UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

WÊNDEO KENNEDY COSTA

COMPOSIÇÃO QUÍMICA E BIOATIVIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia stipitata* McVaugh

Recife
2019

WÊNDEO KENNEDY COSTA

COMPOSIÇÃO QUÍMICA E BIOATIVIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia stipitata* McVaugh

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Biotecnologia

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Vanusa da Silva

Recife

2019

Catalogação na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Costa, Wêndeo Kennedy
Composição química e bioatividade do óleo essencial de *Eugenia stipitata mcvaugh* / Wêndeo Kennedy Costa - 2019.
63 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Márcia Vanusa da Silva
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Recife, 2019.

Inclui referências.

1. Plantas medicinais 2. Óleos essenciais 3. *Eugenia stipitata* I. Silva, Márcia Vanusa da (orient.) II. III. Título

615.321 CDD (22.ed.) UFPE/CB-2019-203

WÊNDEO KENNEDY COSTA

COMPOSIÇÃO QUÍMICA E BIOATIVIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia stipitata* McVaugh

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 20/02/2019

COMISSÃO EXAMINADORA

_____
Drª Márcia Vanusa da Silva
Departamento de Bioquímica UFPE

_____
Drª Ana Paula Sant'Anna da Silva
Departamento de Bioquímica UFPE

_____
Drº Clovis Macedo Bezerra Filho
Departamento de Bioquímica UFPE

Dedico este trabalho a todos aqueles que fizeram do meu sonho real, me proporcionando forças para que eu não desistisse de ir atrás dos meus objetivos. Muitos obstáculos foram impostos durante esses anos, mas graças a vocês eu não fraquejei.

Obrigado Vó (*in memorian*), mãe (Magna) e irmão (Weslley) por tudo.

AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora Márcia Vanusa, minha eterna gratidão pela paciência, por se dispor a me passar parte dos seus conhecimentos, pela sua disponibilidade e por contribuir na minha formação profissional, mesmo eu com muitas falhas e ausências.

À minha mãe, meu irmão e minha cunhada que nunca mediram esforços no investimento da minha formação pessoal e acadêmica, por sempre estarem comigo independentemente da situação, pelos momentos de felicidade e por ser quem sou hoje. Amo muito vocês e todas as conquistas tenham certeza que é por vocês.

À minha eterna avó Zuleide (*in memorian*), sei que hoje você não mais parte desse plano, mas tenho certeza que estaria extremamente feliz em me ver conquistando mais esse objetivo. Serei eternamente grato por todos os ensinamentos e por todos os momentos compartilhados. Olha eu aqui mais uma vez sendo o neto que só dava orgulho. Te amo muito!

Toda minha família que sempre acreditou e me incentivou nos estudos, meus sinceros agradecimentos. Agradeço por tudo! Seja na preocupação com o bem-estar, nos pensamentos posivos, financeiramente e por permanecerem comigo nos momentos diversos.

Aos meus amigos Ynayales, Thaís, Drielly, Yales, Rapha e Faela por estarem comigo desde o início da idealização de um sonho que parecia impossível e que hoje estou alcançando níveis que jamais imaginei. Essa conquista tem muito de vocês.

Aos meus eternos Marmotas (Cley, Édipo, Juh, Nane e a princesa Agnes) por serem minha família durante cinco anos e sempre incentivarem e acreditarem no potencial de que eu poderia chegar cada vez mais longe. Em especial à Édipo, obrigado por ser o melhor amigo de todas as horas.

Aos Raizeiros Belly, Juh e Zé eu quero deixar bem claro aqui que vocês sempre serão minha melhor equipe e que sempre que tiverem uma ideia, por mais louca que seja, tenham certeza que eu estarei abraçando essa ideia com vocês. Vocês foram fundamentais na minha jornada no mestrado e espero continuar contando com vocês nos próximos anos, amo muito vocês.

À Jéssica e Wiviane o mínimo que posso dizer é muito obrigado! A companhia de vocês nessa jornada pesada que foi o mestrado valeu muito. Obrigado por me aguentarem em cada disciplina, cada seminário, cada minuto estudando. Tenho certeza que BioMol foi muito melhor na companhia de vocês.

Aos meus amigos do Laboratório de Química de Produtos Naturais: Alexandre, Ana Paula, Bruno, Crislayne, Deyzi, Elys, Francisco, Hugo, Janderson, João Victor, Jucielma, Katharina, Larissa, Luciclaudio, Paloma, Pétala, Roger, Thaise, Valquíria, Vycttor e Wilka. Muita gratidão por vocês, sei que nem todos os dias foram dias ensolarados, mas vocês estiveram comigo nessa jornada. Obrigado pela amizade, convivência e pelas conversas.

João Richardis, Rebeca e Valquíria o resultado desse trabalho tem muito de vocês e tem também muito pastel e empada com refrigerante no intervalo dos lanches. Meu muito obrigado pela companhia e por toda ajuda que vocês me ofereceram.

Evelen, Felipe, Iago, Ícaro, Mãe Rose e Papai Chico, vocês são a segunda família que sempre levarei comigo onde eu estiver. Tenham certeza que amo muito vocês e que essa conquista também é de vocês.

Aos amigos que puderam compartilhar comigo esta fase tão importante, por me escutarem, por proporcionarem momentos únicos e por contribuírem na minha felicidade. Em especial a Aleffy Alves, Aline Larissa, Allana Evellyn, Beatriz Wanessa, Bruno Cardoso, Cesar Wellyce, Christian, Enilson, Edson Dias, Felipe Nascimento, Gabriela Figueiroa, Jainara, Jessica Costa, Juliana, Léo, Luis André, Pascoal Muniz, Paulo Eloi, Rafaelle, Ramon, Rodrigo, Victor Emanuel, Wanda e Weslay Rodrigues.

É impossível está concluindo esse sonho e não agradecer a Adenilda por todo suporte na secretária do PPGCB; Miron sempre prontificado em ajudar e resolver qualquer bronca; Edivânia sempre solicita em ajudar; Srº João por compartilhar seu conhecimento e bom humor todos os dias; Dona Helena por ter o abraço mais confortável do Departamento de Bioquímica. Vocês foram essenciais na realização desse sonho.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a concretização deste trabalho e que, porventura, não foram citados, o meu **MUITO OBRIGADO!**

RESUMO

As plantas medicinais ajudam no tratamento de doenças ou apresentam a capacidade de melhorar as condições de saúde das pessoas. Muitas dessas propriedades medicinais são relatadas pela população e confirmadas em estudos científicos. Dentre as plantas com importância etnomedicinal destacamos *Eugenia stipitata* (Myrtaceae) que apresenta diversos efeitos medicinais relatados pela população, entretanto, há poucos relatos na literatura sobre o potencial medicinal dessa espécie, como também não há relatos sobre a composição química do óleo essencial extraído de plantas da Caatinga. Portanto, foi utilizado o método de hidrodestilação para obter o óleo essencial (*EsEO*) e foram realizadas a identificação da composição química, como também foram investigadas suas atividades antimicrobianas, anti-inflamatória, anticonceptiva, antipirética, hemólise e toxicidade aguda. As análises revelaram que o *EsEO* apresenta 49 compostos, o que representando 97,04%, os compostos majoritários foram Guaiol (13,77%), Trans-Caryophyllene (11,36%), β-Eudesmol (8,13%) e γ-Eudesmol (6,55%). Na avaliação antimicrobiana o *EsEO* apresentou Concentração Inibitória Mínima (CIM) em 0,156 mg/mL frente a *Staphylococcus aureus*; 20 mg/mL frente a *Echerichia coli e Acinetobacter baumanni, e 40* mg/mL *para Klebisiella pneumoniae*. Em relação ao potencial analgésico as concentrações do *EsEO* reduziram a dor por volta de 40-60%. Todas as doses do *EsEO* testadas apresentaram redução da temperatura a partir da primeira hora no teste antipirético. No teste anti-inflamatório houve redução do edema em todas as doses de óleo essencial administradas, não havendo diferença estatística entre as doses. A LD50 foi determinada em 3.807,88 mg/kg, valor muito acima das doses padrões testadas nos testes farmacológicos. E a capacidade de hemólise foi de 1,3% na maior concentração testada, ficando abaixo quando comparado ao padrão. Tendo visto isso conclui-se que *E. stipitata* apresenta-se como uma fonte promissora de compostos bioativos.

Palavras-chave: Anti-inflamatório. Caatinga. Compostos voláteis. Eugenia. Myrtaceae

ABSTRACT

Medicinal plants help in the treatment of diseases or have the ability to improve the health of people. Many of these medicinal properties are reported by the population and confirmed in scientific studies. Eugenia stipitata (Myrtaceae) has several medicinal effects reported by the population, however, there are few reports in the literature about the medicinal potential of this species, nor are there any reports on the chemical composition of essential oil extracted from plants of the Caatinga. Therefore, the hydrodetilation method was used to obtain the essential oil (EsEO) and the chemical composition was identified, as well as its antimicrobial, anti-inflammatory, contraceptive, antipyretic, haemolysis and acute toxicity activities. The results show that EsEO has 49 compounds, representing 97.04%, Guaiol (13.77%), Trans-Caryophyllene (11.36%), β-Eudesmol (8.13%) and γ-Eudesmol (6.55%). In the antimicrobial evaluation the EsEO presented Minimum Inhibitory Concentration (MIC) in 0.156 mg / mL against Staphylococcus aureus; 20 mg / mL versus Echerichia coli and Acinetobacter baumanni, and 40 mg / mL for Klebisiella pneumoniae. Regarding the analgesic potential, EsEO concentrations reduced pain by 40-60%. All doses of EsEO tested showed a reduction in temperature from the first hour in the antipyretic test. In the anti-inflammatory test there was reduction of edema in all doses of essential oil administered, and there was no statistical difference between doses. LD50 was determined at 3,807.88 mg / kg, a value well above the standard doses tested in pharmacological tests. And the capacity of hemolysis was 1.3% in the highest concentration tested, being below when compared to the standard. Having seen this it is concluded that E. stipitata presents itself as a promising source of bioactive compounds.

Key-words: Anti-inflammatory. Caatinga. Volatile compounds. Eugenia. Myrtaceae.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa da distribuição dos Biomas brasileiros 15

Figura 2 - Distribuição geográfica da Caatinga …….. 16

Figura 3 - Frutos de *E stipitata* com casca esverdeada e amarelada …… 22

Figura 4 - Efeito do óleo esencial de *Eugenia stipitata* sobre a contorção abdominal inducida por ácido acético ……..…….. 40

Figura 5 - Potencial antipirético do óleo esencial de *Eugenia stipitata* em camundongos com febre induzida por *Saccharomyces cerevisae* ... 41

Figura 6 - Resposta das concentrações do óleo esencial de *Eugenia stipitata* sobre edema de pata induzido por Carragenina ……..... 42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição química do óleo esencial de *Eugenia stipitata* 36
Tabela 2 - Atividade antimicrobiana do óleo esencial de *Eugenia stipitata* (mg/ml) ……..... 38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
CAT	Capacidade Antioxidante Total
CIM	Concentração Inibitória Minima
CMB	Concentração Mínima Bactericida
COX	Ciclo-oxigenase
FID	Flame Ionization Detectorlame / Detecção de Ionização de Chamas
GC	Gas Chromatography / Cromatografia Gasosa
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica
IFN	Interferon
IL	Interleucina
MMA	Ministério do Meio Ambiente
MS	Mass Specttrometry / Espectrometria de Massa
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAF	Fator de Ativação Plaquetária
Pata-D	Pata Direita
Pata-E	Pata Esquerda
PG	Protaglandinas
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 13
2 REFERENCIAL TEÓRICO..... 15
2.1 CAATINGA..... 15
2.2 PLANTAS MEDICINAIS..... 17
2.3 *Eugenia stipitata*..... 20
2.4 ÓLEOS ESSENCIAIS..... 23
2.5 PROCESSO INFLAMATÓRIO..... 24
3 MATERIAIS E METÓDOS..... 30
3.1 MATERIAL VEGETAL E EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL..... 30
3.2 ANÁLISE DE CROMATOGRAFIA GASOSA/ESPECTROMETRIA DE MASSA (GC/MS)..... 30
3.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE..... 31
3.4 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA..... 32
3.5 ESTUDOS *IN VIVO*..... 33
3.6 ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVO..... 33
3.7 ATIVIDADE ANTIPIRÉTICA..... 34
3.8 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA..... 34
3.9 POTENCIAL HEMOLÍTICO..... 34
3.10 TOXICIDADE AGUDA..... 35
3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 35
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES..... 36
4.1 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia stipitata*.... 36
4.2 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE..... 37
4.3 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA..... 38
4.4 ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA..... 39
4.5 ATIVIDADE ANTIPIRÉTICA..... 40
4.6 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA..... 41
4.7 TOXICIDADE..... 42
5 CONCLUSÕES..... 44
REFERÊNCIAS..... 45

1 INTRODUÇÃO

Desde muito tempo as plantas são utilizadas com fins medicinais, os primeiros registros são datados de mais de 2.000 anos antes de Cristo (a.c.), e desde então esse conhecimento vêm sendo compartilhado de geração a geração e de povos para povos (BRANDÃO et al., 2008). No Brasil, o uso de plantas medicinais está associado ao conhecimento popular e foi compartilhado principalmente por povos tradicionais, como os indígenas, os quilombolas, os ciganos e os ribeirinhos (MONTEIRO et al., 2006; SOLDATI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017).

As plantas produzem substâncias que são capazes de alterar o funcionamento de órgãos e sistemas do corpo humano. Muitas dessas propriedades farmacológicas são relatadas pela população e são confirmadas em estudos científicos, essa confirmação pode direcionar a descoberta de novos fármacos, sejam esses compostos obtidos por síntese a partir de moléculas protótipos ou por isolamento nas fontes de origens (ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2006; HEINRICH; BREMNER, 2006). Esses materiais vegetais aparentemente têm menos toxicidade em comparação com as drogas sintéticas, o que os torna candidatos atraentes para o desenvolvimento de drogas para uso terapêutico (SILVA et al., 2016).

O Brasil é o país que apresenta a maior biodiversidade do planeta, possuindo mais de 45.000 espécies vegetais catalogadas (FLORA, 2019). Algumas plantas apresentam uma excelente fonte para a busca de novos compostos farmacologicamente ativos (DUTRA et al., 2016; MARTINS; ALVES; MAMPRIM, 2016). Dentre os biomas brasileiros encontramos a Caatinga com um tipo de vegetação que apresenta adaptações fisiológicas as constantes variações de temperaturas e ao déficit hídrico. Como resultado, desenvolvem características químicas interessantes, sendo utilizadas como fontes medicinais (ALMEIDA et al., 2005).

A família Myrtaceae é uma das famílias com maior distribuição no Brasil e no mundo. Apresentando uma predominância principalmente nas regiões tropicais e subtropicais. Sendo amplamente representada no Brasil, a família Myrtaceae possui 23 gêneros e 1.031 espécies descritas, sendo os gêneros *Eugenia, Myrcia, Syzygium* e *Psidium* os mais numerosos. Por apresentar importância econômica, a família Myrtaceae é cultivada em várias regiões do Brasil, tendo também uso na medicina popular para o tratamento de diversas doenças (WATSON; DALLWITZ 2007; MORAIS; CONCEIÇÃO; NASCIMENTO, 2014; FLORA DO BRASIL, 2019).

Dentre os gêneros com importância medicinal na família myrtaceae destacamos o gênero Eugenia, este gênero apresenta diversos efeitos farmacológicos envolvendo atividades antioxidante, anticancerígenas, antibacterianas e antifúngicas (OGUNWANDE et al., 2005; BASTING et al., 2014; CUNHA et al., 2016; LAZARINI et al., 2016). Os óleos essenciais das plantas desse gênero e seus componentes demonstraram possuir múltiplas atividades biológicas, como atividades antimicrobianas, anti-inflamatória, citotóxicas, antipirético e antioxidantes (OGUNWANDE et al., 2005; MAGINA et al., 2009; LEITÃO; OLIVEIRA, 2014; SANTOS et al., 2018b).

Na medicina popular *Eugenia stipitata* McVaugh. é utilizada para o tratamento de diversas enfermidades, como inflamação de boca e garganta, dores no estomago, lavagens de ferimentos, febre, diarreia e dor. Entretanto, pouco se há relatado cientificamente sobre o potencial medicinal dessa espécie, como também não há relatos sobre a composição química do óleo essencial extraído de espécimes encontradas na Caatinga.

Dessa forma, objetivou-se caracterizar quimicamente e avaliar o potencial biotecnológico do óleo essencial de *Eugenia stipitata* McVaugh (ESEO). Para isso, foi feita a caracterização quimica do óleo essencial das folhas de *E. stipitata* por Cromatografia Gasosa com Detector por Ionização de Chamas (GC-FID) e Cromatografia Gasosa associada ao Espectrometria de massa (GC-MS). Foi avaliado o potencial antioxidante pelos métodos formação do complexo Fosfomolibdênio e redução do radical livre DPPH e avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Mínima Bactericida (CMB) do ESEO sobre estirpes padrão de *Acinetobacter baumanni, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. A Toxicidade foi avaliada através dos testes de hemólise e toxicidade aguda. E os testes *in vivo* baseou-se na investigação do efeito antinociceptivo por meio de modelo agudo de nocicepção: dor induzida por ácido acético, avliação da atividade antipirética no teste induzido por fungo e avaliação a atividade anti-inflamatória pelo modelo de edema de pata.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CAATINGA

O Brasil é conhecido por sua grande extensão territorial e por sua vasta biodiversidade. Apresentando uma área de 8,5 milhões de quilômetros quadrados. É possível observar diversas variações de zonas climáticas, essas variações levam a grandes ocorrências ecológicas, formando zonas biogeográficas distintas, conhecidas como biomas (MELO; ANDRADE, 2007; MMA, 2012).

Atualmente o Brasil é formado por seis biomas diferentes, sendo eles: Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Pampa e Pantanal, cada qual com sua particularidade, conforme representa a Figura 1. Essa variedade de biomas reflete na enorme variedade da fauna e flora encontradas no Brasil, abrigando a maior biodiversidade do planeta, refletindo em 20% do número total de espécies da Terra, sendo muitas delas endêmicas (IBGE, 2004a; ANDRADE et al, 2010).

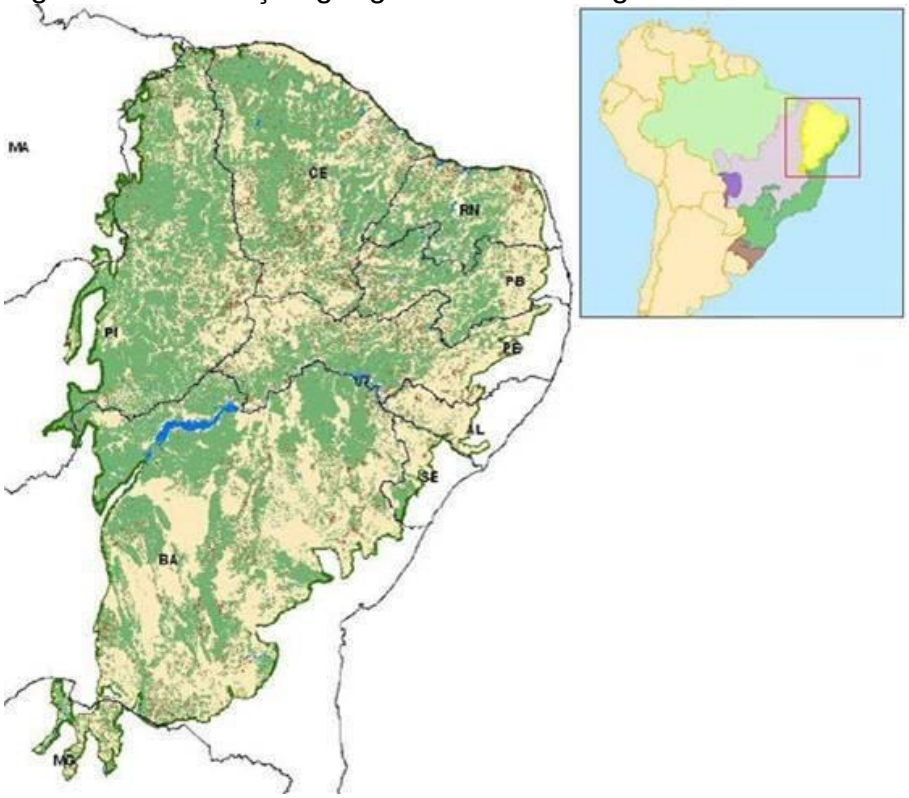
Figura 1: Mapa da distribuição dos Biomas brasileiros.

Fonte: IBGE, 2012

A Caatinga é uma importante zona biogeográfica e encontrada exclusivamente no Brasil. O termo tem origem tupi-guarani e significa mata branca, fazendo referência ao período de estiagem quando a vegetação perde as folhas e

fica com um aspecto seco e sem vida. Esta região ocupa uma área de 844.453 quilômetros quadrado, representando 11% do território nacional. Sendo distribuida nos estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Piauí, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe na região Nordeste e apresenta uma pequena distribuição na região norte do Estado de Minas Gerais, região Sudeste do país, como mostra a Figura 2 (PRADO, 2003; IBGE, 2004b).

Figura 2: Distribuição geográfica da Caatinga.



Fonte: Ibama, Ministério do Meio Ambiente

Marcada por um clima quente e ausência de chuvas durante vários meses do ano, essa região é denominada semiárido brasileiro. E o uso inconsciente de seus solos e recursos naturais ao longo dos tempos, fizeram com que esta região apresentasse uma característica bastante degradada. Entretanto, estudos recentes vêm demonstrando o potencial existente nessa região, tanto em relação a biodiversidade, quanto aos fenômenos naturais que podem ser observados na região (ALVEZ; ARAÚJO; NASCIMENTO, 2009; RAMALHO, 2013).

O solo nessa região apresenta grandes diferenças, podendo variar em profundidade, fertilidade, salinidade e constituição mineralógica (RODAL et al., 1992). Já em relação a Biodiversidade, segundo dados do Ministério do Meio Ambiente (MMA) o bioma abriga 178 espécies de mamíferos, 591 espécies de aves, 177 espécies de répteis, 79 espécies de anfíbios, 241 de peixes e 221 de abelhas,

podendo esses números variarem tendo em vista que os estudos aumentaram significativamente nos últimos anos (MMA, 2012).

Quando se trata da flora, são encontradas espécies altamente adaptadas as condições adversas da região, como o clima, o solo e o déficit hídrico. Sendo adaptações anatômicas, funcionais e morfológicas que garantem a sobrevivência das espécies nessa região. A vegetação é composta geralmente por espécies de pequeno porte, com presença de espinhos, sendo espécies lenhosas e herbáceas. Também apresenta diversas espécies vegetais endêmicas, segundo o MMA há aproximadamente 1000 espécies descritas para a região, sendo 320 espécies endêmicas (AMORIM, et al, 2005; MMA, 2012).

Atualmente cerca de 27 milhões de pessoas vivem nessa região, utilizando de seus recursos para a sobrevivência, no entando, apesar da importância de sua biodiversidade, ainda tem sido explorada de forma desordenada, principalmente na extração de lenha, como também dando lugar a agricultura e a criação de gado de abate, chegando essa exploração a alarmantes 46% da área total do domínio biogeográfico, segundo dados do MMA (2012). A Caatinga apresenta um potencial que se explorado de forma sustentável, poderá garantir o desenvolvimento dessa região, promovendo a sua conservação e das espécies que nele vivem, garantindo a bioprospecção dessa região (LEAL et al., 2005; MARENGO, 2008; MMA, 2012).

Vários estudos já demonstraram que a Caatinga apresenta diversas espécies vegetais com considerável potencial econômico, espécies que podem ser utilizadas como forrageiras, alimentação de animais e humanos, produção de cosméticos e espécies com potencial medicinal (ALMEIDA et al., 2005). Como resultado das condições ambientais a que estão expostas, as plantas da Caatinga desenvolvem características químicas interessantes, sendo utilizadas como fontes medicinais. Há uma ampla literatura sobre estudos etnobotânicos que comprovam a ação benéfica de muitas espécies encontradas na Caatinga, possibilitando uma nova visão para esse bioma e promovendo o interesse de novos estudos sobre a região e as plantas da região (JUVIK et al., 2017; SANTOS et al., 2018c; CERAVOLO et al., 2018).

2.2 PLANTAS MEDICINAIS

Desde muito tempo as plantas são usadas com fins medicinais, registros antigos como o Pen Ts’ao e a coleção de formulações depositadas no Museu da

Pensilvânia, ambos datados de mais de 2000 anos antes de Cristo (a.C.) comprovam o uso terapêutico de plantas por povos antigos. Essas primeiras civilizações acreditavam que o poder natural era eficiente no tratamento e cura de diversas enfermidades, sendo algumas dessas plantas utilizadas até os dias atuais (HELFAND E COWEN, 1990; BADKE et al., 2011; FIRMO et al., 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) planta medicinal é “todo e qualquer material vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos” (OMS, 1998). Em relação as partes da planta utilizadas, elas podem variar de acordo com o tipo de uso, as partes mais utilizadas são: folhas, cascas, leite (látex), frutos e sementes (VILA VERDE; PAULA; CANEIRO, 2003; FENNER et al., 2006).

Algumas plantas representam uma excelente fonte para a busca de novos compostos, visto que a flora brasileira é altamente diversificada em espécies e há uma grande diversidade química e estrutural de substâncias produzidas. Uma grande parcela dos fármacos atuais tem ligação com plantas medicinais, seja essa ligação direta através do isolamento de moléculas da fonte natural ou indiretamente como resultado de síntese a partir de moléculas protótipos observados em plantas (YUNES; PEDROSA; CECHINEL FILHO, 2001; DEVIENNE; RADDI; POZETTI, 2004)

As substâncias que estão presentes nas plantas são produzidas pelo seu metabolismo, os quais podem ser classificados em dois grupos: metabólitos primários e metabólitos secundários. Os metabólitos primários são os essenciais para desenvolvimento, crescimento e reprodução das plantas, sendo utilizados geralmente na respiração ou fotossíntese, estão diretamente envolvidos no desenvolvimento, crescimento e/ou reprodução da planta. Já os metabólitos secundários apresentam importante papel na defesa e proteção, como também na comunicação entre as espécies. Sendo estes, geralmente, os responsáveis pelas propriedades medicinais e tóxicas encontradas nas plantas (DOURADO, 2006; PICOLI et al., 2010).

Muitas das propriedades farmacológicas são relatadas pela população e são confirmadas em estudos científicos. Esses relatos são observados em estudos etnobotânicos e a etnofarmacologia auxilia na validação desse conhecimento popular. Contribuindo dessa forma para a descoberta ou formulação de novos

compostos com potencial terapêutico (BRANDÃO et al., 2012; RICARDO et al., 2017; RICARDO et al., 2018).

No passado o uso de plantas medicinais era a única alternativa terapêutica para o tratamento de doenças de pessoas mais carentes ou pessoas de zonas onde não dispunha assistência médica nas proximidades. Atualmente há um aumento significativo no uso de plantas medicinais pela população no geral, sendo a maior parte por países em desenvolvimento, os quais inserem nos cuidados primários em saúde a medicina tradicional. Aumentando a inserção de plantas medicinais na atenção básica à saúde, minimiza os custos gerados na fabricação e comercialização de fármacos, além do mais, as plantas medicinais apresentam alta eficiência e é de fácil alcance (ALBUQUERQUE, 2005; SOUZA-MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010).

No Brasil foi instituída pela Portaria nº 971 do Ministério da Saúde (MS) no dia 03, de maio de 2006 a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006a). Garantindo o uso de plantas medicinais, fitoterápicos e a serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade. Para incentivar e regulamentar o uso de plantas medicinais foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos em 2006, pelo Decreto nº 5.813, que visa inserir plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia no SUS com segurança, eficácia e qualidade, em consonância com as diretrizes da PNPIC; Promover e reconhecer as práticas populares e tradicionais de uso de plantas medicinais; e Promover o uso sustentável da biodiversidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006b).

O uso de plantas medicinais é favorável à saúde humana, desde que se tenha conhecimento integral do potencial medicinal dessas plantas. Para o uso medicinal de plantas segundo a regulamentação é necessário comprovação das propriedades terapêuticas que lhe são atribuídas, bem como de seu grau de toxicidade em doses compatíveis com o seu emprego medicinal, através de avaliação da toxicidade. A utilização de forma inconsciente e exagerada pode gerar graves danos ao organismo, por isso se faz necessário estudos farmacológicos para determinar o potencial dessa planta (SOUZA-MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010).

No Brasil diversos estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos tem identificado uma grande diversidade de plantas com potencial medicinal, e que o uso não causa danos ao organismo (HEINRICH et al., 2009). Plantas das famílias

Asteraceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Lamiaceae e Myrtaceae. Sendo encontradas substâncias eficientes como analgésica (GONÇALVES et al., 2017; SANTOS, 2018a), antidiarreica (SALES et al., 2015 ; SILVA et al., 2017a), anti-inflamatória (MARQUES et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017), antimicrobiana (SILVA et al., 2017b; DEVEQUI-NUNES et al., 2018) antiparasitária (SANDJO et al., 2016; SILVA, 2017b), antitumoral (FROZZA et al., 2017; ROLIM et al., 2017), cicatrizante (XIMENES et al., 2013; VASCONCELOS et al., 2015), entre outros.

2.3 *Eugenia stipitata*

A família Myrtaceae está inserida na ordem Myrtales e compreende aproximadamente 130 gêneros e 3.800 espécies, sua distribuição é em todos os continentes, com exceção da Antártida. Com uma predominação principalmente nas regiões tropicais e subtropicais do mundo (WILSON et al, 2005; GOVAERTS et al, 2008). A família Myrtaceae é amplamente representada no Brasil, apresentando atualmente 23 gêneros e 1.031 espécies descritas, sendo 4 gêneros e 794 espécies endêmicas, estima-se ainda que esse número possa dobrar conforme mais estudos sejam desenvolvidos (FLORA DO BRASIL, 2019).

A família é dividida em duas subfamílias: Myrtoideae, com folhas opostas, fruto carnoso, indeiscentes e com sementes desenvolvidas. Apresentam ampla distribuição no mundo, sendo mais frequente nas regiões tropicais, como América do Sul e Central, e sudeste da Ásia; e Leptospermoideae, com folhas alternas ou opostas, fruto com pericarpo seco e semente pequena. Bastante dispersa, mas com um enfoque na Austrália, Malásia, Polinésia e algumas poucas espécies no sul da África e Chile. No Brasil, todos os representantes nativos pertencem à subfamília Myrtoideae, que é constituída de apenas uma tribo, Myrtae, a qual se subdivide em três subtribos: Eugeniinae, Myrciinae e Myrtinae (LIMBERGER et al., 2004; WILSON et al, 2005).

As plantas da família Myrtaceae são geralmente lenhosas, arbustivas ou arbóreas. Apresentam folhas inteiras, de disposição alterna ou oposta, e às vezes opostas cruzadas, com estípulas pequenas e presença de glândulas sebáceas nas folhas. Suas folhas apresentam coloração branca e em algumas espécies apresentam a variação vermelha, com simetria radial, ovários inferiores ou semi-inferiores, diplostêmone e geralmente com numerosos estames. O tamanho pode

variar de pequenos arbustos até grandes árvores com mais de 100 metros de altura, como algumas espécies de *Eucalyptus*. Geralmente são plantas aromáticas e os frutos que produzem são do tipo bagas, variando no número de sementes, o que caracteriza a diferença entre alguns gêneros (BARROSO, 1991; LAUDRUM & KAWASAKI, 1997).

Aproximadamente um terço das espécies da família Myrtaceae pertence ao gênero Eugenia, que possui ampla distribuição em áreas tropicais e subtropicais, com importante expressão nas Américas. O gênero apresenta cerca de 1000 espécies distribuídas no mundo e estima-se que 388 espécies ocorram no Brasil, destas, 301 espécies são consideradas nativas (ARANTES & MONTEIRO, 2002; LOURENÇO & BARBOSA, 2012; FLORA DO BRASIL, 2019).

No Brasil são encontrados os seguintes gêneros: *Acca, Accara, Algrizea, Blepharocalyx, Calycolpus, Calycorectes, Calyptranthes, Calyptrogenia, Campomanesia, Chytraculia, Curitiba, Eugenia, Marlierea, Mitranthes, Mosiera, Myrceugenia, Myrcia, Myrcianthes, Myrciaria, Myrrhinium, Myrteola, Myrtus, Neomitranthes, Pimenta, Plinia, Psidium, Siphoneugena, Syzygium* e *Ugni*. Sendo os gêneros *Eugenia, Myrcia, Syzygium* e *Psidium* os mais numerosos (FLORA DO BRASIL, 2019).

As plantas deste gênero são árvores ou arbustos perenes, apresentam folhas opostas, frutos esféricos e comestíveis, de cor e odor característicos, uma baga de até 3 centímetros de diâmetro, coroado pelo cálice e achatado nas extremidades (AURICCHIO; BACCHI, 2003; FLORA DO BRASIL, 2019).

Várias espécies conhecidas do gênero Eugenia têm sido relatadas por seus usos medicinais e constituintes químicos. As plantas do gênero são frequentemente utilizadas na medicina popular por possuírem propriedades antidiabéticas, antirreumáticas, antidiarreicas, antipiréticas, anti-inflamatórias, antifúngicas, antibacterianas, antioxidantes e citotóxicas (GU et al., 2001; ABOUTABL et al., 2011; SOUZA et al., 2018).

Várias espécies dessa família são cultivadas devido a seus frutos comestíveis, de sabor e odor raros, contribuindo para o desenvolvimento econômico da família. Na flora brasileira são encontrados a goiabeira e araçazeiro (*Psidium*); pitangueira, uvaia, araçazeiro e grumixameira (*Eugenia*); araçá-felpudo (*Campomanesia*); jambeiro (*Syzygium);* e Cambuci (*Paivaea*) (MARCHIORI & SOBRAL, 1997; JOLY, 2002; LORENZI et al., 2015). Outras espécies são

consideradas medicinalmente relevantes e são amplamente utilizados pela população para tratar diversos distúrbios de saúde (SIMÕES, 2007; STEFANELLO; PASCOAL; SALVADOR, 2011; LEITÃO, 2014)

Conhecido popularmente como araçá-boi, *Eugenia stipitata* McVaugh. é um arbusto decíduo, que pode atingir até 18 metros de altura. Apresentam folhas simples, com inflorescência variando de três a quinze flores, com botão floral ovoide e a coloração das pétalas brancas. O fruto é globoso com polpa suculenta, aromática e ácida, apresentando coloração esverdeada (Figura 3) e ao ficar maduro apresentam coloração amarela (Figura 4), contendo de seis a quinze sementes (CALVI et al., 2016).

Está espécie ocorre desde a Bolívia, Colômbia, Equador, Peru, até o Brasil, onde possui distribuição na floresta amazônica e Caatinga, não sendo uma planta endêmica do Brasil. Ocorre em florestas de terra firme e de várzea de baixas altitudes. Suas flores aparecem nos meses de janeiro, março, abril, junho, julho, setembro, outubro e novembro, e seus frutos nos meses de março, julho, setembro e outubro (FRANCO; SHIBAMOTO, 2000; GARZÓN et al., 2012).

O uso da mesma tem sido apontado por populares por apresentar ação antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica, antitérmica e diurética. Sendo utilizadas no tratamento caseiro da diarreia, no combate a infecções e inflamações da boca e garganta, em lavagens locais de úlceras e leucorreia, inflamações gastrointestinais e urogenitais.

Figura 3: Frutos de *E stipitata* com casca esverdeada e amarelada

2.4 ÓLEOS ESSENCIAIS

Óleos essenciais, também conhecido como óleos volatéis, óleos etéreos ou essências são uma mistura de substâncias químicas, com características oleosas, que apresenta aroma forte, e que podem ser extraídos de plantas por processo de destilação, hidrodestilação, destilação por arrastamento de vapor, destilação seco ou por processo mecânico, sem envolvimento de calor, designado expressão, nesse último caso utilizado geralmente para pericarpos de frutos (SOUSA et al., 2015; NIETO, 2017).

Uma grande variedade de substâncias pode ser identificadas nos óleos essenciais como hidrocarbonetos terpênicos, alcoóis simples e terpênicos, aldeídos, cetonas, fenóis, ésteres, óxidos, peróxidos, furanos, ácidos orgânicos, lactonas, cumarinas, entre outros. Alguns apresentam em maior quantidade e são denominados compostos ou componentes majoritários, e aqueles que se apresentam em menor quantidade são conhecidos como compostos ou componentes traços (CHOUHAN; SHARMA; GULERIA, 2017).

Sendo produtos de estruturas secretoras, como os pelos glandulares, as células parenquimáticas, canais oleíferos ou bolsas especializadas. Essas estruturas podem estar localizadas em regiões específicas ou em toda a planta. Dessa forma podemos extrair óleos essenciais de diversas partes das plantas, como folhas, caules, raízes, flores e frutos. Podendo também os óleos extraídos de diferentes tecidos vegetais de uma mesma planta apresentar composição química, características físico-químicas e odores totalmente distintos entres eles. Alguns fatores também podem influenciar na quantidade e qualidade, entre eles podem ser citados: variabilidade genética, idade das folhas, condições ambientais, o processo de extração e de análise do óleo (SOUSA et al., 2015).

Os óleos essenciais apresentam grande uso tanto para a indústria de cosméticos, quanto na indústria alimentícia e na indústria farmacêutica. Uma grande diversidade de espécies vegetais são produtoras e são várias as atividades biológicas associadas aos óleos essenciais. Devido a esse potencial o uso de óleo essencial está se propagando como uma alternativa aos produtos de origem sintética (CHOUHAN; SHARMA; GULERIA, 2017).

2.5 PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação é uma resposta do organismo a um dano tecidual. Esse dano pode ser ocasionado por agentes físicos, químicos ou biológicos, que promovem uma série de mudanças anatômicas e fisiológicas (COSTA et al., 2012). As características clínicas da inflamação foram descritas pela primeira vez em papiros egípcios datados em 3.000 a.C., entretanto Aulus Cornelius Celsus (25 a.C-50 d.C.) descreveu que a inflamação apresentava sinais característicos, que são os chamados sinais cardeais, que são: rubor, edema, calor e dor. Já no final do século XIX Rudolf Virchow mostrou que esses sinais juntos podem levar a perda da função. E em 1793 John Hunter afirmou que a inflamação não era uma doença, mas sim uma resposta inespecífica que tinha a função de conservar ou recuperar o estado de saúde do hospedeiro (ROCHA E SILVA, 1978; PIKOULIS et al., 2004; KULINSKY, 2007).

A inflamação tem inicio quando o organismo sofre a ação de um agente que causa agressão. Diante dessa agressão os tecidos produzirão uma resposta local, inespecífica e de forma rápida que consistirá na alteração da microcirculação e saída de células sanguíneas e componentes do plasma para o interstício. Sendo essas reações vasculares e celulares estimuladas por várias células ou derivados de proteínas plasmáticas que são ativadas em resposta ao estímulo inflamatório. A resposta local é responsável pelo reconhecimento da agressão, desenvolvimento e execução da resposta, além de sinalizar ao organismo da agressão para uma resposta sistêmica, que visa auxiliar a resposta local a diminuir os efeitos danosos, como também levar o organismo a adaptação de uma nova situação (RANG et al., 2011; COSTA et al., 2012).

Várias células estão envolvidas no processo inflamatório, tais como: mastócitos, plaquetas, neutrófilos e monócitos/macrófagos. Sendo também liberados diversos mediadores químicos, que são os responsáveis pela homeostasia do organismo e que participam diretamente do processo inflamatório. Esses mediadores inflamatórios podem ser de origem tecidual como as aminas vasoativas, o fator de ativação plaquetária (PAF), eicosanoides, citocinas, radicais livres, óxido nítrico, prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos ou de origem plasmático como o sistema de coagulação, sistema complemento e as cininas. A ação das células e dos mediadores visam reparar os danos causados pelos agentes agressores e estão

relacionadas a formação do edema e ao surgimento da dor (RANG et al., 2011; COSTA et al., 2012).

A resposta inflamatória pode ser dividida em aguda e crônica. Essa classificação baseia-se no tempo que a inflamação se mantém e nas características observadas nesse período. Na inflamação aguda a resposta ocorre imediatamente ao dano, apresentando uma duração moderada, e os sinais inflamatórios estão presentes: eritema, edema e dor, com presença de neutrófilos e macrófagos. Já na inflamação crônica há a persistência do agente agressor, exposição prolongada do agente tóxico ou aparecimento de fatores autoimunes, apresentando duração prolongada e os sinais típicos da inflamação podem estar mascarados (RANG et al., 2011; SILVA et al., 2014).

O reconhecimento dos agentes agressores se dá pela capacidade de receptores presentes em células sanguíneas, células endoteliais e células epiteliais em reconhecer substâncias produzidas ou estimuladas por esses agentes. Essas substâncias podem ser de dois tipos: PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pattern/Padrões Moleculares Associados a Patógenos, em tradução) que são produzidas por agentes patogênicos biológicos; e DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns/Padrões Moleculares Associados ao Dano, em tradução), que também são conhecidos como alarminas e são produzidos em uma resposta inflamatória não infecciosa. Essas substâncias induzem a síntese e liberação de mediadores pró e anti-inflamatórios que desencadeará os demais acontecimentos inflamatórios (BIANCHI, 2006).

Após o reconhecimento dos agentes agressores ocorre uma série de alterações vasculares e exsudativas. Por ação de alguns mediadores inflamatórios como as prostaglandinas, leucotrienos, histamina e taquicininas, ocorrem alterações resultando na vasodilatação, que também alterará o fluxo sanguíneo na região da agressão, tornando o tecido da região mais avermelhado (rubor) devido a presença de hemácias e a alta oxigenação sanguínea. Esse processo vascular é denominado hiperemia, que pode ocorrer em duas etapas, sendo a primeira com uma vermelhidão mais clara chamada de hiperemia ativa, está podendo avançar progressivamente tornando a região mais escura na chamada hiperemia passiva (SILVA et al., 2014; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015)

Com a vasodilatação aumentará a permeabilidade vascular e ocorrerá a exsudação de componentes sanguíneos, como o plasma e células sanguíneas. A

exsudação plasmática pode ser pobre ou rica em proteínas, e ocorre na fase de hiperemia ativa e se mantem durante o processo inflamatório. Esse exsudato possibilita a saída de anticorpos e do complemento, que apresentam atuação na inibição e opsonização de microrganismos, como também possibilitam a ação de proteínas com ação removedora de radicais livres. Nas agressões menos intensas a histamina é quem influenciará no exsudato, já nas agressões mais intensas o exsudato é provocado após a lesão direta do endotélio. Essa exsudação aumenta a pressão no interstício, favorecendo dessa forma a retenção de liquido fora dos vasos, o que contribui para a formação do edema inflamatório. E os vasos linfáticos responsáveis pela drenagem desse líquido acabam perdendo a eficiência por estarem comprimidos ou deformados pelo edema, agravando ainda mais o tumor e aumentando a dor (RANG et al., 2011; SAEED et al., 2012; SILVA et al., 2014).

Já na exsudação celular vai ocorrer o extravasamento de leucócitos, onde os mesmos migrarão pelas vênulas sob a influências das citocinas e quimiocinas. As citocinas influem na adesão de leucócitos no endotélio venular, e a quimiocinas entram em contato com os leucócitos possibilitando a diapedese. Após a diapedese os leucócitos são alvos de moléculas sinalizadoras e migrarão para área lesionada, onde vão aumentar a resposta inflamatória, produzindo mais mediadores inflamatórios. Os leucócitos saem dos vasos por processo ativo, enquanto as hemácias e plaquetas o fazem de modo passivo, através de danos existentes nas paredes dos vasos (RANG et al., 2011; SAEED et al., 2012).

Em um processo inflamatório podem ser encontradas todos os tipos de leucócitos no exsudato inflamatório, onde alguns desempenham a atividade fagocitária, que apresenta alta capacidade de matar microrganismos. Porém, essas células também são capazes de causar danos ao organismo, tendo em vista que durante a fagocitose elas liberam hidrolases ácidas, que lesam fibras colágenas e glicosaminoglicanos presentes na matriz extracelular, como também podem gerar radicais livres durante a cadeia respiratória e podem lesar células vizinhas (RANG et al., 2011; SAEED et al., 2012; SILVA et al., 2014).

Os radicais livres que são produzidos nos processos de Oxirredução são moléculas que na sua extremidade vão apresentar um elétron não emparelhado, o que vai tornar essa molécula capaz de interagir com qualquer outro tipo de molécula, como os ácidos nucléicos, lipídios e proteínas. Além dos radicais livres, também podem ser gerados as espécies reativas derivadas do oxigênio (ERDO) e espécies

reativas de nitrogênio (RNS, reactive nitrogen species). Esses radicais, ERDO e RNS podem iniciar reações em cadeias, ampliando a capacidade de danificar células e tecidos, podendo gerar diversos problemas ao organismo, e alterar o processo de transformação e morte celular, gerando doenças crônicas, como: doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e tumores (BRAND-WILLIAMS; CUVELIER; BERSET, 1995; RE et al., 1999; LUSHCHAK, 2014; PISOSCHI; POP, 2015).

Em condições normais se tem o equilíbrio entre geração e inativação dos radicais livres, impedindo o surgimento de lesões. Entretanto, quando esse equilíbrio é quebrado se inicia o estresse oxidativo, que é altamente lesivo para as células e tecidos. Mecanismos antioxidantes que são definidos como compostos que presentes e comparadas às do substrato oxidável, regeneram o substrato ou previnem significativamente a oxidação do mesmo. Muitas substâncias são conhecidas pelo alto potencial antioxidante, dentre elas destacam-se os antioxidantes naturais, que estão presentes em plantas medicinais e podem controlar e eliminar os radicais livres gerados nas células, possibilitando um efeito protetor as células e tecidos. Assim, a constante busca de agentes antioxidantes obtidos de plantas se torna importante (SINDHI et al., 2013; PISOSCHI; OROIAN; ESCRICHE, 2015; POP, 2015).

Como citado anteriormente, agentes biológicos também são capazes de causar lesões no organismo. Essas lesões podem ser causadas tanto por origem direta da proliferação do agente em células causando a morte celular, chamado de efeito citopático. Como pela produção e liberação de substâncias tóxicas, chamadas de toxinas, que podem ser endotoxinas e exotoxinas (CAVAILLON, 2018).

As exotoxinas são produzidas por bactérias gram-negativas e são liberadas durante a fase exponencial, apresentando alto efeito citopático. Já as endotoxinas são liberadas após desintegração da bactéria. A atividade da toxina vai depender da ligação com a superfície da célula, e a capacidade da célula de endocitar essa toxina, após esse contato a toxina vai agir destruído a célula do hospedeiro. Além de destruir as células por meio das toxinas, as bactérias induzem reação inflamatória, que acarretará em lesões aos tecidos (CAVAILLON, 2018; POPOFF, 2018).

A capacidade das bactérias causarem lesões é denominada patogenicidade ou virulência, essa capacidade facilita no poder invasor das bactérias no organismo, como também inibem respostas imunológicas e lhes conferem resistência a

fagocitose. Se a resposta de combate não ocorre de forma eficiente, a bactéria se multiplica causando mais lesões ao organismo, levando ao surgimento de doenças infecciosas, podendo entrar na circulação sanguínea, causando bacteriemia, levando o organismo a gerar uma resposta sistêmica (CAVAILLON, 2018; POPOFF, 2018).

Entre as características de uma manifestação sistêmica, principalmente quando o agente agressor é um agente infeccioso, é possível observar a preença de febre. Essa resposta do organismo visa defender contra o ataque de infecções, pois inibem o crescimento de muitos microorganismos e alavancam a ação do sistema complemento (SAEED et al., 2012).

Ela é causada pela desregulação dos centros termorreguladores no hipotálamo, alterando o ponto de regulação térmica do corpo. Caracteriza-se por sensações de tremores, frio, hipertermia e até taquicardia. A febre é desencadeada em resposta a substâncias pirógenas, que podem ser endógenos ou exógenos. Sendo os endógenos mais importantes a IL-1, TNFα, IL-2, IL-6 e IFNγ, e o exógenos mais comuns são os lipopolissacarídeos e os proteoglicanos encontrados nas bactérias, mannan e glucan encontrados nos fungos e RNA de fita dupla de vírus (SAEED et al., 2012; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Os mecanismos da febre dependem diretamente da produção de PGE_2, que é a responsável pela desregulação da sensibilidade térmica dos neurônios termorreguladores, sendo as ciclooxigenases (COX) as enzimas responsáveis pela síntese de PG (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A resposta inflamatória sistêmica apresenta os mesmos componentes da inflamação local, entretanto apresentam em regiões distintas do corpo, podendo colocar em risco a vida do paciente, pois causa fenômenos alterativos em diversos órgãos e o conduzem a modificações que evoluem progressivamente levando a insuficiência funcional e posteriormente se agravando até se tornar um processo irreversível. Essa extensão da inflamação pode ocasionada tanto pela disseminação do patógeno ou agente causador, como das moléculas pró-inflamatórias produzidas durante todo o processo inflamatório (RANG et al., 2011; PATEL et al., 2014).

No entanto é necessário que haja controle para que não tenha agressão excessiva aos tecidos e nem ampliação das lesões. Para isso, é necessário a produção de mediadores inflamatórios com potencial anti-inflamatório, como a Adenosina, ADP e anexina 1. Alguns deles são produzidos e liberados por

moléculas que produzem mediadores pró-inflamatórios. Os mediadores anti-inflamatórios precisam ser produzidos e liberados em momentos oportunos para que desempenhem sua devida função, seja ela defesa ou reparo, possibilitando a sequência dos fenômenos de controle da inflamação no momento correto (SAEED et al., 2012; SILVA et al., 2014).

Vários fatores influenciam no início e na progressão do processo inflamatório, como o agente causador e a intensidade que ele ataca o organismo, o estado do organismo e o estado do sistema imunológico no momento da agressão, como também o equilíbrio entre os mediadores pró e anti-inflamatórios. Para se combater um processo inflamatório é necessário eliminar o agente agressor, conseguinte possibilitando um processo de resolução e reparação do tecido lesado (DEBENEDICTIS et al., 2001; LAWRENCE; GILROY, 2007).

Como grande número de doenças são de natureza inflamatória, os anti-inflamatórios são a classe de medicamentos empregadas no tratamento desse processo. Atualmente há duas categorias de anti-inflamatórios: os esteróides que agem estabilizando membranas, diminuindo a fagocitose e exocitose, reduzindo a permeabilidade vascular e bloqueando a expressão de moléculas de adesão; e os não esteróides que agem na síntese de prostaglandinas e leucotrienos, diminuindo a dor e o edema (NIELSEN, 2006; SAEED et al., 2012; SILVA et al., 2014).

Apesar de muitas doenças inflamatórias já serem bastante estudadas e terem sua etiologia e fisiopatologia descritas, os métodos de tratamentos muitas vezes causam uma série de efeitos colaterais. Portanto surge a necessidade da busca de novos fármacos com potencial anti-inflamatório (RAUH et al., 2011). Nesse contexto, a pesquisa com plantas que apresentam potencial medicinal, principalmente aquelas já conhecidas popularmente, como *E. stipitata*, representam uma estratégia relevante no âmbito da busca por novos fármacos a serem utilizados no tratamento de inflamações, como também sejam capazes de combater bactérias e radicais livres que apresentam capacidade de induzir inflamação, além de apresentar maior eficácia e menos efeitos colaterais ao organismo, quando comparados aos medicamentos comercializados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAL VEGETAL E EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL

Folhas de *E. stipitata* foram coletados no município de Exu, Pernambuco, Brasil, em uma região de Caatinga, no período de seca do ano de 2017. A identificação botânica foi feita pelo Dr. Alexandre Gomes da Silva e um espécime de voucher (IPA 96789) foi depositado no Herbário Dárdano de Andrade Lima do Instituto Agronômico de Pernambuco (IPA/PE). As folhas coletadas foram lavadas em água destilada, secas em temperatura ambiente e em seguida foram moídas para um pó fino em um triturador industrial obtendo massa final de 900g. O material vegetal processado foi hidrodestilado por 4h em um aparelho de tipo Clevenger para obter o óleo essencial que foi denominado de *EsEO* (*Eugenia stipitata* essencial óleo) e foi armazenado em um frasco de vidro âmbar hermeticamente fechado a -5 °C até ser necessário para os ensaios.

3.2 ANÁLISE DE CROMATOGRAFIA GASOSA/ESPECTROMETRIA DE MASSA (GC/MS)

As análises de cromatografia gasosa (GC) foram realizadas para determinar as proporções relativas dos componentes dos óleos. As análises de GC foram realizadas em um Thermo TraceGC Ultra equipado com um detector de ionização de chama (FID) e uma coluna capilar de sílica fundida VB-5 (ValcoBond 30 m × 0,25 mm Id: espessura do filme: 0,25 mm). O nitrogênio foi empregado como gás transportador a uma taxa de fluxo de 1 L/min e pressão de entrada de 30 psi. A quantidade relativa de cada componente foi estimada a partir da área de pico correspondente e expressa como uma porcentagem da área total do cromatograma. As análises foram realizadas em triplicata.

A identificação dos compostos presentes no *EsEO* foi realizada por GC associada à espectrometria de massa (GC-MS). Essas análises foram realizadas usando um instrumento quadripolar Agilent série 5975C GC / MSD, equipado com uma coluna capilar de sílica fundida DB-5 não polida Agilent J; W (filme de 30 m × 0,25 mm: espessura: 0,25 µm). Para cada amostra, injetou-se 1 µL no modo dividido (50: 1). Hélio foi utilizado como um gás transportador a um fluxo de 1 mL/ min, mantido a uma pressão constante de 7.0 psi. temperaturas quadripolares foram

definidas para 230 °C e 150 °C, respectivamente. Os espectros de massa foram realizados a 70 eV (no modo EI) com uma velocidade de varredura de 1.0 varreduras de m/z 35-350. A identificação dos componentes individuais foi realizada em comparação com os valores de índices de retenção previamente reportados, obtidos por co-injeção de amostras de *EsEO* e um conjunto de hidrocarbonetos lineares C9-C30 e calculados de acordo com a equação de V den Dool e Kratz (1963). Posteriormente, os dados de MS adquiridos para cada componente foram combinados com os dados disponíveis na biblioteca espectral de massa do sistema GC-MS (MassFinder 4, consultoria científica Dr. Hochmuth, Hamburgo, Alemanha); Biblioteca Espectral de Massa NIST08 (ChemSW Inc. Fairfield, CA, EUA); Wiley Registry™ da Relação Espectral de Massa 9ª Edição (Wiley, Hoboken, NJ, EUA) e com outros dados espectrais de massa publicados (Adams, 2009). As análises foram realizadas em triplicata.

3.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Para a avaliação das atividades antioxidantes foram utilizados dois diferentes métodos: Capacidade Antioxidante Total (CAT) pelo método de formação do complexo fosfomolibdênio, que permite avaliar a capacidade antioxidante tanto de componentes lipofílicos quanto hidrofílicos e a avaliação da atividade antioxidante pela redução do radical DPPH, que quantifica a capacidade de reduzirem radicais livres.

3.3.1. **Formação do Complexo Fosfomolibdênio** – O *EsEO* e a solução padrão de ácido ascórbico, foram preparadas na concentração de 5 mg/mL em metanol. Foi misturado 0,1 mL de cada amostra a 1 mL da solução de fosfomolibdênio (fosfato de sódio dibásico 0,1 M (28 mL), com uma solução de molibdato de amônio tetraidratado 0,03 M (12 mL), ácido sulfúrico 3 M (20 mL) e água para completar o volume para 100 mL) e posteriormente incubados em água a 95 °C por 90 minutos. Após voltarem à temperatura ambiente, as absorbâncias das amostras foram medidas a 695 nm contra um branco (1 mL de solução e 0,1 mL do metanol) (PRIETO; PINEDA; AGUILAR, 1999). A capacidade antioxidante das amostras foi expressa em atividade antioxidante relativa, em relação ao ácido ascórbico, calculada pela fórmula abaixo:

$$CAT\ (\%) = \frac{(Aa - Ac)}{(Aaa - Ac)}\ x\ 100$$

Onde: Ac = Absorbância do controle, Aa = Absorbância da amostra e Aaa = Absorbância do ácido ascórbico.

3.3.2. **Redução do Radical DPPH (2,2- difenil-1-picrilhidrazila)** - A solução de DPPH na concentração de 0,03 mM foi preparada minutos antes de sua utilização. Foram preparadas soluções metanólicas de *EsEO* em concentrações variando de 78,125 µg/mL a 5.000 µg/mL, a fim de fornecer faixa de melhor atividade. Os ensaios foram realizados em microplacas com fundo redondo de 96 poços em formato de 'U', onde foram adicionados 71 µL da amostra e 29µL da solução de DPPH. 0,3mM. Após trinta minutos de incubação no escuro foram feitas as leituras em espectrofotômetro a 517 nm, correspondente a absorção máxima do radical em estudo em espectrofotometria. Como padrão foi utilizado o ácido ascórbico; o branco específico da amostra foi determinado usando 71µL da amostra e 29µL de metanol e o controle negativo 71µL de metanol e 29µL de DPPH. Todos os ensaios foram realizados em triplicata (BRAND-WILLIAMS; CUVELIER; BERSET, 1995). A eliminação de radicais de DPPH foi calculada pela fórmula:

$$Eliminação\ [DPPH]\ (\%) = \frac{Abs\ controle - Abs\ amostra}{Abs\ controle}\ x\ 100$$

Onde: Abs = Absorbância

3.4 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A atividade antimicrobiana foi determinada utilizando o ensaio de microdiluição de caldo contra as cepas de *Acinetobacter baumannii (ATCC - 19606), Escherichia coli (ATCC - 25922), Klebsiella pneumoniae (ATCC - 700603) e Staphylococcus aureus (ATCC - 29213),* obtidas do Laboratório de Biologia Celular e Molecular - Fiocruz/PE. A solução do EsEO foi obtida de acordo com o seguinte procedimento: 400 mg de *EsEO* foram misturados com 40 µL de Tween 80 e 5 mL de água estéril (q.s.p.) num tubo estéril e agitados usando um vórtice (Fanem). Após 5 min, foram obtidas soluções com uma concentração final de 80 mg/mL de óleo essencial de *E. stipitata*.

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi determinada pelo método de microdiluição (CLSI, 2012). Diluições em série do óleo (40-0,156 mg/ml) foram

preparadas em caldo de Mueller-Hinton e 10 µL de suspensão bacteriana (aproximadamente $1,5x10^8$ UFC/mL) foram adicionados. As amostras foram incubadas durante 24h a 37° C. A solução de resazurina (0,01%) foi utilizada como indicador por visualização de mudança de cor: qualquer cor mudança de roxo para rosa foram registradas como crescimento bacteriano. A concentração mais baixa na qual nenhuma alteração de cor ocorreu foi tomada como CIM. Posteriormente, as culturas foram semeadas em Àgar Mueller-Hinton e incubadas durante 24h a 37° C para determinar a concentração bactericida mínima (CBM), que corresponde à concentração mínima da amostra que eliminou totalmente o crescimento bacteriano.

3.5 ESTUDOS *In Vivo*

Todos os procedimentos experimentais estão de acordo com as leis brasileiras para experimentação com animais e foram submetidos à Comissão de Ética no Uso Animal da Universidade Federal de Pernambuco e receberam parecer favorável de acordo com o protocolo nº. 23076.011325/2018-77. Foram utilizados Camundongos Swiss machos pesando entre 30 e 35g e com idade entre 10 e 12 semanas, obtidos do Biotério do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) foram mantidos sob condições padrão (por exemplo, ciclo claro/escuro de 12 horas, 22 ± 0,1 ° C e umidade de 50–55%) com espécies apropriadamente alimentadas e com água fornecida *ad libitum*. Os animais foram aclimatados e submetidos a jejum de 6-8 h e água 30 min antes dos experimentos. A eutanásia foi realizada com a administração subcutânea de 90 mg/kg de Cloridrato de Cetamina e Cloridrato de Xilazina.

3.6 ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA

A avaliação da atividade antinociceptiva foi determinada usando o modelo agudo de nocicepção: dor induzida por ácido acético. Os camundongos foram divididos em cinco grupos com seis animais cada. A nocicepção foi induzida por ácido acético via intraperitoneal (i.p.) em um volume de 0,1 mL/10 g. Os animais foram tratados com *EsEO* (40, 100 e 250 mg/kg), veículo (salina 0,9%) ou Indometacina (20 mg/kg) administrados por via oral (v.o.) 1 hora antes do agente nociceptivo. Após a injeção do ácido acético o número de contorções abdominais foi registrado entre 5 –15 minutos após administração (QUEIROZ et al., 2010).

3.7 ATIVIDADE ANTIPIRÉTICA

A atividade antipirética foi determinada usando o modelo febre induzida por *Saccharomyces cerevisae*. 30 camundongos foram selecionados. Após a identificação da temperatura retal, os animais foram tratados com levedo de cerveja (*Saccharomyces cerevisae*, 15% em salina). Após 18 horas, os animais com temperatura acima de 38° C foram selecionados e distribuídos aleatoriamente em 5 grupos sendo então tratados com veículo (salina 0,9%), Dipirona (100 mg/kg) ou *EsEO* (40, 100 e 250 mg/kg) administrados por via oral (v.o.). Após 30 minutos da administração dos compostos, a temperatura foi avaliada a cada 1 hora, durante 4 horas (WINTER et al., 1962).

3.8 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

A atividade anti-inflamatória foi determinada usando o modelo edema de pata induzido por Carragenina. Camundongos foram divididos em cinco grupos de seis animais cada. Edema de pata foi induzido por carragenina 2%, injetada em um volume de 15 µL/animal na região subplantar da pata direita do camundongo e 15 µL/animal de salina 0.9% na pata esquerda (WINTER et al., 1962). Os animais foram pré-tratados com diferentes produtos: *EsEO* (40, 100 e 250 mg/kg), veículo (solução salina 0,9%) ou indometacina (20 mg/kg) administrados por via oral (v.o.) 1 h antes das injeções subplantares. O volume da pata foi mensurado por paquímetro, em 1, 2, 3, 4 e 24h após, como descrito por Huang et al. (2012). A inibição do edema foi calculada por (pata direita – pata esquerda).

3.9 POTENCIAL HEMOLÍTICO

O teste foi realizado em placas de 96 poços usando uma suspensão a 2% de eritrócitos de camundongos em solução de 0,85% NaCl contendo 10 mM $CaCl_2$, de acordo com método descrito por Jimenez et al. (2003), em triplicata. EsEO foi testado em concentrações (2 – 0,062 mg/mL). Após incubação à temperatura ambiente por 30 minutos e centrifugação, o sobrenadante foi removido e a hemoglobina liberada foi mensurada por leitor de espectrofotômetro na absorbância de 540 nm.

3.10 TOXICIDADE AGUDA

Foram utilizados 12 animais separados em 6 grupos. 3 animais receberam 10 mg/kg de EsEO, outros 3 animais receberam 100 mg/kg EsEO, outro grupo de 3 animais recebeu 1000 mg/kg, os demais animais foram divididos individualmente para receber 1600 mg/kg, 2900 mg/kg e 5000 mg/kg. Os animais receberam o óleo essencial por via oral (v.o.) e foram armazenados em biotério durante 24h. Os animais foram observados durante 24 horas quanto a sinais de toxicidade, a mortalidade e o comportamento geral (LORKE, 1983). A DL50 foi calculada:

$$DL50 = \sqrt{(D0 \times D100)}$$

D0= máxima não letal (sem morte)
D100= dose letal menor (onde ocorreu a morte)

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram expressos em média ± desvio padrão e analisados em software GraphPad Prism, USA. Dados foram analisados por ANOVA unidirecional ou bidirecional seguido por Teste de Tuckey ou Bonferroni de acordo com a necessidade da amostra.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia stipitata* (ESEO)

O óleo apresentou um rendimento de 6,65 g (0,73% m/m). Os componentes do *EsEO* com seus índices de retenção (IR) das folhas de E. stipitata estão listados na Tabela 1. As análises por GC-MS revelaram que o óleo essencial possuía um perfil químico complexo, foram encontrados um total de 49 compostos, o que representou 97,04% da composição do *EsEO*. A composição foi dominada por Guaiol (13,77%), Trans-Caryophyllene (11,36%), β-Eudesmol (8,13%) e γ-Eudesmol (6,55%).

Tabela 1: Composição química do Óleo essência de *Eugenia stipitata*

Composto	IR [a]	IR [b]	% de área	Composto	IR [a]	IR [b]	% de área
α-Thujene	924	924	0,28	γ-Muurolene	1477	1478	0,45
α-Pinene	930	932	1,76	D-Germacrene	1482	1480	2,28
Sabinene	970	969	0,82	β-Selinene	1487	1489	0,84
β-Pinene	973	974	2,39	δ-Selinene	1492	1492	0,84
β-Myrcene	988	990	0,29	Bicyclogermacrene	1497	1500	3,97
α-Terpinene	1014	1014	0,28	δ-Amorphene	1508	1511	0,33
Cymene	1020	1022	1,43	γ-Cadinene/	1515	1514	0,26
Limonene	1024	1026	1.68	δ-Cadinene	1524	1522	0,3
Eucalyptol	1026	1028	1.45	α-Calacorene	1544	1544	0,43
γ-Terpinene	1054	1057	0.47	Elemol	1550	1548	4,39
α-Terpinolene	1086	1087	0.13	B-Germacrene	1558	1559	0,46
L-Pinocarveol	1137	1135	0.17	Palustrol	1569	1567	0,23
Terpinen-4-ol	1176	1174	4,06	Spathulenol	1579	1577	3,87
α-Terpineol	1189	1186	0,38	Caryophyllene oxide	1585	1583	3,81
Myrtenol	1195	1194	0,17	Guaiol	1600	1600	13,77
Δ-Elemene	1337	1335	0,8	5-epi-7-epi-α-Eudesmol	1607	1607	0,41
α-Copaene	1376	1374	0,71	10-epi-γ-Eudesmol	1621	1622	5,97
β-Bourbonene	1385	1387	0,65	γ-Eudesmol	1634	1630	6,55
β-Elemene	1392	1390	0,91	Bicyclo[7.2.0]undecane	1638	1639	0,12
Trans-Caryophyllene	1421	1417	11,36	β-Eudesmol	1653	1649	8,13
γ-Elemene	1434	1434	0,24	α-Eudesmol	1656	1652	5,97
Aromadendrene	1439	1439	0,35	Bulnesol	1669	1670	3,05
Guaia-6,9-diene	1444	1442	0,52	Cadalene	1677	1675	0,18

α-Humulene	1454	1452	1,66	Eudesma-4(15),7-dien-1β-ol	1688	1687	0,12
Aromadendrene	1462	1458	1,25	Total %			97,04%

Determinada por Cromatografia Gasossa associada a Detector de Ionização de Chamas (GC-FID) e Cromatografia Gasosa associada a Espectrometria de massa (GC-MS). IR[a]= Indice de retenção determinado; IR[b]= Indice de retenção literatura especializada; % de área= área do composto em relação ao EsEO

O óleo essencial de *E. stipitata* mostra semelhança na composição qualitativa com outros óleos de espécies da mesma família como também com espécies do mesmo gênero. Em um estudo feito por Medeiros et al. (2003) utilizando folhas de *E. stipitata* coletadas em Açores – Portugal, é possível observar que há uma compatibilidade entre alguns compostos, mas não entre os compostos majoritários. Os compostos majoritários obtidos por Medeiros foram: β-Cariofileno (22,7%), oxido de Cariofileno (15,4%), α-Pinene (14,1%), Myrcene (2,9%) e Limonene (2,7%).

Estudos anteriores relataram a ocorrência de Guaiol nos óleos essenciais de *Eugenia uniflora* (OGUNWANDE et al., 2005), *E. brasiliensis, E. beaurepaireana, E. umbeliflora* (MAGINA et al., 2009), *E. brejoensis* (SILVA et al., 2015), *E. acutata* e *E. candolleana* (NAKAMURA et al., 2010). Já o trans-cariofileno teve uma ocorrência notável nos óleos essenciais de *E. brejoensis* (SOUZA et al., 2017), *E. caryophyllata* (POLITEO; JUKIC; MILOS, 2010) e *E. punicifolia* (SALES et al., 2014). *E. copacabanensis, E. candolleana* e *E. acutata* (NAKAMURA et al., 2010).

A ocorrência de β-Eudesmol não é relatada em espécies do gênero *Eugenia*, entretanto o β-Eudesmol é encontrado em *Eucalyptus citriodora* (KOUNDAL et al., 2015), *Blepharocalyx salicifolius* (HERNÁNDEZ et al., 2018) e *Neomitranthes obscura* (VICTÓRIO et al., 2018), também pertencentes a família Myrtaceae. γ-Eudesmol é descrito para *E. candolleana* (NAKAMURA et al., 2010).

4.2 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

No teste da capacidade antioxidante total a amostra demonstrou atividade antioxidante total significativa, com eficiência de 69,16% em comparação ao padrão. Já o efeito sequestrante do radical DPPH variou entre 21,40% na concentração de 78,125 µg/mL e 31,14% na concentração de 5.000 µg/mL, não havendo uma atividade significativa quando comparado ao ácido ascórbico que apresentou

capacidade antioxidante variando de 89,91% na menor concentração até 91,83% na maior concentração.

Num estudo anterior realizado por Neri-numa et al. (2013) utilizando extrato do fruto de *E. stipitata* foi encontrado uma boa atividade antioxidante, onde o IC_{50} da atividade sequestradora de radicais DPPH foi de 0,69 ± 0,23 µg/mL. Por outro lado, Garzón et al. (2012) utilizando frutos obtidos da Amazônia onde foram utilizados a polpa e a casca liofilizadas apresentaram baixos valores, não demonstrando atividade para eliminação dos radicais DPPH.

Estudos com óleos essenciais de espécies de *Eugenia* atestaram sua atividade antioxidante por meio da redução do DPPH, tais como: *E. egensis* (79,6%), *E. flavescens* (45,1%), *E. patrisii* (40,9%) e *E. polystachya* (11,5%) em comparação ao Trolox (SILVA et al., 2017).

Este fato mostra os diferentes comportamentos do OE na redução de radicais livres e na inibição da oxidação, sugerindo que os componentes do óleo essencial são os responsáveis pela atividade revelada no teste de DPPH e Fofomolibdênio (SILVA et al., 2017).

4.3 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A Tabela 2 apresenta os resultados da atividade antimicrobiana do EsEO obtidos no teste de microdiluição em caldo frente aos microrganismos testados. Os resultados obtidos neste estudo indicaram que o EsEO apresentou uma boa atividade *in vitro* frente bactérias gram-positivas e gram-negativas. Apresentando melhor atividade frente *S. aureus* com CIM de 0,156 mg/ml e CBM de 0,625 mg/ml. Já para *A. baumannii e E. coli* a CIM e a CBM foram determinadas em 20 mg/ml.

Tabela 2: Atividade antimicrobiana do Óleo essencial de *Eugenia stipitata* (mg/mL)

Microrganismos	CIM	CBM
***Staphylococcus aureus* ATCC 29213**	**0,156**	**0,625**
***Acinetobacter baumannii* ATCC 19606**	**20**	**20**
***Escherichia coli* ATCC 25922**	**20**	**20**
***Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603**	**40**	**40**

CIM= Concentração inibitoria mínima; CMB= Concentração mínima bactericida.

A atividade antimicrobiana pode estar relacionada a um dos compostos majoritários do EsEO, o Guaiol, que possui atividade antimicrobiana comprovada frente *S. aureus* e *K. pneumoniae*, como também pra outros microrganismos de importância médica (MOURA et al., 2002). Contudo, diversas espécies de *Eugenia* com a presença dos compostos majoritários apresentados nesse estudo, demostraram potencial antimicrobiano, como *E. uniflora* (OGUNWANDE et al., 2005), *E. brasiliensis, E. beaurepaireana, E. umbeliflora* (MAGINA et al., 2009) e *E. caryophyllata* (POLITEO; JUKIC; MILOS, 2010).

A atividade antimicrobiana não deve ser atribuída apenas a um composto, tendo em vista que o sinergismo entre os compostos presentes no óleo essencial influencia aumentando ou diminuindo o potencial antimicrobianao do óleo, como citado por Hoet et al. (2006) e Bakkali et al. (2008). Já em relação ao mecanismo de ação dos óleos essenciais, eles possuem a capacidade de causar danos na estrutura física das bactérias devido ao seu efeito contra a membrana plasmática modificando a sua permeabilidade (SILVA et al., 2009). Essa capacidade apresentada pelos óleos essenciais em inibir o crescimento bacteriano permite que os mesmos possam ser utilizados como antimicrobianos naturais.

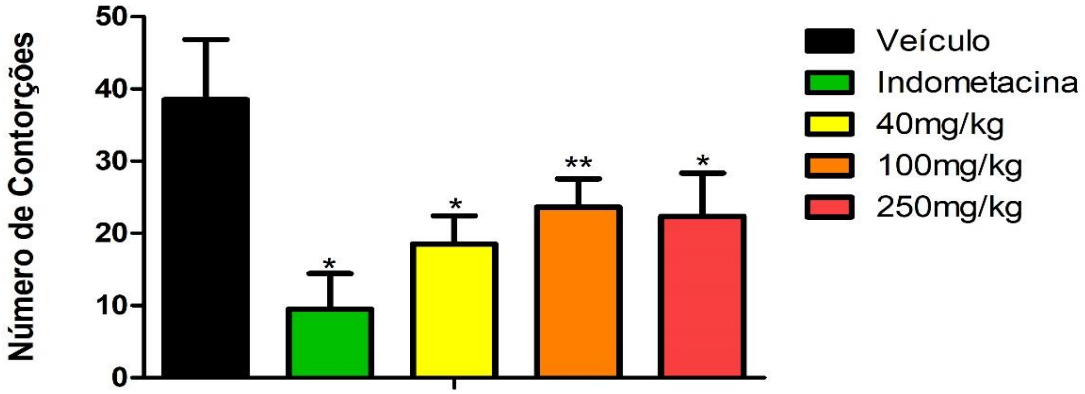
4.4 ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA

O modelo de contorção abdominal é um modelo químico de triagem não seletivo para drogas analgésicas, onde são liberados mediadores inflamatórios como as citocinas IL1, IL-6, TNF-α e prostaglandinas (PGE2α e PGF2α), os quais estimulam os neurônios nociceptivos, sendo considerado, um típico modelo de nocicepção inflamatória visceral, amplamente utilizado na avaliação da via periférica de drogas analgésicas (RIBEIRO et al, 2000).

Em relação ao potencial analgésico a Figura 5 mostra que as concentrações de óleo essencial reduziram a dor por volta de 40-60% ($p<0,01$). A indometacina, controle positivo, consegue reduzir a dor em torno de 75%, porém não houve diferença estatística em relação ao potencial do óleo essencial ($p>0,05$).

Figura 4. Efeito do Óleo essencial de *Eugenia stipitata* sobre a contorção abdominal induzida por ácido acético.

*p<0,001 comparado ao grupo Veículo; **p<0,01 comparado ao grupo Veículo, one-way ANOVA seguido de Teste de Tuckey.



Resultados semelhantes também foram observados em outras espécies de *Eugenia*, como nos estudos com *E. candolleana* (GUIMARÃES et al, 2009) e *E. caryophyllata* (DANIEL et al, 2009), onde ambos utilizaram óleo essencial e foram capazes de diminuir as contorções abdominais dos animais.

A administração do EsEO diminuiu o número de contorções abdominais induzidos por ácido acético. Embora o mecanismo do EsEO no presente estudo não esteja claro, alguns estudos envolvendo Trans-Caryophyllene demonstraram que ele apresenta um alto poder antinociceptivo, pois o mesmo pode atuar na COX-2 e expressão de TNF-α e PGE_2 (FERNANDES et al., 2007; MEDEIROS et al., 2007). Outro mecanismo de ação do Trans-Caryophyllene é que o mesmo é agonista dos endocanabinoides tipo 2, e compostos direcionados a esse sistema são usados para tratar processos dolorosos e inflamatórios (PAULA-FREIRE et al., 2014).

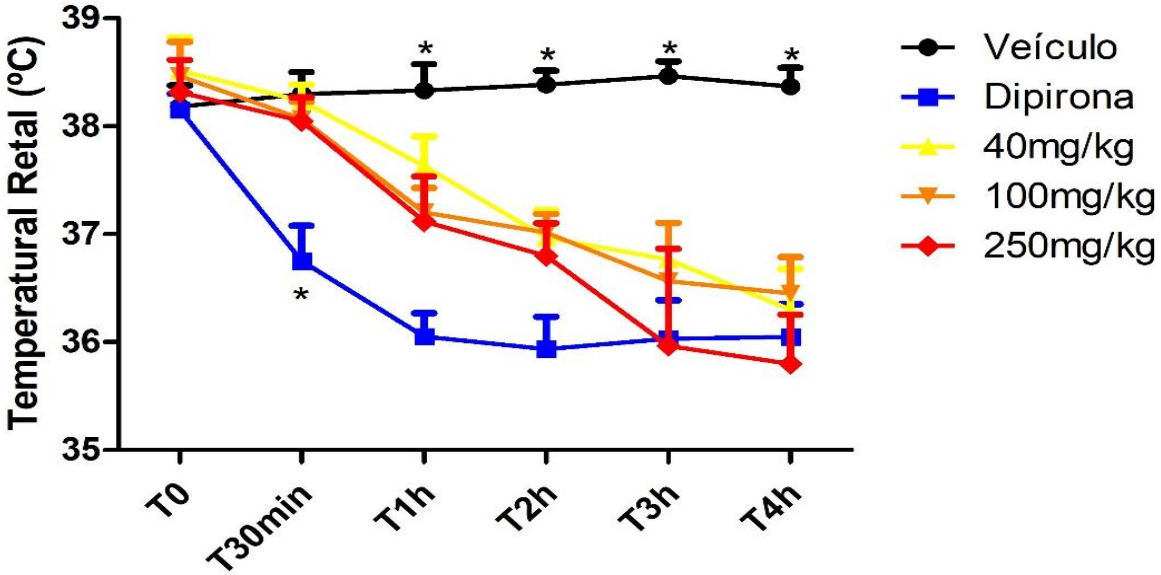
4.5 ATIVIDADE ANTIPIRÉTICA

A pirexia induzida por fungo se caracteriza como uma febre patogênica, ela é causada pela desregulação dos centros termorreguladores no hipotálamo, sendo dependente diretamente da produção de PGE_2. Sabe-se que a liberação de IL-1β estimula a síntese de prostaglandinas, especialmente a PGE_2, sendo expressa principalmente em respostas a agentes inflamatórios, infecciosos ou endotoxinas (SALVEMINI et al., 1996).

Apesar das concentrações de óleo essencial testadas não terem apresentado redução da febre nos primeiros 30 minutos ($p>0,05$) como a

Dipirona (p<0,001), todas as doses testadas apresentaram redução da temperatura a partir da primeira hora (p<0,001). A Figura 6 mostra que a temperatura dos animais tratados com óleo essencial ficaram abaixo de valores febris a partir de 60 minutos de sua administração, independente da concentração.

Figura 5: Potencial Antipirético do EsEO em camundongos induzidos por injeção subcutânea de *Saccharomyces cerevisae*.



*p<0,001 comparado ao grupo Veículo, one-way ANOVA seguido de Teste de Tuckey.

Os antipiréticos diminuem a temperatura pois inibem a síntese de prostaglandinas no hipotálamo. No estudo realizado por Paula-Freire et al. (2014) foi comprovado que o Trans-caryophyllene é eficaz na redução dos níveis de IL-1β, diminuindo a produção PGE_2. Sugere-se então que o EsEO apresenta efeito antipirético por possuir capacidade de influência na biossínte de prostaglandinas no hipotálamo (LOPEZ-CASTEJON; BROUGH, 2011).

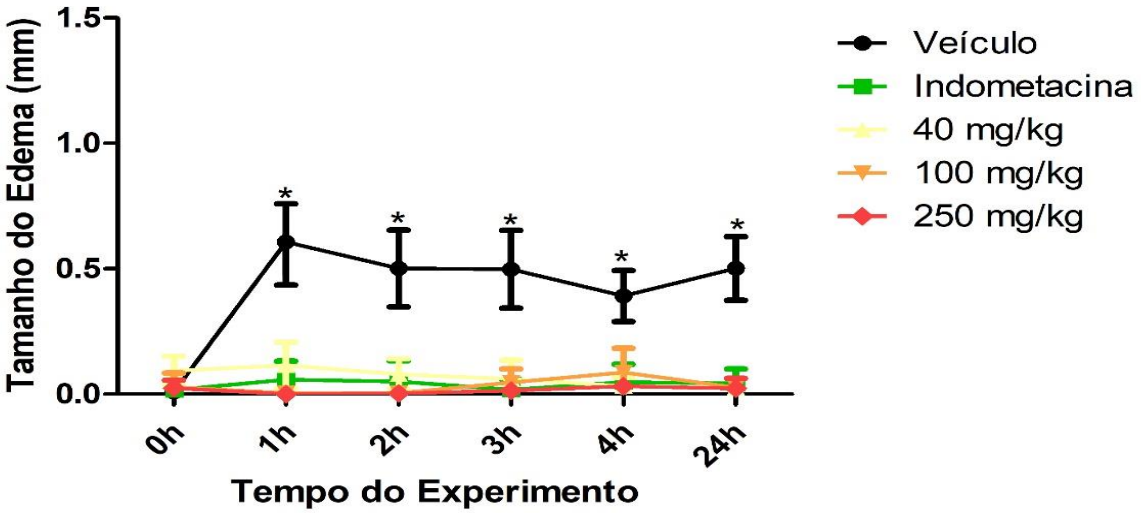
4.6 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

Apresentando uma resposta bifásica, o modelo experimental de edema de pata induzido por carragenina permite detectar agentes anti-inflamatórios oralmente ativos que atuam contra mediadores da inflamação aguda. A primeira fase é mediada através da libertação de histamina, serotonina, citocinas e cininas, ao passo que, a segunda fase é devido à libertação de prostaglandina e substâncias de reacção lenta (SALVEMINI et al., 1996; ROCHA et al., 2006).

A Figura 7 mostra a variação entre os edemas nas patas ao longo de 24h. A partir da primeira hora, seguindo até 24 horas após administração, houve redução

do edema em todas as doses de óleo essencial administradas (p<0,001). Não houve diferença estatística entre as doses, nem em relação ao controle positivo do teste.

Figura 7: Resposta das concentrações do Óleo essencial de *Eugenia stipitata* sobre o edema de pata induzido por Carragenina.



p<0,001 comparado ao grupo Veículo, two-way ANOVA seguido por Teste de Bonferroni.

Os resultados do presente estudo indicam que o EsEO é eficaz contra distúrbios inflamatórios agudos. Podemos sugerir que os efeitos anti-edematogênicos observados pode ser atribuído ao Trans-Caryophyllene, já que em estudos realizados por Fernandes et al. (2007) ele foi capaz de reduzir a geração de PGE_2, mesmo mecanismo utilizado por diferentes anti-inflamatórios usados clinicamente (JEON et al., 2000; CHIVERS et al., 2004). A expressão de COX-2 também foi inibida sobre a ação do Trans-Caryophyllene, é de conhecimento que drogas que modulam a expressão e/ou ativação de COX-2 representam uma promessa e abordagem prática para o manejo da inflamação (MINGHETTI, 2004).

4.7 TOXICIDADE

O EsEO é desprovido de sinais de toxicidade quando administrados em camundongos. No estudo de Toxicidade aguda ficou indicado que a dose letal média (DL50) é de 3.807,88 mg/kg, valor superior à dose eficaz, indica que a dose necessária para produzir os efeitos terapêuticos é aceitavelmente inferior à dose tóxica.

No teste de hemólise as concentrações testadas em eritrócitos de camundongos *in vitro* as taxas de hemólise variaram entre 1,3 – 1,27 mg/ml,

demonstrando que o EsEO apresenta baixa toxicidade, não possuindo atividade hemolítica e não sendo capaz de causar danos às membranas.

Brito (1994) e Vasconcelos et al. (2005) informaram a importância de estudos desse tipo, pois os mesmos são relevantes para o desenvolvimento de pesquisas científicas com materiais obtidos de plantas, pois servem para determinar o potencial tóxico da planta e determinar a continuidade do estudo.

5 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados demostrados nesse estudo, é possível observar que existe diferença entre a composição química do óleo essencial de folhas de *E. stipitata* extraído em ambientes diferentes. O EsEO apresenta capacidade antioxidante total e sequestrante de radicais de DPPH, como também é capaz de inibir o crescimento de diferentes bactérias patogênicas. Também é evidente nesse estudo que o EsEO apresenta capacidade de reduzir a nocicepção para estímulos nociceptivos diretos, reduzindo também a temperatura de animais em estado de febre e sendo bom anti-inflamatória ao diminuir o edema de pata induzido por carragenina. Além disso o EsEO apresentou baixa toxicidade, mostrando que o seu uso é seguro.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ABOUTABL, E. A. et al. Composition and Bioactivity of Essential Oils from Leaves and Fruits of Myrtus communis and *Eugenia supraxillaris* (Myrtaceae) Grown in Egypt. **Journal Of Essential Oil Bearing Plants**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.192-200, jan. 2011. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1080/0972060x.2011.10643921.

ADAMS, R. P. (2009). Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy.

ALBUQUERQUE, U. P. Introdução à etnobotânica. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2005.

ALBUQUERQUE, U. P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e pespectivas. **Rev. bras. farmacognosia**, v. 16, n. supl, p. 678-689, 2006.

ALMEIDA, C. F. C. B. R. de et al. Life strategy and chemical composition as predictors of the selection of medicinal plants from the caatinga (Northeast Brazil). **Journal Of Arid Environments**, [s.l.], v. 62, n. 1, p.127-142, jul. 2005. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaridenv.2004.09.020.

ALMEIDA, C. et al. Medicinal plants popularly used in the Xingó region – a semi-arid location in Northeastern Brazil. **Journal Of Ethnobiology And Ethnomedicine**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.2-15, 2006. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1186/1746-4269-2-15.

AMORIM, I. L. DE; SAMPAIO, E. V. S. B.; ARAÚJO, E. D. L. Flora e estrutura da vegetação arbustivo-arbórea de uma área de Caatinga do Seridó, RN, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, Belo Horizonte, v. 19, n. 3, p. 615–623, 2005.

ANDRADE, A. P. de.; COSTA, R. G. da.; SANTOS, E. M.; SILVA, D. S. da. Produção animal no semiárido: o desafio de disponibilizar forragem, em quantidade e com

qualidade, na estação seca. **Tecnol. e Ciên. Agropec**., João Pessoa, v. 4, n. 4, p. 01-14, dez. 2010.

ALVES, J. J. A.; ARAÚJO, M. A. de; NASCIMENTO, S. S. do. Degradação da Caatinga: uma investigação ecogeográfica. Revista Caatinga, Mossoró, v. 22, n. 3, p. 126-135, jul-set. 2009.

ARANTES, A.A.; MONTEIRO, R. A família Myrtaceae na Estação Ecológica do Panga, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Lundiana-UFMG. v. 3, n. 2, p. 111-127, 2002.

AURICCHIO, M.; BACCHI, E.M. Folhas de *Eugenia uniflora* L. (pitanga): propriedades farmacobotânicas, químicas e farmacológicas. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 62, n. 1, p. 55 - 61, 2003.

BADKE, M. R.; BUDÓ, M. L. D.; SILVA, F. M.; RESSEL, L. B. Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. Escola Anna Nery (impr.), jan-mar; 15 (1):132-139, 2011.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils – A review. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.446-475, fev. 2008. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106.

BARROSO, G. M. Sistemática de Angiosperma do Brasil. UFV, Imprensa Universitária. Viçosa, MG. v. 2, p. 114-126, 1991.

BASTING, R. T. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and gastroprotective effects of a hydroalcoholic extract from the leaves of *Eugenia punicifolia* (Kunth) DC. in rodents. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 157, p.257-267, nov. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.041.

BIANCHI, M. E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. Journal Of Leukocyte Biology, [s.l.], v. 81, n. 1, p.1-5, 10 out. 2006. Wiley. http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0306164.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lwt - Food Science And Technology**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.25-30, jan. 1995. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0023-6438(95)80008-5.

BRANDÃO, M. G. l. et al. Brazilian medicinal plants described by 19th century European naturalists and in the Official Pharmacopoeia. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 120, n. 2, p.141-148, nov. 2008. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2008.08.004.

BRANDÃO, M. G. l. et al. Useful Brazilian plants listed in the field books of the French naturalist Auguste de Saint-Hilaire (1779–1853). **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 143, n. 2, p.488-500, set. 2012. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.052.

BRITO, A. R. M. S. Toxicidade aguda (dose simples e doses repetidas), subcrônica e crônica. In: BRITO, A.R.M.S.Manual de ensaios toxicológicos in vivo. Campinas: Ed. UNICAMP; Rio de Janeiro: Ed. Três, p.15-50. 1994.

CALVI, G. P. et al. Analyses of several seed viability markers in individual recalcitrant seeds of *Eugenia stipitata* McVaugh with totipotent germination. **Plant Biology**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.6-13, 9 maio 2016. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/plb.12466.

CAVAILLON, J. M.. Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines. **Toxicon**, [s.l.], v. 149, p.45-53, jul. 2018. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.10.016.

CERAVOLO, I. P. et al. Aspidosperma pyrifolium, a medicinal plant from the Brazilian caatinga, displays a high antiplasmodial activity and low cytotoxicity. **Malaria Journal**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-11, 26 nov. 2018. Springer Nature America, Inc. http://dx.doi.org/10.1186/s12936-018-2568-y.

CHIVERS, J. E. et al. Differential effects of RU486 reveal distinct mechanisms for glucocorticoid repression of prostaglandin E2 release. **European Journal Of**

Biochemistry, [s.l.], v. 271, n. 20, p.4042-4052, 22 set. 2004. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04342.x.

CHOUHAN, S.; SHARMA, K.; GULERIA, S.. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils—Present Status and Future Perspectives. **Medicines**, [s.l.], v. 4, n. 3, p.58-78, 8 ago. 2017. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/medicines4030058.

CLSI. CLINICAL AND LABORATORY STANDARD INSTITUTE. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard—ninth edition. M07-A9, v. 32, n. 2., 2012.

COSTA, G. et al. Intracellular Signaling Pathways Modulated by Phenolic Compounds: Application for New Anti-Inflammatory Drugs Discovery. **Curr. Med. Chem**., v.19, p. 2876-2900. 2012.

CUNHA, F. A. B. da et al. Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 84, p.614-621, dez. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.089.

DANIEL, A. N. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities A of eugenol essential oil in experimental animal models. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.212-217, mar. 2009. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000200006.

DEBENEDICTIS, C. et al. Immune functions of the skin. **Clin.Dermatol**., v. 19, n. 5, p. 573-585, 2001.

DEVEQUI-NUNES, D. et al. Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 12, p.1-11, 4 dez. 2018. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0207676.

DEVIENNE, K. F.; RADDI, G.; POZETTI, G. L.. Das plantas medicinais aos fitofármacos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 6, n. 3, p. 11-14, 2004. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/67754>.

DOURADO, R. S. Isolamento de compostos secundários em extratos de caules e folhas de *Hypericum cordatum* (Vell. Conc.) N. Robson (Clusiaceae). Instituto de Botânica da Secretaria do Meio Ambiente do Estado de São Paulo. 2006.

DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 112, p.4-29, out. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021.

FAQUETI, L. G. et al. Macrocarpal-like Compounds from Eugenia umbelliflora Fruits and Their Antibacterial Activity. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 63, n. 37, p.8151-8155, 14 set. 2015. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03562.

FENNER, R. et al. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.i.], v. 42, n. 3, p.369-394, jul. 2006.

FERNANDES, E. S. et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (−)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of Cordia verbenacea. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 569, n. 3, p.228-236, ago. 2007. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.059.

FERNÁNDEZ-TRUJILLO, J. P. et al. Arazá (Eugenia stipitata McVaugh). **Postharvest Biology And Technology Of Tropical And Subtropical Fruits**, [s.l.], p.98-117, 2011. Elsevier. http://dx.doi.org/10.1533/9780857092762.98.

FIRMO, W. C. A. et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. Cad. Pesq., v. 18, n. especial, 2011.

Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>. Acesso em: 03/Jan/2019.

FRANCO, M. R. B.; SHIBAMOTO, T. Volatile Composition of Some Brazilian Fruits: Umbu-caja (*Spondias citherea*), Camu-camu (*Myrciaria dubia*), Araça-boi (*Eugenia stipitata*), and Cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*). **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 48, n. 4, p.1263-1265, abr. 2000. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/jf9900074.

FROZZA, C. O. S. et al. Antitumor activity of Brazilian red propolis fractions against Hep-2 cancer cell line. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 91, p.951-963, jul. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.027.

GARZÓN, G. Astrid et al. Determination of Carotenoids, Total Phenolic Content, and Antioxidant Activity of Arazá (*Eugenia stipitata* McVaugh), an Amazonian Fruit. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 60, n. 18, p.4709-4717, 30 abr. 2012. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/jf205347f.

GONÇALVES, J. C. R. et al. Essential oil composition and antinociceptive activity of *Thymus capitatus*. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 55, n. 1, p.782-786, jan. 2017. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2017.1279672.

GOVAERTS, R. et al. **World checklist of Myrtaceae**. Royal Botanic Gardens, 2008.

GONZALEZ, M. S. et al. Effects of essential oil from leaves of Eugenia sulcata on the development of agricultural pest insects. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.413-418, jul. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2014.05.003.

GU, J. et al. Constituents of Eugenia sandwicensis with potential cancer chemopreventive activity. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 58, n. 1, p.121-127, set. 2001. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422(01)00180-7.

GUIMARÃES, A. G. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the essential oil of Eugenia candolleana DC., Myrtaceae, on mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 19, n. 4, p.883-887, dez. 2009. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000600016.

HELFAND W.H. AND COWEN D.L. Pharmacy – an illustrated history, Harry N. Abrams, New York, 1990.

HEINRICH, M.; BREMNER, P. Ethnobotany and Ethnopharmacy - Their Role for Anti-Cancer Drug Development. **Current Drug Targets**, [s.l.], v. 7, n. 3, p.239-245, 1 mar. 2006. Bentham Science Publishers Ltd.. http://dx.doi.org/10.2174/138945006776054988.

HEINRICH, M. Et al. Estudos de campo etnofarmacológicos: uma avaliação crítica de sua base conceitual e métodos . J. Ethnopharmacol., v.124, p. 1-17, 2009.

HOET, S. et al. Antitrypanosomal Compounds from the Leaf Essential Oil ofStrychnos spinosa. **Planta Medica**, [s.l.], v. 72, n. 05, p.480-482, fev. 2006. Georg Thieme Verlag KG. http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-916255.

HSOUNA, A. B. et al. Essential Oil from Artemisia phaeolepis: Chemical Composition and Antimicrobial Activities. **Journal Of Oleo Science**, [s.l.], v. 62, n. 12, p.973-980, 2013. Japan Oil Chemists' Society. http://dx.doi.org/10.5650/jos.62.973.

IBGE; MMA. Mapa de Biomas do Brasil. 2004a. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/21052004biomashtml.shtm> Acesso em: 20 nov. 2018.

IBGE; MMA. **Território.** 2004b. Disponível em: <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/territorio.html>. Acesso em: 20 nov. 2018.

JEON, Y. J. et al. Dexamethasone inhibits IL-1β gene expression in LPS-stimulated RAW 264.7 cells by blocking NF-κB/Rel and AP-1 activation. **Immunopharmacology**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.173-183, jul. 2000. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00199-5.

JIMENEZ, P. C. et al. Biological activity in extracts of ascidians (Tunicata, Ascidiacea) from the northeastern Brazilian coast. **Journal Of Experimental Marine**

Biology And Ecology, [s.l.], v. 287, n. 1, p.93-101, fev. 2003. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0022-0981(02)00499-9.

JOLY, A. B. Botânica: introdução à taxonomia vegetal. 13 ed. São Paulo : Nacional, 2002. 777p.

JUVIK, O. et al. Non-Polar Natural Products from Bromelia laciniosa, Neoglaziovia variegata and *Encholirium spectabile* (Bromeliaceae). **Molecules**, [s.l.], v. 22, n. 9, p.1-13, 6 set. 2017. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/molecules22091478.

KULINSKY, V.I. Biochemical aspects of inflammation. **Biochemistry**, v. 72, p. 595-607, 2007.

KUMAR, B. et al. Extracellular green synthesis of silver nanoparticles using Amazonian fruit Araza (Eugenia stipitata McVaugh). **Transactions Of Nonferrous Metals Society Of China**, [s.l.], v. 26, n. 9, p.2363-2371, set. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s1003-6326(16)64359-5.

LANDRUM, L.R., KAWASAKI, M.L. The genera of Myrtaceae in Brazil ñ an illustrated synoptic treatment and identification keys. Brittonia. v.49, n. 4, p.508-536, 1997.
LAWRENCE, T.; GILROY, D. W. Chronic inflammation: a failure of resolution? **Int. J. Exp**. Pat., v. 88, n. 2, p. 85-94, 2007.

LAZARINI, J. G. et al. Anti-inflammatory activity and polyphenolic profile of the hydroalcoholic seed extract of *Eugenia leitonii*, an unexplored Brazilian native fruit. **Journal Of Functional Foods**, [s.l.], v. 26, p.249-257, out. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2016.08.001.

LEAL, I. R. et al. Mudando o curso da conservação da biodiversidade na Caatinga do Nordeste do Brasil. **Megadiversidade**, [s.i.], v. 1, n. 1, p.139-146, jul. 2005.

LEITÃO, S. G.; OLIVEIRA, D. R. de. The modern pharmacognosy and the ethnopharmacological approach on natural products research. **Revista Brasileira de**

Farmacognosia, [s.l.], v. 24, n. 2, p.97-98, mar. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2014.05.001.

LEITÃO, F.; LEITÃO, S.G.; FONSECA-KRUEL, V.S; SILVA, I.M; MARTINS, K. Medicinal plants traded in the open-air markets in the State of Rio de Janeiro, Brazil: an overview on their botanical diversity and toxicological potential. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 24, p. 225- 247, 2014a.

LIMBERGER, R.P.; SOBRAL, M.; HENRIQUES, A.T.; MENUT, C.; BESSIÈRE, J.M. Óleos voláteis de espécies de Myrcia Nativas do Rio Grande do Sul. **Química Nova**, v. 27, n. 6, p. 916-919, 2004.

LOPEZ-CASTEJON, G.; BROUGH, D. Understanding the mechanism of IL-1β secretion. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, [s.l.], v. 22, n. 4, p.189-195, ago. 2011. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.10.001.

LORENZI, H. Frutas no Brasil nativas e exóticas: de consumo in natura. São Paulo - SP: Instituto Platarum de Estudos da Flora. 2015

LORKE, D. A new approach to practical acute toxicity testing. **Archives Of Toxicology**, [s.l.], v. 54, n. 4, p.275-287, dez. 1983. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1007/bf01234480.

LOURENÇO, A. L. R. R.; BARBOSA, M. R. V.; Myrtaceae em restingas no limite norte de distribuição da Mata Atlântica, Brasil. **Rodriguésia**. v. 63, n. 2, p. 373-393, 2012.

MAGINA, M. D. A. et al. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils of *Eugenia* species. **Journal Of Natural Medicines**, [s.l.], v. 63, n. 3, p.345-350, 24 mar. 2009. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1007/s11418-009-0329-5.

MARCHIORI, J. N. C; SOBRAL, M. Dentrologia das Angiospermas: Myrtales. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS. 1997.

MARENGO, J. A.; Vulnerabilidade, impactos e adaptação à mudança do clima no semi-árido do Brasil. **Parcerias Estratégicas**, Brasília, v. 13, n. 27, p.149-176, dez. 2008.

MARQUES, F. et al. In Vitro and In Vivo Anti-inflammatory Effects of *Struthanthus vulgaris*. **Planta Medica**, [s.l.], v. 83, n. 09, p.770-777, 30 jan. 2017. Georg Thieme Verlag KG. http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-101916.

MARTINS, C. C.; ALVES, L. F. A.; MAMPRIM, A. P.. Effect of plant extracts and a disinfectant on biological parameters and pathogenicity of the fungus *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. (Ascomycota: Cordycipitaceae). **Brazilian Journal Of Biology**, [s.l.], v. 76, n. 2, p.420-427, 3 maio 2016. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.17914.

MAZINE, F. F. et al. A preliminary phylogenetic analysis of Eugenia (Myrtaceae: Myrteae), with a focus on Neotropical species. **Kew Bulletin**, [s.l.], v. 69, n. 2, p.1-14, 23 mar. 2014. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1007/s12225-014-9497-x.

MEDEIROS, J. R. et al. Composition of the Bioactive Essential Oils from the Leaves ofEugenia stipitataMcVaugh ssp.sororiafrom the Azores. **Journal Of Essential Oil Research**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.293-295, jul. 2003. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1080/10412905.2003.9712145.

MEDEIROS, R. et al. Effect of two active compounds obtained from the essential oil ofCordia verbenaceaon the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 151, n. 5, p.618-627, jul. 2007. Wiley. http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707270.

MELO, J. I. M.; ANDRADE, W. M. Boraginaceae s.l. A. Juss. em uma área de Caatinga da ESEC Raso da Catarina, BA, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, Belo Horizonte, v. 21, n. 2, p. 369-378, 2007.

MINGHETTI, L.. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory and Degenerative Brain Diseases. **Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology**, [s.l.], v. 63, n.

9, p.901-910, set. 2004. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/jnen/63.9.901.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Constituição (2006). **Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (pnpic) no Sistema Único de Saúde**. Diário Oficial, 03 maio 2006a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Constituição (2006). **Aprova A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e Dá Outras Providências.** Brasil, 22 jun. 2006b.

Ministério do Meio Ambiente - MMA. **Caatinga.** 2012. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/biomas/caatinga>. Acesso em: 20 nov. 2018.

MONTEIRO, J. M. et al. Use patterns and knowledge of medicinal species among two rural communities in Brazil's semi-arid northeastern region. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 105, n. 1-2, p.173-186, abr. 2006. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2005.10.016.

MORAIS, L. M. F.; CONCEIÇÃO, G. M.; NASCIMENTO, J. M. Família Myrtaceae: Análise Morfológica e Distribuição Geográfica de uma Coleção Botânica. Agrarian Academy, Centro Científico Conhecer, v. 1, n.01, p.317, 2014;

MOURA, N. F. de et al. Quinoline Alkaloids, Coumarins and Volatile Constituents of Helietta longifoliata. **Planta Medica**, [s.l.], v. 68, n. 7, p.631-634, jul. 2002. Georg Thieme Verlag KG. http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-32898.

NERI-NUMA, I. A. et al. Evaluation of the antioxidant, antiproliferative and antimutagenic potential of araçá-boi fruit (Eugenia stipitata Mc Vaugh — Myrtaceae) of the Brazilian Amazon Forest. **Food Research International**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.70-76, jan. 2013. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2012.09.032.

NIETO, G.. Biological Activities of Three Essential Oils of the Lamiaceae Family. **Medicines**, [s.l.], v. 4, n. 3, p.63-76, 23 ago. 2017. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/medicines4030063.

OGUNWANDE, I et al. Studies on the essential oils composition, antibacterial and cytotoxicity of L. **International Journal Of Aromatherapy**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.147-152, 2005. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijat.2005.07.004.

OLIVEIRA, R.M. et al. Anti-inflammatory effects of essential oils from *Mangifera indica*. **Genetics And Molecular Research**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-11, 2017. Genetics and Molecular Research. http://dx.doi.org/10.4238/gmr16019227.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Quality control methods for medicinal plants methods. p. 41 - 3, 1998.

OROIAN, M.; ESCRICHE, I. Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. **Food Research International**, [s.l.], v. 74, p.10-36, ago. 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2015.04.018.

PATEL, RR. et al. Stroma: Fertile soil for inflammation. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., v. 28, p. 565-576. 2014.
PAULA-FREIRE, L. I. G. et al. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.356-362, fev. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.08.006.

PEREIRA, N. L. F. et al. Antibacterial activity and antibiotic modulating potential of the essential oil obtained from Eugenia jambolana in association with led lights. **Journal Of Photochemistry And Photobiology B**: Biology, [s.l.], v. 174, p.144-149, set. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.07.027.

PICOLI, A. A. et al. Avaliação de biorreguladores no metabolismo secundário de beterrabas inteiras e minimamente processadas. **Bragantia**, [s.l.], v. 69, n. 4, p.983-988, dez. 2010. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0006-87052010000400025.

PIKOULIS, E. A. et al. Trauma management in ancient Greece: value of surgical principles through the years. **World journal of surgery**, v. 28, n. 4, p. 425-430, 2004.

PISOSCHI, A. M.; POP, A.. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 97, p.55-74, jun. 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040.

PRIETO, P.; PINEDA, M.; AGUILAR, M.. Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific Application to the Determination of Vitamin E. **Analytical Biochemistry**, [s.l.], v. 269, n. 2, p.337-341, maio 1999. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1006/abio.1999.4019.

POLITEO, O.; JUKIC, M.; MILOS, M.. Comparison of chemical composition and antioxidant activity of glycosidically bound and free volatiles from clove (Eugenia caryophyllatathunb.). **Journal Of Food Biochemistry**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.129-141, fev. 2010. Wiley-Blackwell. http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-4514.2009.00269.x.

POPOFF, M. R.. Clostridium difficile and Clostridium sordellii toxins, proinflammatory versus anti-inflammatory response. Toxicon, [s.l.], v. 149, p.54-64, jul. 2018. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.11.003.

PRADO, D. E. (2003) As caatingas da América do Sul. In: LEAL, I. R., TABARELLI, M., SILVA, J. M. C. (Eds) Ecologia e conservação da caatinga. Ed. Universitária da UFPE. Cap. 1. 3-73 p.

QUEIROZ, A. C. et al. The antinociceptive and anti-inflammatory activities of Piptadenia stipulacea Benth. (Fabaceae). Journal of Ethnopharmacology, v. 128, p.377-383, 2010

RAMALHO, M. F. de J. L. A fragilidade ambiental do Nordeste brasileiro: o clima semiárido e as imprevisões das grandes estiagens. Sociedade e Território, Natal, v. 25, n. 2, p.104-115, jul/dez. 2013.

RANG, H.P. et al. Rang & Dale Farmacologia. 7ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RAUH, L. K. et al. Effectiveness of *Vernonia scorpioides* ethanolic extract Against skin inflammatory processes. J. Ethnopharmacol.., v. 138, n.2, p.390-397, 2011.

RE, R. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology And Medicine**, [s.l.], v. 26, n. 9-10, p.1231-1237, maio 1999. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3.

RIBEIRO, R. et al. Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 387, n. 1, p.111-118, nov. 2000. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00790-6.

RIBEIRO, R. V. et al. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 205, p.69-102, jun. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.04.023.

RICARDO, L. M. et al. Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812–1881). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.388-400, maio 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2017.01.002.

RICARDO, L. M. et al. Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and Copaifera spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 219, p.319-336, jun. 2018. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.042.

ROCHA, A. C. C. et al. Relevance of tumour necrosis factor-αfor the inflammatory and nociceptive responses evoked by carrageenan in the mouse paw. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 148, n. 5, p.688-695, jul. 2006. Wiley. http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706775.

ROCHA E SILVA, M. A brief survey of the history of inflammation. Agent Actions, v. 8 p. 45- 49, 1978.

RODAL, M. J. N., E. V. S B. SAMPAIO, AND M. A. FIGUEIREDO. 1992. Manual sobre métodos floristicos e fitossociológicos. Sociedade Botânica do Brasil, Brasilia, Brasil.

ROLIM, T. L. et al. Toxicity and antitumor potential of *Mesosphaerum sidifolium* (Lamiaceae) oil and fenchone, its major component. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-11, 3 jul. 2017. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1186/s12906-017-1779-z.

SAEED, M.N. et al. Anti-inflammatory activity of methyl palmitate and ethyl palmitate in different experimental rat models. Toxicol. Appl. Pharmacol., v. 264, p.84–93, 2012.

SALES, D. S. et al. Eugenia punicifolia(Kunth) DC. as an Adjuvant Treatment for Type-2 Diabetes Mellitus: A non-Controlled, Pilot Study. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 28, n. 12, p.1816-1821, 6 ago. 2014. Wiley-Blackwell. http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5206.

SALES, I. R. P. de et al. *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae), a medicinal plant, presents antimotility and antidiarrheal activity in vivo. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-11, 25 jul. 2015. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1186/s12906-015-0578-7.

SALVEMINI, D. et al. Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. Br. J. Pharmacol. 118, 829–838. 1996.

SANTOS, C. C. S. et al. Anti-inflammatory, antinociceptive and antioxidant properties of *Schinopsis brasiliensis* bark. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 213, p.176-182, mar. 2018a. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.11.012.

SANTOS, J. F. S. et al. Chemical composition, antifungal activity and potential anti-virulence evaluation of the *Eugenia uniflora* essential oil against Candida spp. **Food**

Chemistry, [s.l.], v. 261, p.233-239, set. 2018b. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.04.015.

SANTOS, M. O. et al. Medicinal Plants: versatility and concordance of use in the Caatinga area, Northeastern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], p.2766-2779, 19 jul. 2018c. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201820170594.

SARAIVA, M. E. et al. Plant species as a therapeutic resource in areas of the savanna in the state of Pernambuco, Northeast Brazil. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 171, p.141-153, ago. 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.034.

SILVA, A. G. et al. Chemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oil from Leaves ofEugenia brejoensisMazine (Myrtaceae). **Journal Of Essential Oil Bearing Plants**, [s.l.], v. 18, n. 6, p.1441-1447, 2 nov. 2015. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1080/0972060x.2014.1000390.

SILVA, A. O. et al. O. Evaluation of anti-inflammatory and mechanism of action of extract of *Macrosiphonial ongiflora* (Desf.) Müll.Arg. J. Ethnopharmacol., v. 154, p. 319–329, 2014.

SILVA, F. C. et al. Antidiarrheal activity of extracts from *Maytenus gonoclada* and inhibition of Dengue virus by lupeol. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], v. 89, n. 3, p.1555-1564, set. 2017a. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720160046.

SILVA, J. da et al. Chemical Composition of Four Essential Oils of Eugenia from the Brazilian Amazon and Their Cytotoxic and Antioxidant Activity. **Medicines**, [s.l.], v. 4, n. 3, p.51-61, 8 jul. 2017. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/medicines4030051.

SILVA, M. T. N. et al. Atividade antibacteriana de óleos essenciais de plantas frente a linhagens de Staphylococcus aureus e Escherichia coli isoladas de casos clínicos

humanos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.257-262, 2009. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s1516-05722009000300005.

SILVA, R. P. D. et al. Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.1-11, 30 mar. 2017b. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0172585.

SIMÕES, C. M. O. et al. Farmacognosia da planta ao medicamento. Editora UFSC: UFRGS, 6. ed., Porto Alegre- Brasil, 2007.

SINDHI, V. et al. Potential applications of antioxidants – A review. **Journal Of Pharmacy Research**, [s.l.], v. 7, n. 9, p.828-835, set. 2013. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jopr.2013.10.001.

SOLDATI, G. T. et al. Does Environmental Instability Favor the Production and Horizontal Transmission of Knowledge regarding Medicinal Plants? A Study in Southeast Brazil. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 5, p.1-16, 20 maio 2015. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126389.

SOUSA, D. de et al. A Systematic Review of the Anxiolytic-Like Effects of Essential Oils in Animal Models. **Molecules**, [s.l.], v. 20, n. 10, p.18620-18660, 14 out. 2015. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/molecules201018620.

SOUSA, R. M. F. et al. Chemical composition, cytotoxic, and antibacterial activity of the essential oil from Eugenia calycina Cambess. leaves against oral bacteria. **Industrial Crops And Products**, [s.l.], v. 65, p.71-78, mar. 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.11.050.

SOUZA, A. de et al. Traditional Uses, Phytochemistry, and Antimicrobial Activities of *Eugenia* Species – A Review. **Planta Medica**, [s.l.], v. 84, n. 17, p.1232-1248, 17 jul. 2018. Georg Thieme Verlag KG. http://dx.doi.org/10.1055/a-0656-7262.

SOUZA, L. I. O. de et al. The chemical composition and trypanocidal activity of volatile oils from Brazilian Caatinga plants. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 96, p.1055-1064, dez. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.121.

STEFANELLO, M. É. A.; PASCOAL, Aislan C. R. F.; SALVADOR, Marcos J.. Essential Oils from Neotropical Myrtaceae: Chemical Diversity and Biological Properties. **Chemistry & Biodiversity**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.73-94, jan. 2011. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.201000098.

VASCONCELLOS, M. C. et al. Bioatividade da biflorina, uma o-naftoquinona típica isolada de Capraria biflora L. **Zeitschrift für Naturforschung C** , v. 60, n. 5-6, p. 394-398, 2005.

VASCONCELOS, M. S. et al. Anti-inflammatory and wound healing potential of cashew apple juice (*Anacardium occidentale* L.) in mice. **Experimental Biology And Medicine**, [s.l.], v. 240, n. 12, p.1648-1655, 27 mar. 2015. SAGE Publications. http://dx.doi.org/10.1177/1535370215576299.

VICTÓRIO, C. P. et al. Leaf essential oils and volatiles, histochemistry and micromorphology of Neomitranthes obscura (DC.) N. Silveira (Myrtaceae) growing in sandy coastal plains of Rio de Janeiro. **Biochemical Systematics And Ecology**, [s.l.], v. 78, p.66-76, jun. 2018. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.bse.2018.03.010.

VILA VERDE, G. M.; PAULA, J. R.; CANEIRO, D. M.. Levantamento etnobotânico das plantas medicinais do cerrado utilizadas pela população de Mossâmedes (GO). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.i.], v. 13, n. 1, p.64-66, jan. 2003.

VILLARROEL, D. et al. New botanical discoveries in Eugenia (Myrtaceae) from Bolivia and Brazil. **Phytotaxa**, [s.l.], v. 253, n. 4, p.266-274, 30 mar. 2016. Magnolia Press. http://dx.doi.org/10.11646/phytotaxa.253.4.2.

WILSON, P. G. et al. Relationships within Myrtaceae sensu lato based on a matK phylogeny. **Plant Systematics and Evolution**, v. 251, n. 1, p. 3-19, 2005.

WINTER, C. A.; RISLEY, E. A.; NUSS, G. W. Carrageenan-induced oedema in hind paw of rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, v. 111, p. 544-547, 1962.

WURTZEL, E. T.; KUTCHAN, T. M. Plant metabolism, the diverse chemistry set of the future. **Science**, [s.l.], v. 353, n. 6305, p.1232-1236, 15 set. 2016. American Association for the Advancement of Science (AAAS). http://dx.doi.org/10.1126/science.aad2062.

XIMENES, R. M. et al. Antinociceptive and wound healing activities of *Croton adamantinus* Müll. Arg. essential oil. **Journal Of Natural Medicines**, [s.l.], v. 67, n. 4, p.758-764, 22 jan. 2013. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1007/s11418-012-0740-1.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V.. Fármacos e fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, [s.i.], v. 24, n. 1, p.147-152, jan. 2001.