC (FERRAZ, 2013), comprovando resultados anteriores que mostraram a citotoxicidade do óleo essencial da *L. gracilis* avaliada pelo método do MTT nas linhagens HL-60, HCT-8, MDA/MB-435 e SF-295 com valores de  $CI_{50}$  variando entre 3,6 e 6,1  $\mu\text{g/mL}$  (RIBEIRO et al., 2012). Estudos mais detalhados evidenciaram que o óleo essencial nas concentrações de 2,5 e 5  $\mu\text{g/mL}$  causou parada na fase  $G_1$  do ciclo celular, redução do volume celular, condensação cromatínica, fragmentação nuclear, formação de corpos apoptóticos, fragmentação do DNA, manutenção da integridade de membrana e ativação de caspase-3 em células HepG-2 (FERRAZ, 2013), alterações sugestivas de morte celular por apoptose.

Muitos fármacos eficazes contra o câncer exercem sua ação sobre células que se encontram no ciclo celular (fases  $G_1$ , S,  $G_2$  e mitose), e são denominados fármacos ciclo-celular específicos. Como exemplo podemos citar compostos provenientes de vegetais como os alcalóides da vinca vinblastina, vindesina e vinorelbina, que interferem na formação dos microtúbulos. Um segundo grupo de agentes, denominados fármacos ciclo-celular não específicos, tem a capacidade de exterminar as células tumorais independentemente de estarem atravessando o ciclo ou de estarem em repouso no compartimento  $G_0$ , tais como os alquilantes (mostardas nitrogenadas e nitrosouréias) que possuem capacidade de se intercalar com o DNA ou formar ligações cruzadas que interferem na síntese do DNA (ALMEIDA et al., 2005).

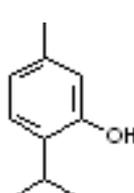
Um dos protocolos mais utilizados na pesquisa de novas substâncias antitumorais é o modelo experimental de tumor chamado Sarcoma 180 (MAGALHÃES et al., 2010; MILITÃO et al., 2012). O estudo da atividade do óleo essencial de *L. gracilis* também revelou potencial anticâncer *in vivo*. Camundongos da linhagem Swiss machos inoculados com o tumor Sarcoma 180 foram tratados com o óleo essencial durante 7 dias consecutivos nas doses de 40 e 80 mg/kg/dia mostraram um percentual de inibição do crescimento tumoral de 38,5 e 41,9%, respectivamente (FERRAZ, 2013). É provável que a atividade citotóxica potente do óleo essencial possa ser atribuída à mistura dos seus componentes majoritários e minoritários. Zoubiri e Baaliouamer (2011) ressaltam que os efeitos biológicos dos óleos essenciais podem resultar da atividade dos seus compostos principais, ou ser um efeito sinérgico, resultante da mistura de todas as moléculas componentes.



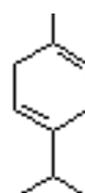
5



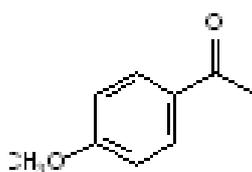
6



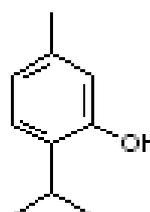
7



8



9



10

---

**Figura 7** - Substancias isoladas da espécie *Lippia gracilis* (Verbenaceae).

#### 4.3.4 *Lippia sidoides*



**Figura 8** - Aspecto geral da planta *Lippia sidoides*. Fonte: Farmácias vivas; MATOS, (2002).

*Lippia sidoides* Cham (**Figura 8**) é um arbusto caducifólio, ereto, muito ramificado e quebradiço, de 2-3 m de altura, próprio da vegetação do semiárido nordestino do Brasil, sendo conhecido como alecrim-pimenta, alecrim-do-nordeste, estrepa-cavalo e alecrim-bravo. As folhas são muito aromáticas e picantes, simples, pecioladas, de 2-3 cm de comprimento. As flores são pequenas, esbranquiçadas, reunidas em espigas de eixo curto nas axilas das folhas. Sua dispersão pode ser multiplicado por estaquia, usando-se, de preferência, os ramos mais finos (LORENZI; MATOS, 2002).

Em 2009, o Ministério da Saúde publicou uma lista de 71 plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao Sistema Único de Saúde (Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS - RENISUS). A finalidade da lista foi orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso pela população. Nessa lista está incluída a planta *Lippia sidoides*, um fato que estimula ainda mais o estudo de suas propriedades biológicas como forma de validar suas aplicações terapêuticas (BRASIL, 2006).

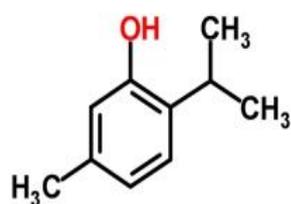
O óleo essencial apresenta forte ação antimicrobiana, contra *Staphylococcus aureus* (que causa infecções na pele e na garganta), *Streptococcus mutans* (responsável pela cárie dentária), *Corynebacterium xerosis* (que causa mau cheiro nas axilas e nos pés), *Candida albicans* (encontrada nas aftas e corrimento vaginal), *Trichophytum rubrum* E *T. interdigitale* (micoses na pele), ação moluscida contra o caramujo hospedeiro da esquistossomose *Biomphalaria glabra*, larvicida contra o mosquito transmissor da dengue *Aedes aegypti*, leishmanicida contra formas amastigotas de *Leishmania braziliensis*, inseticida contra *Tenebrio molitor* e tripanocida contra formas amastigotas e epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* (larva da farinha ou bicho do pão) (LEMOS et al., 1990; LACOSTE et al., 1996; MATOS, 2000; LORENZI; MATOS, 2002; LIMA et al., 2011; MEDEIROS et al., 2011; BORGES et al., 2012; FARIAS-JÚNIOR et al., 2012).

O óleo essencial pode ser usado como agente no controle de enfermidades orais. O alecrim-pimenta controlou gengivites marginais em cães e mostrou atividade anti-inflamatória (GIRÃO et al., 2001, 2003), eficiência no tratamento da acne, sarna infectada, pano branco, impigem, caspa e do mau-cheiro nos pés, axilas e virilhas (MATOS, 2002).

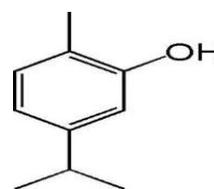
O óleo essencial obtido das folhas de alecrim-pimenta é um dos produtos naturais que possui uma ampla diversidade química, tendo como principal constituinte o timol (**11**), o princípio ativo majoritário e responsável pelo seu cheiro característico, cujo teor varia entre 34,2 a 95,1% em várias determinações, além do carvacrol (**12**), p-cimeno (**13**), o-terpineno (**14**) e o-cariofileno (**15**) (MATOS, 2002; LEAL et al., 2003; MOTA, 2009) (**Figura 9**).

Existem poucos estudos sobre o potencial antiproliferativo *in vitro* de substâncias oriundas de *L. sidoides*. COSTA et al. (2001) isolaram 11 compostos a partir de extratos etanólicos de diferentes partes da planta, dentre as quais o tectol e a lipsidoquinona (naftoquinona) se destacaram por seu potencial contra duas linhagens leucêmicas [HL-60 (CI<sub>50</sub> de 1,79 e 2,38 µg/mL) e CEM (0,78 e 2,58 µg/mL), respectivamente]. Segundo o *National Cancer Institute - United States of America* (NCI - USA), valores de CI<sub>50</sub> menores que 30 µg/mL para extratos e menores que 4 µg/mL para substâncias puras devem ser considerados promissores para a pesquisa de novos produtos com ação anticâncer (ALLEY, 1988). Outros estudos fitoquímicos realizados para *L. sidoides*, citam o isolamento e a

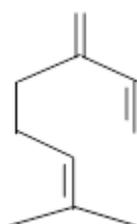
caracterização de flavonóides obtidos das folhas e caule da espécie, entre os quais a quercertina, com boa atividade antitumoral (ASHENDEL; STALLER; BOUTWELL, 1983).



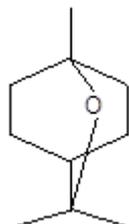
11



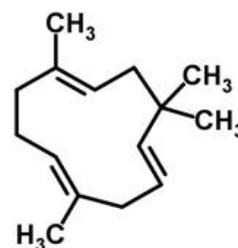
12



13



14



15

---

**Figura 9** - Estrutura química do timol, cavacrol, p-cimeno, o-terpineno e do o-cariofileno .

# CONCLUSÃO

---

## 5 CONCLUSÃO

O câncer, a segunda causa de morte no mundo, é uma doença de caráter mutacional, proliferativo, de crescimento celular aberrante e descontrolado, em que células animais imortalizadas, de diferentes tipos presentes em um mesmo microambiente, invadem os tecidos e órgãos adjacentes, podendo espalhar-se (metástase) para regiões distantes do organismo. Seu tratamento se baseia, principalmente no uso de quimioterápicos, a maioria dos quais tem origem de produtos naturais, em especial, a partir das plantas medicinais. Assim, as plantas do gênero *Lippia* e seus constituintes tem revelado um grande potencial contra diferentes tipos histológicos de neoplasias, entre as quais se destacam as leucemias, carcinoma hepatocelular humano e melanoma.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específicos que interagem com o DNA: Uma Introdução. **Química Nova**, v.28, n.1, p.118-129, 2005.

ALMEIDA, M. J. F. Breves considerações sobre biologia molecular do cancro: conceito de terapêutica dirigida. **Revista Oncologis news**, v.1, n.1, p. 57-79, 2007.

ALBUQUERQUE, U.P., MEDEIROS, P.M., ALMEIDA, A.L.S., MONTEIRO, J.M., LINS NETO, E.M.F., MELO, J.G., SANTOS, J.P; Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v.114, n.3, p.325–354, 2007.

ALBUQUERQUE, C. C. et al. Antimicrobial Action of the Essential Oil of *Lippia Gracilis* Schauer. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 49, n. 4, p. 527-535, 2006.

ALFANO JE. Ophthalmological aspects of neuroblastomatosis: a study of 53 verified cases. **Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol**, v. 72, n.6, p.830-848, 1968.

ALLEY, M.C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. **Cancer Res.** V. 48, n.5, p. 589-601, 1988.

ADORJAN, B.; BUCHBAUER, G. Biological properties of essential oils: an updated review. **Flavour and Fragrance Journal**, v.25, n. 6, p. 407-426, 2010.

ANGTUACO EJC, FASSAS A BT, W ALKER R, SETHI R, BARLOGIE B. Multiple myeloma: **clinical review and diagnostic imaging. Radiology**; v.231, n.1, p.11-23, 2004.

ANDREZZA RAPOSO BORGES, JULIANA RAMOS DE ALBUQUERQUE AIRES, TACIANA MIRELY MACIEL HIGINO, MARIA DAS GRAÇAS FREIRE DE MEDEIROS, ANTONIA MARIA DAS GRAÇAS LOPES CITÓ, JOSÉ ARIMATÉIA DANTAS LOPES, REGINA CELIA BRESSAN QUEIROZ DE FIGUEIREDO, Trypanocidal and cytotoxic activities of essential oils from **medicinal plants of Northeast of Brazil**. v.132, n..2, P.123–128, 2012.

AKISKAL et al., **Merch- Saúde para a Família**, Seção 18– Doenças da Pele, Capítulo 208 e Capítulo 205, Seção 15- Câncer, Rio de Janeiro, MSD, 2010. Disponível em <[http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual\\_merck/secao](http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao)>. Acesso em: 10 fev. de 2014.

AROMAFLOA. **Espaço dedicado para compartilhar Aromoterapia**. Disponível em: <<http://aromafloa.blogspot.com.br/2011/07/quimiotipos-de-oleos-essenciais.html>>. Acesso em: 13 fev. de 2014.

ASHENDEL, C.L., J.M. STALLER & R.K. BOUTWELL., solubilization, purification, and reconstitution of a phorbol ester receptor from the particulate protein fraction of mouse brain. **Cancer Res**. V.43, n.9, p.4327- 4332, 1983.

BAILLY, C. effects of different brazing and welding methods on the fracture load of various orthodontic joining configurations., **Biochemical Pharmacologi**, v.77,n.6, p.116-245, 2009.

BACAL N S, FAULHABER MH W , BRITO ACM, MENDES 1. CEA , N OZAW A ST, X ANAYAM A RH et al. Mieloma Múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo. **Revista Brasileira Hematologia hemoterapia**, v. 271, n.1, p.31-36, 2005.

BAPTISTA, M.J., CASEY O'FARRELL., SNEHA DAYA., RILI AHMAD., DAVID W. MILLER., JOHN HARDY.,\* MATTHEW J. FARRER AND MARK R. COOKSON., Coordinate transcriptional regulation of dopamine synthesis genes by  $\alpha$ -synuclein in human neuroblastoma cell lines. International Society for Neurochemistry, **J. Neurochem.**, v. 85, n. 4, p. 957–968, 2003.

BERRIDGE, M. V., TAN, A. S., McCOY, K. D., WANG, R. The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays that Use Tetrazolium Salts. **Biochemica**, v. 28, n.4, p. 14-19, 1996.

BOEUF, G., Specificities of the marine biodiversity; **Comptes Rendus Biologies**, v.334, n. 5, p.435-440, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nominal de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS - RENISUS**. Brasília, 2009. Disponível em: <portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>. Acesso em: 16 de dez. de 2013.

BLOSSOM G.B., STEIGER Z., STEPHENSON L.W. Neoplasms of the mediastinum. eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* . Philadelphia. **Lippincot-Raven.**, v.3, n.1, p. 951-980, 1997.

CAO, D. X.; QIAO, B.; GE, Z. Q.; YUAN, Y. J. Comparison of burst of reactive oxygen species and activation of caspase-3 in apoptosis of K562 and HL-60 cells induced by docetaxel. **Cancer Letters**, v. 214, n. 1, p. 103-113, 2004.

CENTRO DE COMBATE AO CANCER. **Câncer de estomago**. Disponível em:< [http://www.cccancer.net/downloads/estomago\\_net.pdf](http://www.cccancer.net/downloads/estomago_net.pdf)> Acesso em: 12 mai. de 2014.

COLLINS, A. R. The comet assay for DNA damage and repair: Principles, Applications, and Limitations. **Mol. Biotechnol.**, v.26, n.3, p. 249-261, 2004.

COSTA-LOTUFO, LV., MONTENEGRO, R.C; ALVES, A.P.N.N., MADEIRA, S.V.F.; PESSOA, C. ; MORAES, M.E.A. ; MORAES, M.O. a contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: Fortaleza, **Revista Virtual química**. V. 2, n. 1, p. 47-58, 2010.

COSTA, S. M. O.; SANTOS, S.; PESSOA, O. D. L.; LEMOS, T. L. G. Constituents of the essential oil of *Lippia microphylla* Cham. from northeast Brazil. **Journal of Essential Oil Research**, v. 17, n. 4, p. 378-379, 2005.

COLDITZ, G. A.; et al. Harvard report on cancer prevention. Causes of human cancer. **Cancer Causes Control**, v.1, n.7, p. 1-59, 1996.

COSTA, M., DO C.C.D., J. DOS S. AGUIAR e S.C.NASCIMENTO. Atividade citotóxica de extratos brutos de *lippia alba (mil) n.e.brown (Verbenaceae)*. **Farmacia Bonaerense** , v.3, n. 23 p. 349-352, 2004.

COSTA, T. I.; GOMES, J. O.; DORNELAS, Jr. G. O.; GIORDANE, E. Linfoma de Hodgkin. Relato de Caso. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v.6, n.6, p.276-278, 2008.

COSTA S. M. O., LEMOS T. L. G., PESSOA O. D. L., PESSOA C., MONTENEGRO R.C., AND BRAZ-FILHO R.), Chemical constituents from *Lippia sidoides* and cytotoxic activity. **J. Nat. Prod.** v. 64, n.6, p. 792-795, 2001.

CRAGG, G. M.; GROTHAUS, P. G.; NEWMAN, D. J., "Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Drugs; **Chem. Rev.**, v. 109, n.16, p.3012-3043, 2009.

DAVID J. P.; MEIRA, M.; DAVID, J. M. BRANDÃO, H. N.; BRANCO, A.; AGRA, M. F.; BARBOSA, R. V.; QUEIROZ, L. P.; GIULIETTI, A. M. Radical scavenging, antioxidant and cytotoxic activity of Brazilian Caatinga plants. **Fitoterapia**, v.78, n. 3 p. 215–218, 2007.

DEWICK, P. M. Pharmacopoeial and related drugs of biological origin. Trease and Evans' pharmacognosy. **Londres: Saunders**, v.42, n. 246, p. 409-425, 1996.

DOLL, R.; PETO, R. The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.6, n.66, p. 1191-1308, 1981.

ESSERS, J.; VERMEULEN, W.; HOUTSMULLER, A. B. DNA damage repair: anytime, anywhere? **Current Opinion Cell Biologica**, V. 3, n.18, p. 240-246, 2006.

EISENHAUER, E. A., VERMORKEN, J. B. The taxoids: comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. **Drugs**, v. 55, n.1, p. 5 - 30, 1998.

FERREIRA, P. M. P.; et al. Folk uses and pharmacological properties of *Casearia sylvestris*: a medicinal review. **Anais Academia Brasileira Ciencias.**, v.83, n. 4, p. 1373-1384, 2011.

FERRAZ, R.P.C. **Potencial anticâncer do óleo essencial das folhas de *Lippia gracilis* Schauer (Verbenaceae)**. Departamento de Biologia, Campus Prof. José Aloísio de Campos, UFS.; Ciências Biológica, Fisiologia, 2013.

FERREIRA, P. M. P.; LIMA, D. J. B.; DEBIASE, B. W.; SOARES. B. M.; MACHADO, K.; NOROMHA, J. C.; RODRIGUES, D. J.; SHINHORIN, A. P.; PESSOA, C; VIEIRA-JUNIOR, G. M. Antiproliferative activity of *Rhinella marina* and *Rhaebo gutatus* venom extracts fom Southerm Amazon. **Toxicon**, v.72, n. 10, p.43-51, 2013.

FOSTER, I. The health of our hospitals revealed; **Radiography**, v.14, n.3, p.144-180, 2008.

FOYE, W. O.; SENGUPTA, S. K. Em Principles of Medicinal Chemistry; Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., eds.; **Williams & Wilkins**: Baltimore, v.11, n.2, p. 822-845, 1996.

GIRÃO, V. C. C.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S.; MORAIS, S. M. de; GIOSO, M.A. Efeito protetor do extrato etanólico de *Lippia sidoides* (Alecrim-pimenta) nas gengivites marginais de cães. **Ciência Animal**, v. 11, n. 1, p. 13-17, 2001.

GIRAO VC, NUNES-PINHEIRO DC, MORAIS SM, SEQUEIRA JL, GIOSO MA. A clinical trial of the effect of a mouth-rinse prepared with *Lippia sidoides* Cham essential oil in dogs with mild gingival disease. **Preventive Veterinary Medicine**, v.59, n. 2, p. 95-102, 2003.

GONZAGA, L. **picasa web álbuns**. Disponível em: < <http://www.picasaweb.google.com> > Acesso em: 20 fev. 2014.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B.; Morte Celular por Apoptose. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 335-343, 2007.

HAYASHI, Y.; SKWARCZYNSKI, M.; HAMADA, Y.; SOHMA, Y.; KIMURA, T.; KISO, Y. A.; A novel approach of water-soluble paclitaxel prodrug with no auxiliary and no byproduct: design and synthesis of isotaxel. **Journal Medicinal Chemistry**, v.46, n. 18, p. 3782-3784, 2003.

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, n.10, p. 1116-1125, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA). **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Como é o processo de carcinogênese? Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=319](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319)> Acesso em: 12/01/2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Perguntas e respostas sobre radioterapia. Disponível em :<[http://www.inca.gov.br/cancer/PDF/perguntas\\_rx.pdf](http://www.inca.gov.br/cancer/PDF/perguntas_rx.pdf)> Acesso em: 12/12/2013.

ISMAEL, G. F. V.; SEGALLA, J. G. M.; ROSA, D. D. O.; desenvolvimento de drogas com alvo molecular e o seu impacto no tratamento do câncer. **Revista Prática Hospitalar**, v. 4, n.54, p.1-41, 2007.

ISMAEL, G. F. V.; ROSA, D. D.; MANO, M. S.; AWADA, A.; Novel cytotoxic drugs: Old challenges, new solutions. **Cancer Treatment. Reviews**; v.34, n.1, p.81-91, 2008.

JEFFREY WU.; LESLIE L.; MULDOON.; EDWARD A.; NEUWELT.; The Chemoprotective Agent *N*-Acetylcysteine Blocks Cisplatin-Induced Apoptosis through Caspase Signaling Pathway. **Journal Pharmacology**, v.312, n. 2, p.424-431, 2005.

JI J.; ZHANG L.; WU YY.; ZHU XY.; LV SQ.; SUN XZ.; Induction of apoptosis by d-limonene is mediated by a caspase-dependent mitochondrial death pathway in human leukemia cells. **Leuk Lymphoma**, v. 47, n.12, p. 2617-2624, 2006.

JULIÃO, L.S. et al. Cromatografia em camada fina dos extratos etanólicos de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill) N.E.Br. (erva-cidreira). In: **SIMPÓSIO BRASILEIRO DE FARMACOGNOSIA**, 3., 2001, Curitiba. Resumos... Curitiba: UFPR, 2001. 165p.

JUDD, W. S.; **Plantas Systematics.**; A phylogenetic approach, Sunderland, UK, Sinauer, 2., 2002.

KATZUNG, G. B. Basic and Clinical Pharmacology. USA: McGraw-Hill Medical, **Nature Reviste**; Drug Discov., v. 4, n.2, p.161-165, 2005.

KRYSKO, D.V.; VANDEN, B.T.; D'HERDE, K.; VANDENABEELE, P.; Apoptosis and necrosis: detection, discrimination and phagocytosis. **Methods**; v. 44, n. 3, p.205-221, 2008.

KYRITSIS AP, YUNG WKA, LEEDS NE, BRUNER J, GLEASON MJ, LEVIN VA. Multifocal cerebral gliomas associated with secondary malignancies. (letter). **Lancet**, v.339, n.16, p.1229-1230, 1992.

KUMAR, V., ABBAS, A. K, FAUSTO, N., ROBBINS, S. L., COTRAN, R. S. **Pathology Basis of Disease**. China: WB Saunders, p.1552, 2004.

WANG XS.; YANG W.; TAO SJ.; LI K, LI M.; DONG JH.; WANG MW.; Effect of delta-limonene on Hela cell lines by apoptosis induction. **Yakugaku Zasshi**, v.126, n. 10, p. 979-990, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer). Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. Disponível em: < [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)>. Acesso em: 30 jan. 2014.

LACOSTE, E.; CHAUMONT, J. P.; MANDIN, D.; PLUMEL, M. M.; MATOS, F. J. A. Antiseptic properties of essential oil of *Lippia sidoides* Cham.; application to the cutaneous microflora. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v.54, n.4, p. 228-230, 1996.

LEMOS T. L. G., COSTA S. M. O., PESSOA O. D. L., AND SON R. H., AND WICKRAMARATNE D. B. M. (1991), FURA- BRAZ-FILHO R. Total assignments of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nonaphthoquinones from two *Lantana* species. Phyto- NMR spectra of tectol and tecomaquinone I. Magn. chemistry. **Resonance Chemistry**, v.37, n.5, p. 908-911, 1999.

LEMOS, T. L. G.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W.; CRAVEIRO, A. A.; CLARK, A. M.; McCHESNEY, J. D. Antimicrobial activity of essential oils of Brazilian plants. **Phytotherapy Research**, v. 4, n. 2, p. 82-84, 1990.

LEAL, L. K. A. M.; OLIVEIRA, V. M.; ARARUANA, S. M.; MIRANDA M. C. C.; OLIVEIRA, F. M. A. Análise do timol por CLAE na tintura de *Lippia sidoides* Cham. (alecrim-pimenta) produzida em diferentes estágios de desenvolvimento da planta. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, n.1, p. 09-11, 2003.

LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO. **Sobre o cancro**. Disponível em: <<http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=9>> Acesso em: 03/01/2014.

LIOTTA, L. A.; KOHN, E. C. The microenvironment of the tumourhost interface. **Nature**, v. 10, n. 411, p. 375-379, 2001.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas**. São Paulo: Nova Odessa, 2002.

LYONS, A. S., PETRUCELLI, R. J. *Medicine: an illustrated history*. Nova Iorque: **Harry Adams**, v.6, n 106, p. 913-914, 1978.

MATOS, F. J. A. **Farmácias Vivas**. Centro de fitoterápico de viscosa do ceará, 2. ed. Fortaleza: UFC, 1994.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais**: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil. Fortaleza: IU/UFC, 346 p, 2000.

MATOS, F. J. A. **Farmácias vivas**: sistema de utilização de plantas medicinais em projetos para pequenas comunidades. 4. ed. Fortaleza: UFC. 267 p, 2002.

MARTINS, E.R. et al. **Plantas medicinais**. Viçosa, UFV, p. 220, 1995.

MACHADO, A. E. D.; A fragmentação do Cerrado e efeitos sobre a avifauna na região de Brasília-DF. **Química Nova**, v. 23, n. 4, p. 237- 243, 2000.

MARRETO, R. A. S.; ARAÚJO, R. S.; NUNES, E. C. V.; ALMEIDA, A. F.; BLANK, C. R. S.; MATOS, E. S.; NICULAU, P. B.; ALVES. **31º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia, São Paulo, 2008.

MACHADO, M.; CORREIA, A.; FALCÃO, L. M.; RAVARA, L. P. Linfoma de Hodgkin – Conceitos actuais. **Medicina Interna**, Lisboa, v.11, n. 4, p. 207-215, 2004.

MAGALHÃES H. I. F; FERREIRA P. M. P; MOURA E.S.; TORRES M.R.; ALVES A.P.N.N; PESSOA O.D.L; COSTA-LOTUFO L.V; MORAES M.O; PESSO A. C., *In vitro* and *in vivo* antiproliferative activity of *Calotropis procera* stem extracts. **Anais Academia Brasileira Ciencias**. V. 82, n.2, p. 407-416, 2010.

MENDES, S.S.; BOMFIM, R.R.; JESUS, H.C.; ALVES, P.B.; BLANK, A.F.; ESTEVAM, C.S.; ANTONIOLLI, A.R.; THOMAZZI, S. M. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v.129, n. 3, p.391–397, 2010.

MESHKINI, A.; YAZDANPARAST, R. Involvement of oxidative stress in taxol-induced apoptosis in chronic myelogenous leukemia K562 cells. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 64, n.4, p. 357-365, 2012.

MEDEIROS MD, DA SILVA AC, CITÓ AM, BORGES AR, DE LIMA SG, LOPES JA, FIGUEIREDO RC. In vitro antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Parasitology International**, v. 60, n.3, p. 237-41, 2011.

MILITÃO, G.C.G.; DANTAS, I.N.F.; FERREIRA, P.M.P.; ALVES, A.P.N.N.; CHAVES, D.C.; MONTE, F.J.Q.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; COSTA-LOTUFO, L.V.; *In vitro* and *in vivo* anticancer properties of cucurbitacin isolated from *Cayaponia racemosa*. **Pharmaceutcal. Biology**, V. 50, n. 12, p. 1479-1487, 2012.

MOTA, M.L. **Atividade antimalárica de plantas medicinais da biorregião do Araripe-CE em modelo murino- Plasmodium berghei**. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2009.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal Immunology Methods**, v. 65, n.16, p. 55-63, 1983.

MUSCARILIN, E.; TIERNEY, D. K.; STADTMAUER, E. A. Autologous bone marrow transplantation: a review of the principles and complications. **Cancer Nursing**, v. 3, n. 16, p. 204-213, 1993.

NEVES I. A., OLIVEIRA J. C. S., CAMARA C. A. G., Cytotoxic effect of leaf essential oil of *Lippia gracilis* Schauer. **Journal Essential Oil Research**. v. 20, n.10, p.157-190, 2008.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. EM ANTICANCER AGENTS FROM NATURAL PRODUCTS; CRAGG, G.M.; KINGSTON, D. G. J.; NEWMAN, D. J., eds.; **CRC Press**, Taylor & Francis Group, LLC: Boca Raton, , cap. 1, 2005.

NICHOLS C.R. Mediastinal germ cell tumors. **Seminars Thoracic Cardiovascular Surgery**; v. 4, n. 4, p. 4551-4555, 1992.

OLIVEIRA, O. R. et al. Efeito de óleos essenciais de plantas do gênero *Lippia* sobre fungos contaminantes encontrados na micropropagação de plantas. **Revista Ciência Agrônômica**, v. 39, n. 1, p. 94- 100, 2008.

OLIVEIRA, J.E.Z.; AMARAL, C.L.F.; CASALI, V.W.D. **Recursos genéticos e perspectivas do melhoramento de plantas medicinais**. Disponível em: <<http://www.cpatsa.embrapa.br/catalogo/livrorg/medicinaismelhoramento.pdf>> acesso em: 19 de Janeiro, (2014).

OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J.; Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Química Nova**, v. 25, n.6, p. 976-984, 2002,

OLIVEIRA, D.R.; G. G. LEITÃO, H.; BIZZO, D.; LOPES, D. S.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, S. G.; LEITÃO; Aspectos químicos e biológicos do gênero *Lippia* enfatizando *Lippia gracilis* Schauer; **Food Chemistry**. v. 36, n.1, p.101- 236, 2007.

OLIVEIRA, D. R.; G. G. LEITÃO, S. S.; SANTOS, H. R.; BIZZO, D.; LOPES, C. S.; ALVIANO, D. S.; ALVIANO, S. G.; LEITÃO; Ethnopharmacological study of two *Lippia* species from Oriximiná, Brazil. **Journal Ethnopharmacol**. V.27, n.1, P.103 - 108, 2006.

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.

PAIK S.Y.; KOH K.h.; BEAK S.M.; PAEK S.H.; Kim JÁ. The essential oils from *Zanthoxylum schinifolium* pericarp induce apoptosis of HepG2 human hepatoma cells through increased production of reactive oxygen species. **Biology Pharmacology Bull**, v. 28, n. 5, p. 802-807, 2005.

PACIORNIK, E.F. **A planta nossa de cada dia: plantas medicinais: descrição e uso**. 2. ed. Curitiba : Copygraf, 92p, 1990.

PAULO, A. FARIAS-JUNIOR, MARCOS C RIOS.; TAUANNY A. MOURA.; ROQUE P ALMEIDA.; PERICLES B ALVES.; ARIE F BLANK.; ROBERTA P. M. FERNANDES.; RICARDO SCHER. Leishmanicidal activity of carvacrol-rich essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Biology Research**. V.45, n.4, p. 399-402, 2012.

PESSOA, O.D.; DE CARVALHO, C.B.; SILVESTRE, J.O.; LIMA, M.C.; NETO, R.M.; MATOS, F.J.; LEMOS, T.L.; Antibacterial activity of the essential oil from *Lippia aff. gracilis*. **Fitoterapia**, v. 76, n. 10, p. 712–714, 2005.  
PETER, A. G. M. The role of plant-derived drugs and herbal medicines in healthcare. **Drugs**, v. 54, n. 6, p.801-840, 1997.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. DE A.; Um olhar holístico sobre a química de produtos naturais brasileira; **Química Nova**, v. 25, n. 1, p. 45- 61, 2002.

PINHO, M. S. L. Anticorpos monoclonais no tratamento e prevenção do câncer colorretal: fundamentos e estado atual. **Revista Brasileira coloproct.**, v. 4, n. 24, p. 382-384, 2004.

RAFAELA KARIN LIMA.; MARIA DAS GRAÇAS CARDOSO; JAIR CAMPOS MORAES; STEPHAN MALFITANO CARVALHO; VANESSA GREGÓRIO RODRIGUES; LUIZ GUSTAVO LIMA GUIMARÃES. Composição química e efeito fumigante do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. e monoterpenos sobre *Tenebrio molitor* (L.)(Coleoptera: Tenebrionidae) **Ciências. agrotecnology; Lavras**, v. 35, n. 4, p. 664-671, 2011.

RAQUEL ELVIRA OCAZONEZ; ROCIO MENESES; FLOR ÁNGELA TORRES; ELENA STASHENKO. Virucidal activity of Colombian *Lippia* essential oils on dengue virus replication in vitro, **Memoryal Institut Oswaldo Cruz**, v.105, n.3, p. 304-309, 2010.

RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. Mutagênese Ambiental. **Canoas: Editora da ULBRA**, p. 81-112, 2003.

RIBEIRO S.S.; JESUS, A.M.; ANJOS, C.S.; SILVA, T.B.; SANTOS, A.D.C.; JESUS, J.R.; ANDRADE, M.S.; SAMPAIO, T.S.; GOMES, W.F.; ALVES, P.B.; CARVALHO, A.A.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; PINHEIRO, M.L.B.; PRATA, A.P.N.; BLANK, A.F.; SILVA-MANN, R.; MORAES, V.R.S.; COSTA, E.V.; NOGUEIRA, P.C.L.; BEZERRA, D.P. Evaluation of the cytotoxic activity of some Brazilian medicinal plants. **Planta Medica**, v.78, n.14, p. 1601-1606, 2012.

RINGEL, I.; HORWITZ, S. B. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. **Journal National. Cancer Institute.**, v. 83, n. 4, p.288-291, 1991.

ROBERTS, C.M., Marine biodiversity hotspots and conservation priorities for topical reefs -**Science**, V. 295, n. 6, p.1280-284; 2002.

SANTOS, H. S.; COSTA, S. M. O.; PESSOA, O. D. L.; MORAIS, M. O.; PESSOA, C.; FORTIER, S.; SILVEIRA, E. R.; LEMOS, T. L. G. Cytotoxic naphthoquinones from roots of *Lippia microphylla* Cham. **Zeitschrift Naturforschung**, v. 58, n. 20, p. 517-520, 2003.

SANTOS, H.S.; SILVEIRA, E. R.; COSTA, S. M. O.; LEMOS, T. L. G.; PESSOA, O. D. L.; UCHOA, D. E. 1H and 13C NMR application to structure elucidations of prenylated naphthoquinone dimers from *Lippia microphylla*. **An. Ress. Magnética Nuclear**. v. 1, p. 32- 36, 2002.

SANTOS, J. S. et al. Verbenácea sensu stricto na região de xingó: Alagoas e Sergipe, Brasil. **Rod- riguésia** , Rio de Janeiro, v. 60, n. 4, p. 985-998, out. 2009.

SARNSTRAND, B.; TUNEK, A.; SJODIN, K.; HALLBERG, A. Effects of N-acetylcysteine stereoisomers on oxygen-induced lung injury in rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 94, n. 2, p. 157-64, 1995.

SPENCE, R. A. J.; JONHSTON, P. G. Em **Oncology**; **Jonhston, P. G.**, ed; OxfordUniversity Press: Oxford, p. 1-14, 121-132, 2001.

SCHEINBERG, GABRIELA. Câncer: as novas frentes de ataque. **Revista Galileu**, v. 10, n.120, p. 41-52, 2010.

SCHIFF, P. B.; FANT, J.; HORWITZ, S. B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol. **Natural**, v. 277, n. 22, p. 665-667, 1979.

SILVA, W.J.; DÓRIA, G.A.; MAIA, R.T.; NUNES, R.S.; CARVALHO, G.A.; BLANK, A.F.; ALVES, P.B.; MARC, AL.; CAVALCANTI, S.C. Effects of essential oils on *Aedes aegypti* larvae: alternatives to environmentally safe insecticides. **Bioresource Technology**, v. 99, n.8, p.3251–3255, 2008.

SILVA JUNIOR, A. A. **Plantas medicinais**. Itajaí : EPAGRI, jul. 1998.

SOUZA, E. L.; LIMA, E. O.; FREIRE, K. R. L.; SOUSA, C. P.. Inhibitory action of some essential oils and phytochemicals on the growth of various moulds isolated from foods, **Brazilian Archives Biology Technology**, v.48, n. 2, p. 245-250, 2005.

SOUZA, M. V. N., PINHEIRO, A. C., FERREIRA, M. L., GONÇALVES, R. S. B., LIMA, C. H. C. Natural products in advance clinical trials applied to cancer. **Revista Fitos**, v. 3, n.2, p. 25-41, 2007.

SONIA MARIA O. COSTA.; TELMA LEDA G.; LEMOS, OTÍLIA DEUSDEÑIAL L.; PESSOA, CLAUDIA PESSOA.; RAQUEL C.; MONTENEGRO, AND RAIMUNDO BRAZ-FILHO, Chemical Constituents from *Lippia sidoides* and Cytotoxic Activity **Journal Natural Product** V. 64, n. 6, p.792-795, 2001.

SRIVASTAVA, V.; NEGI, A. S.; KUMAR, J. K.; GUPTA, M.; KHANUJA, S. P. S. Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. **Biology Medical Chemechs**, v. 13, n7, p. 5892-5908, 2005.

TELES, T.V.; BONFIM, R.R.; ALVES, P.B.; BLANK, A.F.; JESUS, H.C.R.; QUINTANS JR.; L.J., SERAFINI, M.R.; BONJARDIM, L.R.; ARAÚJO, A.A.S. Composition and evaluation of the lethality of *Lippia gracilis* essential oil to adults of *Biomphalaria glabrata* and larvae of *Artemia salina*. **African Journal of Biotechnology**, v. 9, n. 51, p. 8800–8804, 2010.

XAVIER, A. L. **Estudo do potencial antitumoral do óleo essencial das folhas de *Lippia microphylla cham* (Verbenaceae) e sua toxicidade**. 2011 programa de pós- graduação em produtos naturais e sintéticos bioativos- centro de ciências da saúde, universidade federal da paraíba, 2011.

YAMAMOTO, P.Y. **interação genótipo x ambiente na produção e composição de óleos essenciais de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.** Dissertação (Agricultura Tropical e Subtropical) - Instituto Agrônômico - USP, Campinas, 2006.

ZIEGLER U.; GROSCURTH, P. Morphological features of Cell Death. **News Physiology. Scienci**, v. 19, n.3, p. 124-128, 2004.

ZOUBIRI, S.; BAALIOUAMER, A. Potentiality of plants as source of insecticide principles. **Jornal of Saudi Chemical Society**, 2011.

ZHANG, J. T., The study of long-term HIV dynamics using semi-parametric non-linear mixed-effects models; **Therapie**, v. 57, n.8, p. 2137-2142, 2002.