

# PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E TOXICOLOGIA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *HYPTIS MARTIUSII* BENTH. (CIDREIRA-BRAVA) E DE SEU COMPOSTO MAJORITÁRIO 1,8-CINEOL: UMA REVISÃO

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND TOXICOLOGY OF THE ESSENTIAL OIL OF *HYPTIS MARTIUSII* BENTH. (CIDREIRA BRAVA) AND ITS MAJORITY COMPOUND (1,8-CINEOL): A REVIEW

DOI: 10.16891/2317-434X.v8.e1.a2020.pp461-471

Recebido em: 09.12.2019 | Aceito em: 09.03.2020

**Germana Freire Rocha Caldas<sup>a</sup>, Leonardo Pereira Dantas<sup>a</sup>, Antonio José dos Santos Camurça<sup>a</sup>, Marlene Menezes de Souza Teixeira<sup>a</sup>, Fabíola Fernandes Galvão Rodrigues<sup>a</sup>, José Galberto Martins da Costa<sup>a</sup>, Almir Gonçalves Wanderley<sup>b</sup>**

Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE<sup>b</sup>  
\*E-mail: germana@leaosampaio.edu.br

## RESUMO

*Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae), popularmente conhecida como cidreira-do-mato ou cidreira-brava, é encontrada em abundância no nordeste do Brasil. Trata-se de uma espécie potencialmente fornecedora de óleos essenciais com diversas atividades biológicas já relatadas na literatura. Essa revisão teve como objetivo compilar as principais atividades farmacológicas e a toxicologia do óleo essencial extraído das folhas de *H. martiusii*, bem como do seu componente majoritário, o 1,8-cineol, visando um maior conhecimento sobre propriedades medicinais desta espécie, bem como incentivar a avaliação toxicológica pré-clínica de produtos derivados e constituintes desta espécie. Dentre as atividades farmacológicas relatadas incluem-se atividades antioxidante, atividade antibacteriana, antiulcerogênica e gastroprotetora, anti-inflamatória, antinociceptiva, hepatoprotetora, hipotensiva e relaxante muscular, citotóxica e antitumoral, e inseticida, levando a apontar tanto o óleo essencial da espécie, quanto o seu composto majoritário, como agentes promissores para o tratamento de diversas enfermidades. Apesar do avanço obtido quanto a avaliação toxicológica pré-clínica do óleo e de seu constituinte majoritário, deve-se ressaltar que novos estudos toxicológicos envolvendo outras espécies (roedores e não roedores) são necessários para avaliar melhor o perfil de segurança do óleo essencial de *H. martiusii*.

**Palavras-chave:** Farmacologia; Eucalipto; Toxicidade.

## ABSTRACT

*Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae), popularly known as "cidreira-do-mato" or "cidreira-brava", is found in abundance in northeastern Brazil. It is a species potentially providing essential oils, with several biological activities already reported in the literature. This review aimed to compile the main pharmacological activities and toxicology of the essential oil extracted from the leaves of *H. martiusii*, as well as, its major component, 1,8-cineole, designed to further knowledge about medicinal properties of this species, as well as encourage pre-clinical toxicological assessment of derivative products and constituents of this species. Reported pharmacological activities include antioxidant activity, antibacterial, antiulcerogenic and gastroprotective, anti-inflammatory, antinociceptive, hepatoprotective, hypotensive and muscle relaxant, cytotoxic and antitumor activities, and insecticide, leading to indicate both, the essential oil of the species, as its major compound, as promising agents for the treatment of various diseases. Although the progress has been made in the pre-clinical toxicological evaluation of the oil and its major constituent, it should be noted that new toxicological studies involving other species (rodents and non-rodents) are necessary to better assess the safety profile of essential oil of *H. martiusii*.

**Keywords:** Pharmacology; Eucalyptol; Toxicity.

## INTRODUÇÃO

Os óleos essenciais (OEs) são compostos encontrados em várias espécies vegetais e de acordo com suas características físico-químicas podem receber diferentes designações tais como óleos “voláteis, aromáticos ou etéreos” (CRAVEIRO; FERNANDES; ANDRADE, 1981). Em decorrência do seu odor agradável e às vezes de seu sabor distinto, os óleos essenciais de diferentes fontes vegetais têm sido amplamente utilizados na indústria de alimentos, de aromas, perfumes, cosméticos, produtos farmacêuticos e sanitários (CALO et al., 2015).

De acordo com a família a que pertence às espécies, os elementos voláteis podem estar concentrados em órgãos anatômicos específicos, podendo variar na sua composição de acordo com a sua localização (SIMÕES; SPITZER, 2002). Além disso, outros fatores podem interferir também na composição do óleo essencial de uma mesma espécie vegetal, como a época de coleta, condições climáticas e de solo, localização geográfica, ciclo vegetativo e processo de obtenção (DORMAN; DEANS, 2000).

A grande maioria dos OEs consiste em uma mistura complexa de compostos ativos que variam na sua composição química com cerca de 20 a 60 componentes ocorrendo em concentrações muito diferentes, assim como é comum também à presença de dois ou três destes constituintes destacarem-se pode se apresentar em concentrações relativamente elevadas (BAKKALI et al., 2008). Em geral, as propriedades biológicas do óleo essencial são determinadas por estes componentes (NERIO et al., 2010).

Quimicamente, sua composição contém principalmente terpenos ou derivados de fenilpropanoides e incluem compostos aromáticos e alifáticos a exemplo estão os hidrocarbonetos, éteres, álcoois, aldeídos, ésteres, lactonas, fenóis, entre outros (DORMAN; DEANS, 2000). Os terpenos não só compreendem o maior grupo de produtos naturais vegetais, abrangendo cerca de 30 mil compostos, como também apresentam a maior variedade de tipos estruturais (DEGENHARDT et al., 2009). Do ponto de vista biológico, uma variedade de propriedades medicinais tem sido atribuída a estes compostos, por exemplo, atividade antimicrobiana – carvacrol (BURT, 2004), atividade anticonvulsiva – citrionelol (DE SOUSA et al., 2006), atividade ansiolítica – limoneno (DE ALMEIDA et al., 2014) e atividade gastroprotetora – timol (RIBEIRO et al., 2016).

Nos OEs de modo geral, os constituintes majoritários são os monoterpenos e sesquiterpenos, sendo os monoterpenos as moléculas mais representativas dentro desta classe, uma vez que, constituem cerca de 90% dos

compostos presentes em plantas aromáticas (BAKKALI et al., 2008).

A família *Lamiaceae* é amplamente conhecida por suas propriedades terapêuticas, cosméticas, aromáticas e alimentares; e por abrigar cerca de 250 gêneros e 6970 espécies, dentre as quais estão inclusas ervas, arbustos ou árvores (JUDD et al., 1999). Destacam-se entre seus representantes, as espécies do gênero *Hyptis* que ao longo dos anos têm sido amplamente estudadas sob os aspectos etnofarmacológicos, farmacológicos e químicos em decorrência da diversidade de componentes bioativos encontrados em seus óleos essenciais e extratos, os quais possuem atividades biológicas já relatadas na literatura tais como inseticida, antimicrobiana e antineoplásica (MCNEIL; FACEY; PORTER, 2011).

*Hyptis mutabilis*, *Hyptis suaveolens*, *Hyptis pectinata*, *Hyptis crenata* e *Hyptis fruticosa* são algumas das espécies deste gênero que têm seu uso medicinal amplamente difundido entre a população (AGRA et al., 2008). Nestas e em outras espécies, a variabilidade química é notável, tendo sido relatada a presença de lactonas, flavonoides, lignanas, alguns derivados fenólicos e ácidos graxos; e nos OEs foram encontrados compostos terpenoídicos incluindo diferentes monoterpenos, diterpenos, triterpenos e sesquiterpenos e outras substâncias como hidrocarbonetos, ácidos graxos, esteroides, entre outras (FALCÃO; MENEZES, 2003).

Importantes ações farmacológicas foram relatadas para as diferentes espécies deste gênero incluindo ação antiplasmódica (CHUKWUJEKWU et al., 2005), antidepressiva (BUENO et al., 2006), antinociceptivo e antiedematogênica (LISBOA et al., 2006). Especificamente para os OEs, os estudos têm mostrado atividades biológicas variadas, tais como atividades antisséptica (PEREDA-MIRANDA et al., 1993), anti-inflamatória (BISPO et al., 2001), antibacteriana (SOUZA et al., 2003), antifúngica (DE OLIVEIRA et al., 2004), antinociceptiva (MENEZES et al., 2007); antiulcerogênica (TAKAYAMA et al., 2011) dentre outras.

*Hyptis martiusii* Benth., conhecida em algumas regiões do Brasil como cidreira-brava ou cidreira do mato, caracteriza-se por ser potencialmente fornecedora de óleos essenciais aromáticos, a exemplo de outras espécies de *Hyptis*. A presente revisão teve como objetivo compilar as principais atividades farmacológicas e a toxicologia do óleo essencial extraído das folhas de *Hyptis martiusii*, bem como do seu componente majoritário, o 1,8-cineol, visando um maior conhecimento sobre propriedades medicinais desta espécie, bem como incentivar a avaliação toxicológica pré-clínica de produtos derivados e constituintes desta espécie.



## MÉTODO

Esta revisão da literatura foi realizada por acesso as bases de dados Scencedirect, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), National Library of Medicine – NIH/NLM (Pubmed) e SciVerse Scopus (Scopus) para identificar todos os artigos publicados que versavam sobre as atividades farmacológicas e a toxicologia relacionada a espécie *Hyptis martiusii*. Os termos de busca incluíram “*Hyptis martiusii*”, “essential oil”, “1,8-cineole”, “Pharmacological” e “Biological activities”, “toxicology” e “reproductive toxicology”. O período compreendido para o levantamento foi de 1995 a 2019.

### *Hyptis martiusii* Benth.

*Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae) é um arbusto ereto e ramoso com flores brancas, delicadas e reunidas em inflorescências globulosas terminais (SILVEIRA; PESSOA, 2005) conforme mostra a Figura 1. Trata-se de uma espécie endêmica, sendo encontrada nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil, tanto no cerrado quanto na caatinga (FLORA DO BRASIL, 2018;

HARLEY et al., 2015). No Nordeste, a espécie cresce em abundância, encontrando-se amplamente disseminada na Chapada do Araripe, na região sul do Ceará e no estado do Pernambuco cuja ocorrência vai desde a zona da mata à zona de caatinga (ALMEIDA; ALBUQUERQUE, 2002; SILVEIRA; PESSOA, 2005).

Na etnofarmacologia, ainda são escassos dados para esta espécie, o único relato encontrado sobre o uso medicinal da espécie *H. martiusii* foi descrito por Agra et al. (2008), que cita as folhas e raízes como as partes mais utilizadas com fins medicinais pela população. O estudo descreve que a infusão ou decocção das folhas são usados para tratar doenças intestinais e estomáquicas, enquanto as raízes em decocção são usadas para tratar inflamações de ovário.

Assim como em ocorre com outras espécies do gênero *Hyptis*, *H. martiusii* é reconhecida por ser uma espécie potencialmente fornecedora de óleos essenciais, tal característica tem impulsionado muitos pesquisadores a investigar não apenas o perfil químico, como também as propriedades farmacológicas deste óleo, visando assim determinar suas propriedades medicinais.

**Figura 1.** *Hyptis martiusii* Benth. (A), destacando capítulos florais e folhas (B). Fonte: Caldas, G. F. R.

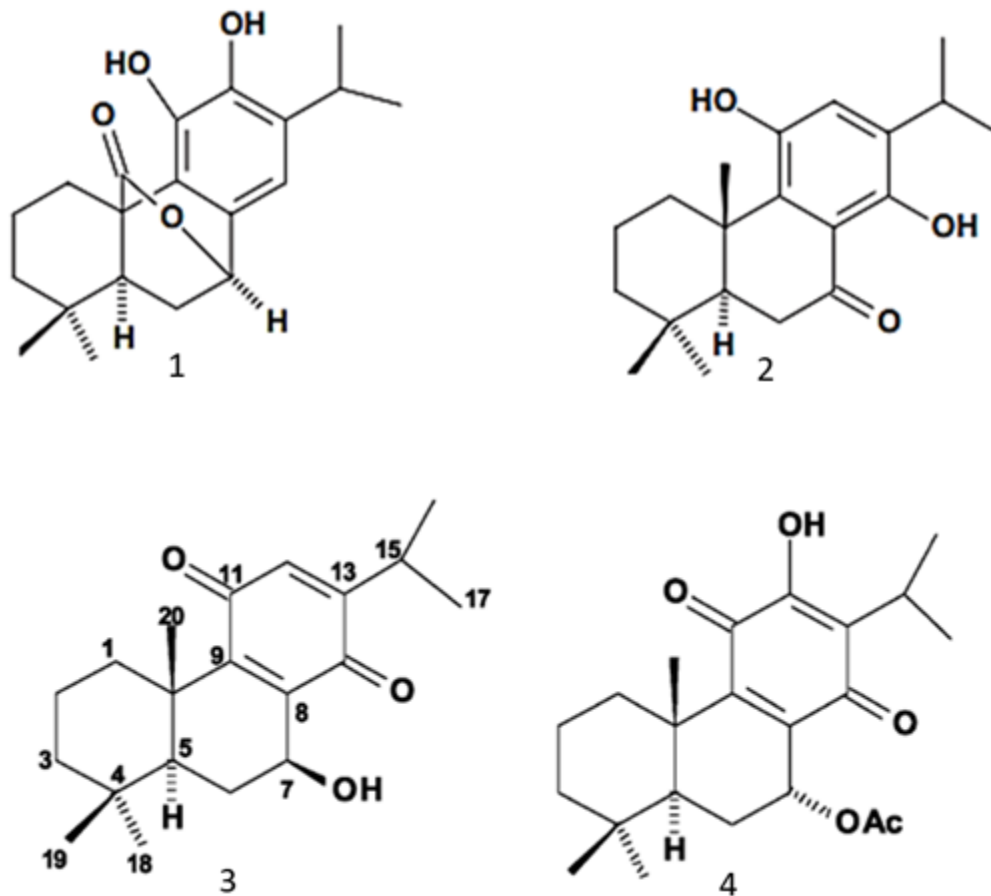


## Perfil fitoquímico do óleo essencial de *Hyptis martiusii*

Alguns compostos terpênicos como os diterpenos abietanos, denominados carnosol (1) e 11,14-diidroxi-8,11,13-abietatrieno-7-ona (2) foram identificados em *H. martiusii*, isolados do extrato

hexânico das raízes (COSTA-LOTUFO et al., 2004). Das raízes também foi relatado o isolamento de dois outros diterpenos (Figura 2), o 7 $\beta$ -hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,12-dieno (3) e o 7 $\alpha$ -acetoxi-12-hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,12-dieno (4) (ARAÚJO et al., 2005).

**Figura 2.** Diterpenos isolados das raízes de *Hyptis martiusii*, (1) carnosol, (2) 11,14-diidroxi-8,11,13-abietatrieno-7-ona, (3) 7 $\beta$ -hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,12-dieno e (4) 7 $\alpha$ -acetoxi-12-hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,12-dieno. Fonte: COSTA-LOTUFO et al. (2004) e ARAÚJO et al., (2005).



No que se refere ao óleo essencial, Araújo et al. (2003) relatou pela primeira vez a composição química do óleo essencial extraído das folhas e flores frescas de *H. martiusii*. A análise identificou 26 constituintes nas folhas e 27 constituintes nas inflorescências o que representa 93,2% e 87,7% do óleo essencial, respectivamente. Segundo os mesmos autores, a composição é de monoterpenos e sesquiterpenos, e têm os constituintes 1,8-cineol (24,3%),  $\delta$ -3-careno (22,5%), biciclogermacreno (6,3%) e o  $\beta$ -cariofileno (6,2%) como componentes majoritários; enquanto nas inflorescências tem como componentes majoritários o  $\delta$ -3-careno (13,5%), viridifloreno (8,3%),  $\beta$ -cariofileno (6,6%),  $\alpha$ -pineno (5,8%) e germacreno B (5,2%).

Esta composição química posteriormente foi

confirmada no estudo de Costa et al. (2005) no qual apresentou os mesmos compostos majoritários. Caldas et al. (2011, 2013) também identificaram a ocorrência de mono e sesquiterpenos, e indicaram como compostos majoritários o 1,8-cineol,  $\delta$ -3-careno, cânfora,  $\alpha$ -pineno em percentuais que diferiam dos valores apresentados em pesquisas anteriores. Estudo recente apontou o 1,8-cineol,  $\beta$ -ocimeno, óxido de cariofileno e o limoneno como compostos majoritários do óleo essencial das folhas de *H. martiusii* (FIGUÊIREDO et al., 2019). Conforme observado, vários estudos têm confirmado o perfil fitoquímico do óleo essencial desta espécie, entretanto, verifica-se que há uma variabilidade quanto aos constituintes que são encontrados e ao quantitativo em que estes se apresentam. Entretanto, vale ressaltar que tanto



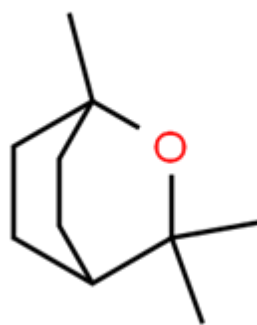
esta variabilidade pode ser influenciada por fatores como diferenças no período de colheita adotado em ambos os estudos, bem como por outros fatores como fatores ambientais, incluindo temperatura, umidade, exposição ao sol ou regimes de vento.

### Monoterpeno 1,8-cineol

O composto 1,8-cineol, também denominado cineol, eucaliptol ou 1,8-epoxi-*p*-mentano (Figura 3), é um monoterpeno com características canforáceas, de fragrância fresca e sabor picante (LANA et al., 2006).

Trata-se de um composto orgânico natural, encontrado no óleo essencial de muitas plantas aromáticas, sendo considerado o composto majoritário presente em vários OEs de diferentes espécies dos gêneros *Psidium*, *Eucalyptus*, *Hyptis*, *Pectis* e *Rosmarinus*, entre outros (ANDRADE-NETO et al., 1994; ARAÚJO et al., 2003; TSCHIGGERL; BUCAR, 2010; KUMAR et al., 2012). No gênero *Hyptis*, este composto é encontrado nas espécies *Hyptis fruticosa*, *Hyptis goyazensis*, *Hyptis suaveolens* e *Hyptis martiusii* (MCNEIL; FACEY; PORTER, 2011).

Figura 3. Monoterpeno 1,8-cineol.



Fonte: <http://www.chemspider.com/Search.aspx?q=1%2c8-cineole>.

Este monoterpeno é amplamente utilizado como excipiente em produtos farmacêuticos e cosméticos (MADYASTHA; CHADHA, 1986) e como um agente flavorizante em alimentos (AHMAD; MISRA, 1994). Segundo De Vincenzi et al. (2002) plantas e/ou óleos essenciais contendo 1,8-cineol podem ser adicionados como aromatizantes em vários produtos alimentares processados tais como laticínios congelados, doces macios ou bebidas não-alcoólicas, proporcionando assim um potencial significativo de exposição humana ao composto.

### Atividades farmacológicas

Vários estudos têm demonstrado experimentalmente que um grande número de óleos essenciais de plantas medicinais e aromáticas possuem propriedades farmacológicas variadas (ROZZA; PELLIZZON, 2013). Para o óleo essencial desta espécie já foram descritas na literatura algumas atividades farmacológicas, a exemplo destaca-se o efeito inseticida contra larvas de *Bemisia argentifolii* e *Aedes aegypti* apresentado pelo óleo essencial das folhas de *H. martiusii* (ARAÚJO et al., 2003). Esse efeito contra o *Aedes aegypti* foi confirmado posteriormente por Costa et al. (2005), que também relataram pela primeira vez a atividade do óleo

essencial das folhas contra larvas de *Culex quinquefasciatus*.

Estudo realizado por Caldas et al. (2011) relatou pela primeira vez a atividade antiulcerogênica e potente atividade antissecretória do óleo essencial das folhas de *H. martiusii*. Posteriormente Caldas et al. (2015) demonstrou que o efeito gastroprotetor em modelos de úlceras gástricas aguda e o efeito cicatrizante em modelo de úlcera gástrica crônica poderia ser atribuído à mecanismos citoprotetores e antioxidantes do óleo essencial que em associação a sua atividade antissecretória mediada por receptores de histamina (tipo H<sub>2</sub>) e gastrina (CCK<sub>2</sub>), levam à regeneração da mucosa gástrica, levando a indicar este óleo como um candidato promissor ao tratamento de úlceras gástricas.

Alguns estudos têm demonstrado que o óleo essencial das folhas de *H. martiusii* apresenta comprovada atividade antibacteriana *in vitro* contra cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* e cepas Gram-negativas (COUTINHO et al., 2008, ANDRADE et al., 2017). Em estudo realizado por Barbosa et al. (2017) para avaliar o potencial antiedematogênico do óleo essencial extraído das folhas de *H. martiusii* não foi observada atividade antiedematogênica significativa em modelo de edema da orelha (aplicação tópica), mas observou-se redução do

edema causado pela injeção intraplantar de carragenina no modelo sistêmico de edema de pata.

Os diterpenos carnosol e 11,14-diidroxi-8,11,13-abietatrieno-7-ona apresentaram efeito antiproliferativo contra algumas linhagens de células tumorais (HL-60 – células leucêmicas infantis, CEM – células leucêmicas adultas, HTC-8 – células de câncer de colo, MCF-7 – células de câncer de mama e B-16 – células de câncer de pele) (COSTA-LOTUFO et al., 2004). Posteriormente, Araújo et al. (2006), demonstraram a atividade citotóxica dos diterpenos 7 $\beta$ -hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,12-dieno e 7 $\alpha$ -acetoxi-12-hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,12-dieno sobre outras cinco linhagens de células tumorais, a qual estava relacionada à inibição da síntese de DNA.

O composto 1,8-cineol, um óxido monoterpênico, presente em muitos óleos essenciais de plantas também exibiu atividade antitumoral e de citotoxicidade contra células cancerígenas comprovada em estudos realizados por Moteki et al. (2002) e Murata et al. (2013), os quais demonstraram a atividade citotóxica do composto contra linhagens celulares de leucemia humana e de câncer colorretal humano, respectivamente, por mecanismos que induziam a apoptose destas células, levando a assim, a indicar o 1,8-cineol como um agente quimioterapêutico promissor para o tratamento do câncer colorretal. Diferentes aplicações terapêuticas são atribuídas ao 1,8-cineol, dentre elas destacam-se o tratamento de doenças respiratórias, tais como bronquite, asma, sinusite, resfriados e tosse, devido sua propriedade secretolítica (JUERGENS et al., 2003), assim como no tratamento de dor muscular, neurose, reumatismo e cálculo renal (MIYAZAWA et al., 2001).

As propriedades farmacológicas do 1,8-cineol são descritas em diversos estudos, Santos e Rao (2001) relataram que o 1,8-cineol, em doses orais variando entre 50 a 200 mg/kg, reduziu as lesões gástricas induzidas por etanol e atribuíram este efeito a um aumento da quantidade de GSH, e à inibição da enzima lipoxigenase na mucosa gástrica, bloqueando a formação de leucotrienos e impedindo assim a ação lesiva do etanol sobre a mucosa gástrica. Recentemente, Caldas et al. (2015) demonstraram pela primeira vez, o papel do 1,8-cineol como importante cicatrizante da úlcera e os diferentes mecanismos de ação envolvidos neste efeito gastroprotetor do 1,8-cineol, tais como: 1) mecanismo citoprotetor decorrente do aumento do muco gástrico, 2) atividade antioxidante, devido a prevenção da depleção de grupos sulfidrilícos e redução dos níveis de peroxidação lipídica e da atividade da mieloperoxidase na mucosa gástrica e 3) aumento na proliferação celular. Recentemente, Figueiredo et al. (2019) verificando os efeitos do óleo essencial das folhas de *H. martiusii* e do 1,8-cineol (eucaliptol) no sistema nervoso central de camundongos, observou que o óleo

possui importantes efeitos hipnóticos-sedativos e antipsicóticos, que parecem estar relacionados ao monoterpeneo 1,8-cineol, possivelmente através da modulação de dopaminérgicos e sistemas glutamatérgicos.

Atividades antimicrobiana (BALACS, 1997), anti-alérgica, e antinociceptiva (SANTOS; RAO, 1998, 2000), hepatoprotetora (SANTOS et al., 2001) hipotensiva e relaxante muscular (LAHLOU et al., 2002) e antitumoral (MOTEKI et al., 2002), inseticida contra larvas de *Bemisia argentifolii* e *Aedes aegypti* (ARAÚJO et al., 2003) e anti-inflamatória (BASTOS et al., 2010) também já foram descritas na literatura.

## Toxicologia

Poucos estudos tem relatado o perfil de toxicidade pré-clínica dos óleos essenciais de espécies do gênero *Hyptis*, Raymundo et al. (2011) e Menezes et al. (2007) descreveram a baixa toxicidade aguda do óleo essencial extraído das folhas de *H. pectinata* e *H. fruticosa*, respectivamente, não encontrando mortes ou quaisquer sinais de toxicidade em roedores para uma dose de 3 ou 5 g/kg.

Previamente, estudo de Caldas et al. (2011) já havia descrito que o óleo na dose de 5 g/kg provocou depressão do sistema nervoso central (sedação) em camundongos de ambos os sexos durante os primeiros 30 min e por um período de até 4 h após a administração. No entanto, não produziu sinais de toxicidade aguda ou morte em animais tratados e nenhuma mudança significativa no consumo de água ou ração e massa corporal foram observados, sugerindo que a dose letal (DL<sub>50</sub>) estaria acima de 5 g/kg, o que é uma característica de baixa toxicidade.

Considerando que não existiam estudos relatando a segurança da administração do óleo essencial de *H. martiusii*, Caldas et al. (2013) relataram pela primeira vez o perfil toxicológico pré-clínico para a espécie. Neste estudo foi verificado o efeito do óleo essencial de *H. martiusii* em camundongos de ambos os sexos quando realizada sua administração oral em doses repetidas (30 dias) no intuito de avaliar a segurança da administração deste óleo, onde foram determinados parâmetros bioquímicos, hematológicos e morfológicos. A pesquisa revelou que nenhum sinal de toxicidade ou mortes foi registrado durante o tratamento com o óleo, que o ganho de massa corporal não foi afetado, mas houve ocasional variação no consumo de água e ração entre camundongos de ambos os sexos tratados com ambas as doses. Os perfis hematológico e bioquímico não mostraram alterações significativas, exceto por uma diminuição no volume corpuscular médio e um aumento na albumina, mas essas variações estavam dentro dos



limites descritos para a espécie. A análise histológica mostrou alterações discretas no fígado, rins, pulmões e baço, contudo, essas alterações não tinham relevância clínica, pois ocorreram de forma não generalizada tanto em animais dos grupos tratados quanto do grupo controle. Com base nestes dados os autores apontaram que o tratamento com o óleo essencial de *H. martiusii* demonstra baixa toxicidade em camundongos.

Como o 1,8-cineol é o principal componente de muitos óleos essenciais de plantas aromáticas, e não apenas naquelas do gênero *Hyptis*, Caldas et al. (2016) avaliaram a toxicidade pré-clínica utilizando doses repetidas do composto, e a toxicidade reprodutiva em roedores, tendo em vista, que o seu uso pode proporcionar um potencial significativo de exposição humana ao composto. A administração de doses repetidas (50 dias) do 1,8-cineol (100, 500 ou 1000 mg/kg/dia) em ratos de ambos os sexos não promoveu mortes ou sinais clínicos significativos de toxicidade. Oscilações no consumo de água e alimentos foram observadas em alguns períodos do tratamento e o ganho de massa corpórea foi afetado durante a primeira semana de tratamento. A redução de massa corpórea observada pode estar associada à ocorrência de diarreia em ratos tratados durante esse período, uma vez que o tratamento não afetou o ganho de massa corpórea no período que compreendia a segunda semana até o final do tratamento em animais de ambos os sexos. Em relação aos parâmetros hematológicos e bioquímicos não foram observadas alterações significativas, exceto por um aumento no volume corpuscular médio e plaquetas, diminuição na concentração média de hemoglobina corpuscular e volume médio de plaquetas (em machos tratados com as doses de 500 e 1000 mg/kg), redução do nível de fosfatase alcalina (em machos tratados com a dose de 100 mg/kg) e discreto aumento no nível de ureia (em fêmeas tratadas com as doses de 500 e 1000 mg/kg). No entanto, todos os valores apontados estavam dentro dos limites fisiológicos limites descritos para as espécies em relação ao grupo controle. A análise histopatológica mostrou alterações discretas nos pulmões (infiltrado eosinofílico e linfocítico em machos e fêmeas tratados com todas as doses do composto), fígado (infiltrado linfocítico em machos tratados com todas as doses e fêmeas tratadas as doses de 500 e 1000 mg/kg), rins (aumento do espaço glomerular em machos e fêmeas tratadas as doses de 500 e 1000 mg/kg) e útero (infiltrado eosinofílico e linfocítico em fêmeas expostas a todas as doses do composto). Entretanto, todos os demais órgãos de animais machos e fêmeas em grupos expostos ou não (grupo controle) não apresentaram alterações.

Estudos anteriores realizados por Kristiansen e

Madsen (1995) e por De Vincenzi et al. (2002) já haviam mostrado o efeito da administração por doses repetidas (28 dias) do composto 1,8-cineol em animais machos, em ambos os estudos foram observadas alterações histológicas no fígado e rins destes animais tratados com doses similares as descritas no estudo de Caldas et al (2016), entretanto, em nenhum desses estudos foram analisados em conjunto os parâmetros hematológicos e bioquímicos, bem como a análise toxicológica para fêmeas. Os autores complementaram o estudo de toxicidade avaliando também a toxicidade reprodutiva, verificando o efeito da administração oral desse composto durante as fases de pré-implantação e organogênese em ratas prenhes, para investigar possíveis efeitos tóxicos capazes de alterar a desenvolvimento embrionário-materno. Parâmetros como mortalidade ou sinais clínicos de toxicidade, alterações na massa corpórea ou na ingestão de água e ração também foram observados durante o estudo para identificar possível toxicidade materna. O composto nas doses de 250, 500 ou 1000 mg/kg produziu uma redução no peso corporal em ratas prenhes tratados durante os períodos de pré-implantação e de organogênese. As doses mais altas induziram uma redução na massa dos fetos (pré-implantação) e fetos mortos (ambos os períodos) de ratos prenhes.

Em resumo, os resultados obtidos para os testes de toxicidade pré-clínica e de toxicidade reprodutiva levaram os autores a indicar que o tratamento com doses repetidas mostrou alterações ocasionais em ratos de ambos os sexos. No entanto, forneceu evidências de que possivelmente o 1,8-cineol apresenta toxicidade materna e fetal. Isso requer uma investigação mais detalhada para melhor caracterizar os efeitos tóxicos desse composto.

## CONCLUSÃO

O levantamento realizado neste estudo aponta que tanto o óleo essencial da espécie *Hyptis martiusii* quanto o seu composto majoritário constituem agentes promissores para o tratamento de diversas enfermidades, e que o potencial antiulcerogênico e gastroprotetor se destaca entre as atividades farmacológicas relatadas. Apesar do avanço obtido quanto a avaliação toxicológica pré-clínica do óleo e de seu constituinte majoritário, deve-se ressaltar que novos estudos envolvendo toxicidade crônica, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade em outras espécies (roedores e não roedores) são necessários para avaliar melhor o perfil de segurança do óleo.

## REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASÍLIO, I. J. L. D.; FRANÇA, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 472–508, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300023>
- AHMAD, A.; MISRA, L. N. Terpenoids from *Artemisia annua* and constituents of its essential oil. **Phytochemistry**, v. 37, p. 183, 1994. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(94\)85021-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)85021-6)
- ALMEIDA, C. F. C. B. R.; ALBUQUERQUE, U. P. Check-list of the Family Lamiaceae in Pernambuco, Brazil. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 45, n. 3, p. 343–353, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-89132002000300013>
- ANDRADE, T. A.; FREITAS, T. S.; ARAÚJO, F. O.; MENEZES, P. P.; DÓRIA, G. A. A. et al. Caracterização físico-química e atividade antibacteriana de complexos de inclusão do óleo essencial de *Hyptis martiusii* Benth em  $\beta$ -ciclodextrina. **Pharmacotherapy & Biomedicine**, v. 89, p. 201–207, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.158>
- ANDRADE-NETO, M.; ALENCAR, J. W.; CUNHA, A. H.; SILVEIRA, E. R. Volatile constituents of *Psidium pohlianum* and *Psidium guyanensis* Pers. **Journal of Essential Oil Research**, v. 6, p. 299–300, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.1994.9698379>
- ARAÚJO, E. C. C.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A. S.; ANDRADE NETO, M.; LIMA, M. A. A. et al. Insecticidal activity and chemical composition of volatile oils from *Hyptis martiusii* Benth. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 3760–3762, 2003. DOI: 10.1021 / jf021074s
- ARAÚJO, E. C. C.; LIMA, M. A. S.; MONTENEGRO, R. C.; NOGUEIRA, M.; COSTA-LOTUFO, L. V. et al. Cytotoxic Abietane Diterpenes from *Hyptis martiusii* Benth. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 61c, 177–183, 2006. DOI: 10.1515 / znc-2006-3-404
- ARRIGONI-BLANK, M. F.; ANTONIOLLI, A. R.; CAETANO, L. C.; CAMPOS, D. A.; BLANK, A. F. et al. Antinociceptive activity of the volatile oils of *Hyptis pectinata* L. Poit.(Lamiaceae) genotypes. **Phytomedicine**, v. 15, p.334–339, 2008. DOI: 10.1016 / j.phymed.2007.09.009
- BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 446–475, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>
- BALACS T. Cineole-rich Eucalyptus. **International Journal of Aromatherapy**, n. 8, p. 15–21, 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0962-4562\(97\)80020-3](https://doi.org/10.1016/S0962-4562(97)80020-3)
- BASTOS, V.P.D.; GOMES, A.S.; LIMA, F.J.B.; BRITO, T.S.; SOARES, P.M.G.; et al. Inhaled 1,8 cineole reduces inflammatory parameters in airways of ovalbumin-challenged Guinea pigs. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v.108, p. 34–39, 2010. DOI: 10.1111 / j.1742-7843.2010.00622.x.
- BISPO, M. D., MOURÃO, R. H. V., FRANZOTTI, E. M., BOMFIM, K. B. R., ARRIGONI-BLANK, M. DE F. et al. Antinociceptive and antiedematogenic effects of the aqueous extract of *Hyptis pectinata* leaves in experimental animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, p. 81–86, 2001. DOI: 10.1016 / s0378-8741 (01) 00172-6
- BUENO, A. X.; MOREIRA, A. T. S.; SILVA, F. T.; ESTEVAM, C. S.; MARCHIORO, M. Effects of the aqueous extract from *Hyptis pectinata* leaves on rodent central nervous system. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 317–323, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000300007>
- BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods e a review. **International Journal of Food Microbiology**, n. 94, p.223–253, 2004. DOI: 10.1016 / j.ijfoodmicro.2004.03.022
- CALDAS, G. F. R.; AMARAL, C. I. M.; SILVA, J. B. R.; NOBREGA, R. F.; RODRIGUES, F. F. G. et al. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, n. 137, p. 886–892, 2011. DOI: 10.1016 / j.jep.2011.07.005
- CALDAS, G.F.R.; ARAÚJO A.V.; ALBUQUERQUE, G.S.; SILVA-NETO J. D.; COSTA-SILVA, J. H. et al. Repeated-doses toxicity study of the essential oil of *Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae) in Swiss mice. **Evidence-Based Complementary and**



*Alternative Medicine*. n. 11, 2013. DOI: 10.1155 / 2013/856168

CALDAS, G.F.R.; OLIVEIRA, A. R. S.; ARAÚJO A.V.; QUIXABEIRA, D.C.A.; SILVA-NETO J. D. et al. Gastroprotective and ulcer healing effects of essential oil of *Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae). **PLoS ONE** 9: e84400, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084400>

CALDAS, G. F. R.; OLIVEIRA, A. R. S.; ARAÚJO, A. V.; LAFAYETTE, S. S. L.; ALBUQUERQUE, G. S. et al. Gastroprotective mechanisms of the monoterpene 1,8-Cineole (eucalyptol). **PLoS One**, n. 10 (8), e0134558, 2015. DOI: 10.1371 / journal.pone.0134558

CALDAS, G. F. R.; LIMEIRA M. M.; ARAÚJO A.V.; ALBUQUERQUE, G.S.; SILVA-NETO J. D. et al. Estudos de doses repetidas e de toxicidade reprodutiva do monoterpene 1,8-cineol (eucalyptol) em ratos Wistar. **Food and Chemical Toxicology**, n. 97, p. 297–306, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.09.020>

CALO, J. R.; CRANDALL, P. G.; O'BRYAN, C. A.; RICKE, S. C. Essential oils as antimicrobials in food systems. **Food control**, v. 54, p. 111–119, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.12.040>

CHUKWUJEKWU, J. C.; SMITH, P.; COOMBES, P. H.; MULHOLLAND, D. A.; VAN STADEN, J. Antiplasmodial diterpenoid from the leaves of *Hyptis suaveolens*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, p. 295–297, 2005. DOI: 10.1016 / j.jep.2005.08.018

COSTA, J. G. M.; ANGÉLICO, E. C.; RODRIGUES, F. F. G.; MOTA, M. L.; SILVA, M. R. et al. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzigium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 4, p. 304–309, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2005000400008>

COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; ARAÚJO, E. C. C.; LIMA, M. A. S.; MORAES, M. E. A. et al. Antiproliferative effects of abietane isolated from *Hyptis martiusii* (Labiatae). **Pharmazie**, v. 59, n. 1, p. 78–79, 2004.

COUTINHO, H. D. M.; COSTA, J. G. M.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; LIMA, E. O. In vitro anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* Benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-

MRSA strains. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18 (Supl.), p. 670–675, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000500005>

CRAVEIRO, A. A.; FERNANDES, A. G.; ANDRADE, C. H. S. **Óleos essenciais de plantas do Nordeste**. Fortaleza. Edições UFC, 1981.

DE ALMEIDA, A. A. C.; DE CARVALHO, R. B. F.; SILVA, O. A., DE SOUSA, D. P.; DE FREITAS, R. M. Potential antioxidant and anxiolytic effects of (p)-limonene epoxide in mice after marble-burying test. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, v. 118, p. 69–78, 2014. DOI: 10.1016 / j.pbb.2014.01.006

DE OLIVEIRA, C. M. A.; SILVA, M. D. R.; KATO, L.; DA SILVA, C. C.; FERREIRA H. D. et al. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Hyptis ovalifolia* Benth. (Lamiaceae). **Journal Brazilian of Chemical Society**, v. 15, p. 756–759, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-50532004000500023>

DEGENHARDT, J.; KÖLLNER, T. G., GERSHENZON J. Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants. **Phytochemistry**, v. 70, p.1621–1637, 2009. DOI: 10.1016 / j.phytochem.2009.07.030

DE SOUSA, D.P.; GONÇALVES, J.C.; QUINTANS-JUNIOR, L.; CRUZ, J.S.; ARAÚJO, D.A. et al. Study of anticonvulsant effect of citronellol, a monoterpene alcohol, in rodents. **Neuroscience Letters**, v.401 (3), p. 231–235, 2006. DOI: 10.1016 / j.neulet.2006.03.030

DE VINCENZI, M.; MANCINI, E.; DESSI, M. R. Monographs on botanical flavouring substances used in foods, Part V. **Fitoterapia**, v. 67, p. 241–251, 1996.

DORMAN H. J. D.; DEANS, S. G. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. **Journal of Applied Microbiology**, v. 88, p. 308–316, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2672.2000.00969.x

FALCÃO, D. Q.; MENEZES, F. S. Review ethnopharmacological, pharmacological and chemical of genus *Hyptis*. **Brazilian Journal of Pharmacy**, v. 84, n. 3, p. 69–74, 2003.

FIGUÊIREDO, F. R. S. D. N. DE.; MONTEIRO, Á. B.; MENEZES, I. R. A. DE.; SALES, V. DOS S.; NASCIMENTO, E. P. DO.; et al. Effects of the *Hyptis*

*martiusii* Benth. leaf essential oil and 1,8-cineole (eucalyptol) on the central nervous system of mice. *Food and Chemical Toxicology*, v. 133, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110802>.

FLORA DO BRASIL, 2018. Lamiaceae in Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em. Acesso em: 03 Mar. 2020. <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB17891>.

HARLEY, R., FRANÇA, F., SANTOS, E.P., SANTOS, J.S., PASTORE, J.F. Lamiaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015. Disponível em Acesso em: 03 Mar. 2020. <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB17891>.

JUDD, W. S.; CAMPBELL, C. S.; KELLOGG, A.; STEVENS, P. F. **Plant systematics - a phylogenetic approach**. Sunderland: Sinauer, 1999.

JUERGENS, U. R., DETHLEFSEN, U., STEINKAMP, G., GILLISSEN, A., REPGES, R., VETTER, H. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled Trial. **Respiratory Medicine**, v. 97, p. 250–256, 2003. DOI: [10.1053/rmed.2003.1432](https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1432)

KUMAR, P.; MISHRA, S.; MALIK, A.; SATYA, S. Compositional analysis and insecticidal activity of *Eucalyptus globulus* (family: Myrtaceae) essential oil against housefly (*Musca domestica*). **Acta Tropica**, v. 122, p. 212–218, 2012. DOI: [10.1016/j.actatropica.2012.01.015](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.01.015)

LAHLOU, S.; FIGUEREIDO A. F.; MAGALHÃES P. J. C.; LEAL-CARDOSO J. H. Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils in normotensive rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 80, p. 1125–1130, 2002. DOI: [10.1139/y02-142](https://doi.org/10.1139/y02-142)

LANA, E. J. L.; ROCHA, K. A. S.; KOZHEVNIKOV, I. V.; GUSEVSKAYA, E.V. Synthesis of 1,8-cineole and 1,4-cineole by isomerization of -terpineol catalyzed by heteropoly acid. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 259, p. 99–102, 2006. DOI: [10.1016/j.molcata.2006.05.064](https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.05.064)

LISBOA, A. C. C. D., MELLO, I. C. M.; NUNES, R. S., SANTOS, M. A., ANTONIOLLI, A. R. et al. Antinociceptive effect of *Hyptis pectinata* leaves

extracts. **Fitoterapia**, v. 77, p. 43–442, 2006. DOI: [10.1016/j.fitote.2006.06.001](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.06.001)

MADYASTHA, K. M.; CHADHA, A. Metabolism of 1,8-cineole in rat: its effects on liver and lung microsomal cytochrome P-450 systems. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 37, p. 759–766, 1986. DOI: [10.1007/bf01607836](https://doi.org/10.1007/bf01607836)

MCNEIL M.; FACEY, P.; PORTER, R. Essential oils from the *Hyptis* genus - a review (1909-2009). *Natural Product Communications*, v. 6, p. 1775–1796, 2011.

MENEZES, I. A. C.; MARQUES, M. S.; SANTOS, T. C.; DIAS, K. S.; SILVA, A. B. L. et al. Antinociceptive effect and acute toxicity of the essential oil of *Hyptis fruticosa* in mice. **Fitoterapia**, v. 78, p. 192–195, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.11.020>

MIYAZAWA, M.; SHINDO, M.; SHIMADA, T. Oxidation of 1,8-cineole, the monoterpene cyclic ether originated from *Eucalyptus polybractea*, by cytochrome P450 3A enzymes in rat and human liver microsomes. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 29, p. 200–205, 2001.

MOTEKI, H.; HIBASAMI, H.; YAMADA, Y.; KATSUZAKI, H.; IMAI, K.; KOMIYA, T. Specific induction of apoptosis by 1,8-cineole in two human leukemia cell lines, but not a in human stomach cancer cell line. **Oncology Letters**, v. 9, p.757–760, 2002.

MURATA, S.; SHIRAGAMI, R.; KOSUGI, C.; TEZUKA, T.; YAMAZAKI, M. et al. Antitumor effect of 1,8-cineole against colon cancer. **Oncology Reports**, v. 30, p. 2647–2652, 2013. DOI: [10.3892/or.2013.2763](https://doi.org/10.3892/or.2013.2763)

NERIO, L.S.; OLIVERO-VERBEL, J.; STASHENKO, E. Repellent activity of essential oils: a review. **Bioresource Technology**, v.101, p. 372–378, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.07.048>

PEREDA-MIRANDA, R.; HERNANDEZ, L.; VILLAVICENCIO, M. J.; NOVELO, M.; IBARRA, P. et al. Structure and stereochemistry of pectinolides A-C, novel antimicrobial and cytotoxic 5,6-dihydro- $\alpha$ -pyrones from *Hyptis pectinata*. **Journal of Natural Products**, v. 56, n. 4, p. 583–593, 1993. DOI: [10.1021/np50094a019](https://doi.org/10.1021/np50094a019)

RAYMUNDO, L. J.; GUILHON, C. C.; ALVIANO, D. S.; MATHEUS, M. E.; ANTONIOLLI, A. R. et al. Characterisation of the anti-inflammatory and



antinociceptive activities of the *Hyptis pectinata* (L.) Poit essential oil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 3, p. 725–732, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.01.027>

RIBEIRO, A. R. S.; DINIZ, P. B. F.; PINHEIRO, M. S.; ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R. L. C.; THOMAZZI, S. M. Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats: the role of prostaglandins, ATP-sensitive K<sub>p</sub> channels, and gastric mucus secretion. **Chemical Biological Interactions**, v. 244, p.121–128, 2016. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.12.004.

ROZZA, A. L.; PELLIZZON C. H. Essential oils from medicinal and aromatic plants: a review of the gastroprotective and ulcer-healing activities. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 27, 51–63, 2013. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2012.01067.x

SANTOS, F. A.; RAO, V. S. N. Inflammatory edema induced by 1,8-cineole in the hindpaw of rats: a model for screening antiallergic and anti-inflammatory compounds. **Phytomedicine**, v. 5, n. 2, p. 115–119, 1998. DOI: 10.1016/S0944-7113(98)80007-X

SANTOS, F. A.; RAO, V. S. N. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. **Phytotherapy Research**, v. 14, p. 240–244, 2000. DOI: 10.1002/1099-1573(200006)14:4<240::aid-ptr573>3.0.co;2-x

SANTOS, F. A.; SILVA, R. M.; TOME, A. R.; RAO,

V. S. N.; POMPEU, M. M. L. et al. 1,8-cineole protects against liver failure in an in-vivo murine model of endotoxemic shock. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 53, p. 505–511, 2001. DOI: 10.1211/0022357011775604

SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L. **Constituintes micromoleculares de plantas do nordeste com potencial farmacológico: com dados de RMN 13C**. Fortaleza: Expressão Gráfica e Editora, 2005.

SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos essenciais In: *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. 4 Ed. Porto Alegre: Ed. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Santa Catarina, 2002.

SOUZA, L. K. H.; OLIVEIRA, C. M. A.; FERRI, P. H.; OLIVEIRA, J. G.; SOUZA, H.; et al. Antimicrobial activity of *Hyptis ovalifolia* towards dermatophytes. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, p. 963–965, 2003. DOI: 10.1590/s0074-02762003000700018

TAKAYAMA, C.; FARIAB, F. M.; ALMEIDA, A. C. A.; VALIM-ARAÚJO, D. A. O.; REHENA, C. S. et al. Gastroprotective and ulcer healing effects of essential oil from *Hyptis spicigera* Lam. (Lamiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 135, p. 147–155, 2011. DOI: 10.1016/j.jep.2011.03.002

TSCHIGGERL, C., BUCAR, F. Investigation of the volatile fraction of Rosemary infusion extracts. **Scientia Pharmaceutica**, v. 78, p. 483–492, 2010. DOI: 10.3797/scipharm.1004-23