



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

EDSON RENAN BARROS DE SANTANA

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA,
POTENCIAL ANTIOXIDANTE E AVALIAÇÃO DA
CITOTOXICIDADE DE COMPOSTOS DE *Eugenia brejoensis*
(Myrtaceae)**

Recife - PE

2020

EDSON RENAN BARROS DE SANTANA

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA, POTENCIAL
ANTIOXIDANTE E AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE COMPOSTOS DE
Eugenia brejoensis (Myrtaceae)**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Biotecnologia

Orientador: Prof^a. Dr^a. Márcia Vanusa da Silva

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Cláudia Sampaio de Andrade Lima

Recife - PE

2020

Catálogo na fonte:

Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Santana, Edson Renan Barros de Santana

Composição química, atividade antimicrobiana, potencial antioxidante e avaliação da citotoxicidade de compostos de *Eugenia brejoensis* (Myrtaceae) / Edson Renan Barros de Santana. - 2020.

101 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Vanusa da Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Cláudia Sampaio de Andrade Lima.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Recife, 2020.

Inclui referências.

1. Plantas medicinais. 2. Agentes anti-infecciosos. 3. Toxicologia. I. Silva, Márcia Vanusa da (orientadora). II. Lima, Cláudia Sampaio de Andrade (coorientadora). II. Título.

EDSON RENAN BARROS DE SANTANA

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA,
POTENCIAL ANTIOXIDANTE E AVALIAÇÃO DA
CITOTOXICIDADE DE COMPOSTOS DE *Eugenia brejoensis*
(Myrtaceae)**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Márcia Vanusa da Silva (Orientadora)

Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Maria Tereza dos Santos Correia (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Paulo Euzébio Cabral Filho (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Daniel Rodrigo Cavalcante de Araújo (Examinador Externo)

Núcleo de Biodiversidade – Instituto Nacional do Semiárido (INSA)

Dra. Maria Betânia Melo de Oliveira (Examinadora Externa)

Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

A CAPES pela bolsa concedida durante o período de desenvolvimento desta tese, especialmente no período que antecede o ano de 2019, época em que a ciência era mais valorizada em nosso país.

Às minhas orientadoras, Professora Dra. Márcia Vanusa e Professora Dra. Cláudia Sampaio de Andrade Lima; aos profissionais do PPGCB por todos esses anos de suporte; a todos do Laboratório de Biofísica Química (LBQ), em especial minhas IC's Eduarda e Giuliane; aos parceiros de experimentos e colaboradores deste trabalho; a todos os meus amigos e familiares que de alguma forma contribuíram para que eu pudesse chegar até aqui, especialmente meu pai José Edson de Santana, minha mãe Jaqueline Barros de Santana Silva e minha irmã Erica Raniere; a minha namorada, Priscila Leite, por todo amor, apoio e incentivo, sem os quais eu certamente não teria conseguido concluir este trabalho. A Deus, pelo dom da vida e por não permitir que eu desistisse.

Meus sinceros agradecimentos.

“Aquele que se ajoelha diante do fato consumado não é capaz de enfrentar o futuro”

Leon Trotsky

RESUMO

Eugenia brejoensis, uma planta encontrada em regiões da caatinga chamadas de brejos de altitude, é conhecida como cutia e utilizada popularmente como medicinal. O presente trabalho objetivou extrair, caracterizar, avaliar a atividade antimicrobiana, a citotoxicidade e o potencial antioxidante dos extratos de folhas de *E. brejoensis*. Para isso foi realizada a extração etanólica do material coletado e o extrato obtido foi fracionado por polaridade, resultando em frações de ciclohexano, tolueno, acetato de etila e metanol. O teor de fenóis dos extratos e frações foi determinado utilizando o reagente Folin-Ciocalteu e como padrão o ácido gálico. A determinação de flavonoides foi realizada utilizando a quercetina como padrão. O conteúdo fenólico foi verificado por técnicas de cromatografia em coluna de alta eficiência (CLAE) e cromatografia em camada delgada de alta eficiência (CCDAE). A atividade antioxidante foi determinada a partir dos métodos de sequestro do radical DPPH e ABTS. A ação antimicrobiana foi avaliada por meio do teste de difusão em disco de papel. Foram utilizadas as bactérias Gram positivas *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* e *Enterococcus faecalis*, a Gram negativa *Escherichia coli* e a levedura *Candida albicans*. A atividade citotóxica dos extratos foi realizada utilizando o método de MTT em linhagens de células HeLa em meio DMEN. Os resultados dos testes quantitativos demonstraram que as frações acetato de etila e metanol detêm a maior parte dos compostos fenólicos, confirmado nos resultados da CCDAE. Na atividade antioxidante as frações acetato e metanol destacaram-se como as de maior percentual de ação oxidativa, ambos com aproximadamente 90% de inibição no teste com o DPPH e inibição de 84% para a fração acetato e 98% para a fração metanol no teste do radical ABTS. Na verificação do fator de proteção solar (FPS) a fração metanol apresentou uma taxa de proteção semelhante à do padrão quercetina, sendo um resultado de grande destaque. A atividade antimicrobiana dos extratos destacou o potencial da fração ciclohexano que conseguiu inibir o crescimento das bactérias *S. aureus*, *M. luteus* e *E. coli*. Em relação à citotoxicidade, frente à linhagem de HeLa as frações ciclohexano e acetato de etila conferiram uma taxa de mortalidade elevada. Diante das células eritrocitárias de carneiro, não houve dano por fragilidade osmótica, a não ser frente ao extrato bruto, porém apenas na concentração mais alta (1000 µg/mL). A partir de todos os resultados obtidos, conclui-se que os extratos das folhas de *E. brejoensis* apresentam grande quantidade de compostos fenólicos, que garantem a esses extratos uma atividade antioxidante relevante, com destaque para o fator de proteção solar, aumentando assim o interesse farmacológico nessa espécie, principalmente em relação à produção de cosméticos voltados para a proteção contra a ação dos raios solares. Além disso, os extratos também apresentaram atividade antimicrobiana, com destaque para a ação frente à *E. coli*, uma bactéria Gram-negativa. Em relação à citotoxicidade, os extratos foram ativos contra células tumorais e não agrediram células saudáveis de carneiro, sendo um aspecto positivo para vislumbrar a produção de fármacos antitumorais utilizando essa espécie.

Palavras-chave: Compostos fenólicos. Atividade antioxidante. Cromatografia. Citotoxicidade.

ABSTRACT

Eugenia brejoensis, a plant found in regions of the caatinga called brejos de altitude, is known as cutia and popularly used as medicinal. The present study aimed to extract, characterize, evaluate the antimicrobial activity, cytotoxicity and antioxidant potential of *E. brejoensis* leaf extracts. For this purpose, the ethanol extraction of the collected material was performed and the extract obtained was fractionated by polarity, resulting in fractions of cyclohexane, toluene, ethyl acetate and methanol. The phenol content of extracts and fractions was determined using the Folin-Ciocalteu reagent and gallic acid as standard. The determination of flavonoids was performed using quercetin as a standard. The phenolic content was verified by high performance column chromatography (HPLC) and thin layer high performance chromatography (CCDAE). Antioxidant activity was determined using DPPH and ABTS radical scavenging methods. The antimicrobial action was assessed using the paper disk diffusion test. Gram positive bacteria *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* and *Enterococcus faecalis*, Gram negative *Escherichia coli* and the yeast *Candida albicans* were used. The cytotoxic activity of the extracts was performed using the MTT method on HeLa cell lines in DMEN medium. The results of the quantitative tests showed that the ethyl acetate and methanol fractions contain most of the phenolic compounds, confirmed in the results of the CCDAE. In the antioxidant activity, the acetate and methanol fractions stood out as those with the highest percentage of oxidative action, both with approximately 90% inhibition in the test with DPPH and 84% inhibition for the acetate fraction and 98% for the methanol fraction in the test. of the radical ABTS. In the verification of the sun protection factor (SPF), the methanol fraction showed a protection rate similar to that of the Quercetin standard, being a result of great prominence. The antimicrobial activity of the extracts highlighted the potential of the cyclohexane fraction that was able to inhibit the growth of *S. aureus*, *M. luteus* and *E. coli* bacteria. Regarding cytotoxicity, compared to the HeLA strain, the cyclohexane and ethyl acetate fractions conferred a high mortality rate. Before the erythrocyte cells of the sheep, there was no damage due to osmotic fragility, except when compared to the crude extract, but only at the highest concentration (1000 µg / mL). From all the results obtained, it is concluded that the extracts of the leaves of *E. brejoensis* have a large amount of phenolic compounds, which guarantee these extracts a relevant antioxidant activity, with emphasis on the sun protection factor, thus increasing the interest pharmacological in this species, mainly in relation to the production of cosmetics aimed at protecting against the action of the sun's rays. In addition, the extracts also showed antimicrobial activity, with an emphasis on the action against *E. coli*, a Gram-negative bacterium. Regarding cytotoxicity, the extracts were active against tumor cells and did not harm healthy sheep cells, being a positive aspect to envision the production of antitumor drugs using this species.

Keywords: Phenolic compounds. Antioxidant activity. Chromatography. Cytotoxicity.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	OBJETIVOS	12
1.1.1	Objetivo Geral	12
1.1.2	Objetivos Específicos.....	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	O DOMÍNIO CAATINGA	13
2.2	PLANTAS MEDICINAIS	14
2.3	<i>Eugenia Brejoensis</i> MAZINE	15
2.4	METABÓLITOS SECUNDÁRIOS	17
2.5	SUBSTÂNCIAS ANTIOXIDANTES	20
2.5.1	Antioxidantes de origem natural	21
2.5.1.1	Compostos fenólicos	22
2.5.1.1.1	<i>Flavonoides</i>	23
3	MÉTODO	25
3.1	LOCAL DE ESTUDO.....	25
3.2	TIPO DE ESTUDO	25
4	RESULTADOS	26
4.1	ARTIGO 1 – <i>E. L.</i> (MYRTACEAE) DA MAIOR FLORESTA TROPICAL SAZONALMENTE SECA DA AMÉRICA DO SUL: UMA REVISÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA.....	26
4.2	ARTIGO 2 – COMPOSIÇÃO FENÓLICA, ATIVIDADES ANTIOXIDANTE, ANTIMICROBIANA E CITOTÓXICA E DAS FRAÇÕES DE FOLHAS DE <i>EUGENIA BREJOENSIS</i> MAZINE	74
5	CONCLUSÃO	94
	REFERÊNCIAS	95

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é detentor da maior diversidade genética em espécies de plantas no mundo, no entanto menos de 10% foram investigadas quanto as suas características biológicas e, menos de 5% foram submetidas a estudos fitoquímicos detalhados (AMARANTE, et al., 2011). O semiárido nordestino possui uma vegetação característica, com destaque para o domínio Caatinga, que compreende formações vegetais altamente ameaçadas e que ainda é fonte pouco conhecida de recursos naturais com os mais diversos potenciais (SILVA, 2017). Espécies medicinais da Caatinga e dos brejos de altitude são utilizadas na medicina popular e na formulação de produtos fitoterápicos, porém, os estudos químicos e biológicos na região ainda são escassos, diante da grande diversidade apresentada (SANTOS, et al., 2018).

Os compostos produzidos pelos vegetais são agrupados em dois Sistemas Metabólicos: os metabólitos primários, destinados ao crescimento e manutenção vegetal, tais como carboidratos, aminoácidos e lipídeos; e os metabólitos secundários que são compostos elaborados a partir de reações enzimáticas que transformam os metabólitos primários e são utilizados principalmente para proteção contra agressores externos ou para atrair polinizadores. Estes compostos apresentam uma vasta diversidade e são classificados como compostos fenólicos, terpenoides, óleos essenciais e alcaloides, entre outros.

A família Myrtaceae é constituída por 145 gêneros e aproximadamente 6000 espécies (The Plant List, 2020), distribuídos majoritariamente nas regiões tropical e subtropical do planeta, apresentando centros de diversidade em regiões da Austrália, sudeste da Ásia e América, com pouca ocorrência de espécies na África (WILSON, 2001). Para o maior gênero Myrtaceae do “novo mundo”, *Eugenia* L., estima-se uma quantia de cerca de 1009 espécies (GOVAERTS, 2008), distribuídas desde a região sul do México, a países como Cuba, Uruguai, Argentina e regiões das Antilhas, com um pequeno número de espécies (*ca.* 60) na África (MEWRE, 2004). Diversas espécies de *Eugenia* têm sido reportadas em usos na medicina popular. A espécie arbustiva *Eugenia uniflora* vem sendo investigada e apontada como efetiva no tratamento das desordens digestivas, e é comumente indicada como antifebril, antirreumática, anti-inflamatória, diurética e foi reportada a ação de seus componentes no controle dos níveis de glicose no sangue (OLIVEIRA, 2006). Além disto, algumas espécies são utilizadas na medicina popular devido suas ações anti-hipertensivas, antifebris, antirreumáticas, antidiarréicas, (*E. uniflora* and *E. dysenterica*) (OGUNWANDE, 2005; KANAZAWA, 2000; LIMA, 2011), e propriedades antidiabéticas (*E. jambolana*) (TIMBOLA, 2002), sendo todas essas atividades associadas a compostos voláteis em suas folhas e frutos (DE MORAIS, 1996;

OLIVEIRA, 2006). Registros indicam que espécies de *Eugenia* possuem um importante papel ecológico em florestas tropicais (CARDOSO, 2006; RAMOS, 2010). Elas dispersam suas sementes proporcionando frutos comestíveis e atraentes para diversos animais. Muitas espécies de *Eugenia* são conhecidas por seus frutos comestíveis, tais como *E. uniflora* (LEE, 1997) e *E. edulis* (HUSSEIN, 2003).

A *Eugenia brejoensis* Mazine é uma árvore arbustiva, popularmente é conhecida como “cutia” e é encontrada apenas na Reserva Particular do Patrimônio Natural Bitury (município de Brejo da Madre de Deus) e no Parque Nacional do Catimbau (municípios de Buíque, Tupanatinga e Ibimirim) (MAZINE & CASTRO 2008), em locais conhecidos como Florestas Montanas, também denominadas Brejos de Altitude, localizados na região semiárida (Caatinga). Tradicionalmente, as folhas, frutos e os ramos são usados no tratamento da diarreia, febre e reumatismo pela população local. Estudos recentes demonstraram que os extratos metanólicos das folhas, ramos e frutos da cutia possuem grande potencial antimicrobiano (TRENTIN *et al.* 2011; AZEVEDO *et al.*, 2012).

Mesmo havendo investigações iniciais sobre os compostos bioativos oriundos da *E. brejoensis*, o rol de informações ainda se encontra escasso e existe um número muito reduzido de publicações científicas a respeito de sua composição química e de possíveis efeitos e aplicações farmacológicas. Inclusive, o desenvolvimento de novas estratégias e de liberação de recursos terapêuticos pode ser melhor direcionado quando existem estudos que contribuem para ampliar o conhecimento de tratamentos alternativos associados a plantas medicinais.

Tendo em vista os aspectos supracitados, o presente trabalho propôs trazer contribuições científicas sobre as propriedades dos extratos e fração de folhas da *E. brejoensis*, ressaltando que o gênero *Eugenia* apresenta-se comprovadamente como fonte de metabólitos secundários utilizados na medicina popular e várias ações da espécie já foram relatadas na literatura científica. Também objetiva-se contribuir com o estudo químico e biológico desta espécie botânica, agregando informações inclusive para promover o uso seguro desta espécie pela população.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a composição química e as atividades antimicrobiana, citotóxica e antioxidante dos extratos das folhas de *E. brejoensis*.

1.1.2 Objetivos específicos

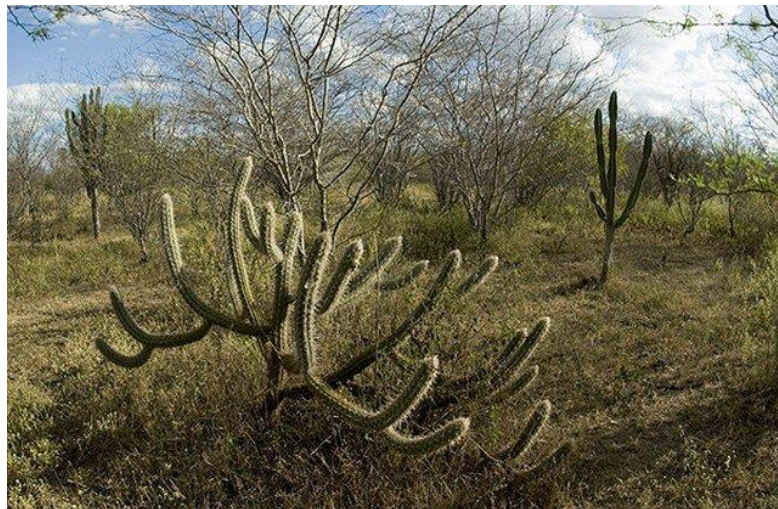
- Obter o extrato das folhas de *E. brejoensis* através de extração hidroalcóolica até o esgotamento;
- Efetuar fracionamento do extrato através de filtração utilizando sílica gel e gradiente de solventes orgânicos;
- Verificar a composição química dos extratos e das frações através de técnicas cromatográficas avançadas (CLAE e CCDAE);
- Avaliar a capacidade antioxidante “*in vitro*” dos extratos e frações a partir dos testes de redução dos radicais DPPH e ABTS, da quantificação de fenóis e flavonoides e do teste do Fator de Proteção Solar (FPS);
- Avaliar a atividade antimicrobiana “*in vitro*” dos extratos e frações das folhas de *E. brejoensis* por meio do teste de difusão em disco;
- Analisar a fragilidade osmótica causada pelos extratos e frações frente a células eritrocitárias de carneiro;
- Analisar a citotoxicidade “*in vitro*” dos extratos e frações das folhas de *E. brejoensis* frente a células da linhagem HeLa;

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O DOMÍNIO CAATINGA

Com uma área de aproximadamente 8.500.000 km², o Brasil é o país com a maior área de florestas tropicais do mundo. Dentro de suas proporções continentais, ostenta a maior diversidade do planeta, com aproximadamente 43.900 espécies vegetais (PEGAS e CASTLEY, 2016). A Caatinga localiza-se no nordeste do Brasil, cobrindo 70% do Nordeste com uma área de aproximadamente 844.453 km² (MMA, 2018). A média anual de precipitação é de cerca de 750 mm (ANDRADE, 2017). O termo “Caatinga” é originário do Tupi e significa “mata branca”, representando o aspecto da vegetação durante a estação seca, período no qual a maioria das árvores perde as folhas e o aspecto que predomina é o dos troncos esbranquiçados e brilhantes (FILIZOLA e SAMPAIO, 2015) (Fig. 1).

Figura 1. O aspecto da vegetação da Caatinga



FONTE: www.cartazdacidade.com.br

A Caatinga é o único domínio exclusivamente brasileiro, abrangendo os estados do Ceará, Rio Grande do Norte, Piauí, Pernambuco, Alagoas, Paraíba, Sergipe, Bahia e Minas Gerais, ocupando 11% de todo território nacional (ANDRADE et al., 2010). Sua vegetação é constituída majoritariamente por espécies herbáceas e lenhosas, geralmente de pequeno porte e dotada de espinhos. As famílias mais abundantes são Caesalpinaceae, Mimosaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae e Cactaceae e os gêneros *Senna*, *Mimosa* e *Pithecellobium* são os que apresentam o maior número de espécies (GOMES et al., 2006). A Caatinga tem o potencial

hídrico reduzido no solo como característica, apresentando um prolongado período de estação seca, entre sete e dez meses, possuindo flora nativa com caracteres anatômicos, morfológicos e funcionais especializados para garantir a sobrevivência destas plantas diante das condições adversas de clima e solo (DRUMOND et al., 2000). Como consequência da ação de sistemas para produção agrícola que predominam na região, a vegetação vigente do semiárido brasileiro se constitui como um mosaico, formado por pequenas áreas com tempos de regeneração diferenciados, incluindo poucas áreas de Caatinga madura preservada. Apesar da incrível biodiversidade, a vegetação original de Caatinga já teve cerca de 45% de sua área total alterada e fragmentada por atividades humanas, resultando em perda de paisagens com consequências graves para a manutenção da biodiversidade, que podem levar ao desaparecimento de espécies e organismos endêmicos (CASTELLETTI, 2005; LEAL et al., 2005). Levando em consideração a velocidade da devastação da Caatinga, unidades de conservação têm sido criadas. Atualmente, a Caatinga conta com 168 unidades de conservação que somam 6.423.956 hectares, aproximadamente 7,8% do domínio (TEIXEIRA, 2016).

2.2 PLANTAS MEDICINAIS

O uso das plantas como medicamento remete aos primórdios da história da humanidade. O conhecimento tradicional sobre o uso das plantas no tratamento de doenças é vasto e, em muitos casos, acaba sendo o único recurso disponível que a população rural de países em desenvolvimento possui ao seu alcance (PASA et al., 2005; AGRA et al., 2008). São consideradas plantas medicinais as espécies que possuem princípios ativos úteis à saúde, reconhecidos para cura, prevenção, diagnóstico ou tratamento sintomático de doenças, administradas sob qualquer forma, utilizando exclusivamente matéria-prima vegetal (FOGLIO et al., 2006). É estimado que cerca de 70 a 90% da população de países desenvolvidos como França, Itália e Alemanha, quanto de países em desenvolvimento como o Brasil, México e Índia utilizam plantas medicinais com base no conhecimento popular, sendo a medicina popular a principal fonte de prevenção, tratamento e manutenção da saúde de grande parte da população no planeta (WHO, 2011). A eficácia das plantas medicinais no tratamento de doenças e o conhecimento transmitido de geração em geração de forma empírica acerca de seu uso e preparo são fatores que contribuem para sua utilização constante por populações tradicionais. Algumas premissas norteiam o uso das plantas como medicamento, tal como o reconhecimento dos locais de aquisição, qual parte da planta será utilizada e principalmente o modo de preparo das espécies nativas, que resgatam técnicas terapêuticas comumente utilizadas no passado, sempre

com o cuidado de registrar o modo informal de aplicação desses conhecimentos, visando a valorização da medicina popular (GOMES, 2007).

Relatos acerca da composição florística e a estrutura de remanescentes de Caatinga ainda apresentando boas condições de conservação são ferramentas importantes no entendimento de aspectos da ecologia regional, servindo como base para a sua conservação ou exploração sustentável. Espécies encontradas na Caatinga como o Mulungu (*Erythrina mulungu*), Aroeira (*Myracrodruon urundeuva*), Pau-d'arco-roxo (*Tabebuia impetiginosa*), Angico (*Anadenanthera peregrina*), Umburana (*Amburana cearenses*), Catingueira (*Caesalpinia pyramidalis*), Mororó (*Bauhinia forficata*), Sucupira (*Bowdichia virgiloides*), Jatobá (*Hymenaea courbaril*) entre outras, são bastante utilizadas (ROQUE et al., 2010; PAULINO et al., 2011; GUEDES et al., 2012). O uso dessas espécies sem haver comprometimento com a preservação do ecossistema torna-se um fator preocupante, pois estas já podem ser consideradas ameaçadas como consequência do uso de técnicas destrutivas para a obtenção do produto, como por exemplo a retirada da casca do caule, afetando os sistemas condutores da planta (SOUZA GOMES, 2008).

Várias atividades biológicas resultantes das propriedades de plantas da Caatinga têm sido comprovadas em estudos recentes, reportadas mediante avaliação científica dos conhecimentos transmitidos popularmente, tais como atividade antioxidante (ARANDA-SOUZA, et al., 2012), anti-inflamatória (ROQUE, 2010), antiparasitária (FRASSON, 2012), antimicrobiana (TRENTIN et al., 2011; SILVA et al., 2012), antitumoral (MELO et al., 2011), dentre outras.

2.3 *Eugenia brejoensis* MAZINE

A família Myrtaceae é constituída atualmente por 132 gêneros e 5.800 espécies e corresponde a 1,32% do total das Angiospermas conhecidas, um número altamente representativo, quando considerado um total de 400 famílias, e apresenta-se distribuída na maioria das formações vegetais brasileiras. O gênero *Eugenia* L. é o maior da família Myrtaceae, estimando-se um quantitativo de 1.009 espécies, distribuídas desde o Sul do México, Cuba, Brasil, Antilhas até o Uruguai e Argentina, com espécies representantes no continente africano (GOAVAERTS et al., 2008; STEFANELLO, PASCOAL e SALVADOR, 2011). De acordo com dados da literatura, espécies do gênero *Eugenia* possuem um importante papel ecológico em florestas tropicais, pois elas dispersam suas sementes por proporcionar frutos comestíveis, que são atrativos para muitos tipos de animais (CARDOSO e SAJO 2006; RAMOS et al., 2010). Muitas espécies de *Eugenia* são

apreciadas por seus frutos comestíveis, tais como a jacuntinga, *E. edulis* (HUSSEIN et al., 2003) a pitanga, *E. uniflora* (LEE et al., 1997). A *E. brejoensis* Mazine é uma conhecida popularmente como “cutia” (Figura 2).

Figura 2. *Eugenia brejoensis* Mazine



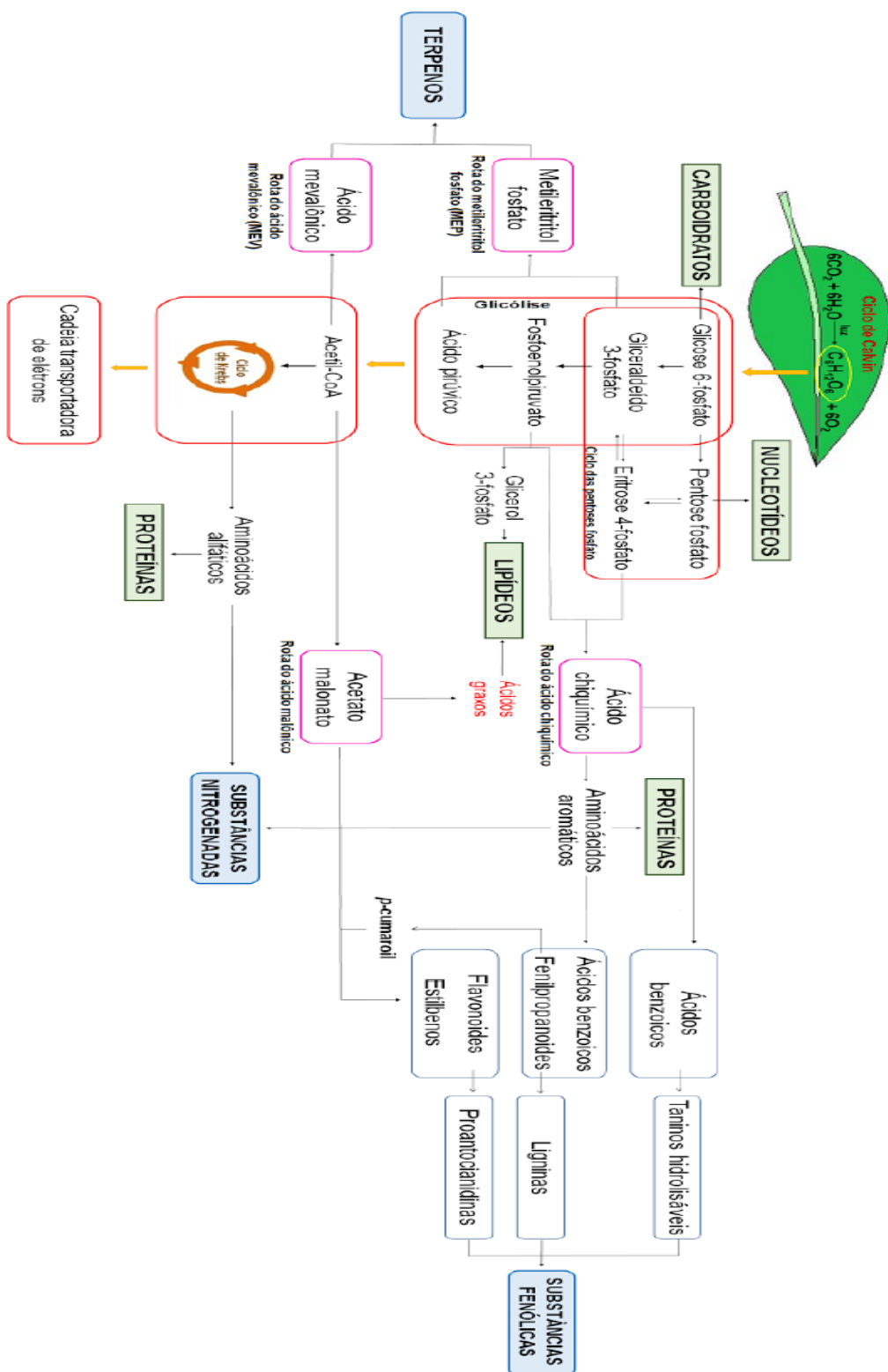
FONTE: images.google.com

Eugenia brejoensis é uma espécie encontrada na Reserva Particular do Patrimônio Natural Bitury (município de Brejo da Madre de Deus) e no Parque Nacional do Catimbau (municípios de Buíque, Tupanatinga e Ibimirim) (MAZINE e CASTRO 2008), em locais conhecidos como Florestas Montanas, que também podem ser denominadas como Brejos de Altitude, estando localizados na região semiárida (Caatinga). Em relação ao seu uso tradicional no tratamento de distúrbios, relata-se que folhas, frutos e os ramos são usados pela população local contra diarreia, febre e reumatismo. Estudos recentes demonstraram que os extratos metanólicos das folhas, ramos e frutos da cutia possuem grande potencial antimicrobiano (TRENTIN et al. 2011; AZEVEDO et al., 2012). Outros estudos apontam que o óleo essencial das folhas da *E. brejoensis* possui atividade larvívora e antimicrobiana (SILVA, 2015; MENDES, 2018).

2.4 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

O metabolismo é definido como o conjunto de reações químicas que ocorrem no interior das células. O metabolismo vegetal pode ser dividido basicamente em primário e secundário. O metabolismo primário caracteriza-se por processos comuns e pouco variáveis à grande parte dos vegetais, que promovem a síntese de carboidratos, proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. O metabolismo secundário produz substâncias vitais para as plantas, que geralmente atuam como atrativos ou repelentes de polinizadores, dissuasores de herbivoria, na proteção contra radiação UV e poluição, estresse hídrico, na sinalização intraespecífica, na alelopatia, dentre outras funções (REZENDE et al., 2016). Uma classificação básica para os metabólitos secundários inclui três grandes grupos: compostos fenólicos, terpenos e alcaloides. Os compostos fenólicos são derivados do ácido chiquímico e do ácido mevalônico. Os terpenos, por sua vez, são produzidos a partir do ácido mevalônico ou piruvato e 3-fosfoglicerato. Os alcaloides, compostos secundários nitrogenados, são produzidos a partir de aminoácidos aromáticos, os quais são derivados do ácido chiquímico e de aminoácidos alifáticos (BERNARDES, et al., 2010). Os flavonoides, as ligninas e os taninos são classificados como compostos fenólicos; Saponinas, carotenoides e a maioria dos hormônios vegetais por sua vez pertencem à classe dos terpenos; cafeína, cocaína e nicotina são exemplos de alcaloides (BELL et al., 1980). As vias de síntese do metabolismo secundário estão ligadas diretamente ao metabolismo primário (Fig. 3).

Figura 3. Esquema geral das vias de biossíntese do metabolismo vegetal secundário (retângulos rosas) e suas conexões com o metabolismo primário (retângulos vermelhos), em detalhe os metabólitos primários (verde) e os secundários (azul)



FONTE: MOREIRA (2015)

Estudos apontam que a produção de metabólitos secundários se intensifica quando a planta vive em áreas que apresentam condições adversas (MORO, 2010; OLIVEIRA, 2016), como é o caso do semiárido nordestino. Sendo assim, torna-se crucial a busca por princípios ativos com atividades biológicas que são produzidos nas plantas da Caatinga, realizando a identificação e caracterização desses compostos.

O isolamento de metabólitos secundários das plantas compreende basicamente três etapas, que consistem em coletar e realizar a classificação botânica, extrair e purificar os constituintes químicos e caracterizar e determinar as estruturas dos compostos purificados. Obedecendo a logística, primeiro são definidos a espécie da planta e o local de coleta, sendo o material botânico coletado e em seguida encaminhado a um herbário para identificação e registro da planta, onde constará os nomes científico e popular, família botânica, local e data da coleta, indicações terapêuticas, entre outras informações pertinentes (BEZERRA FILHO, 2014).

O material vegetal passa pelo processo de desidratação e trituração, para posteriormente haver a preparação dos extratos. A extração de compostos de diferentes tecidos das plantas (folhas, frutos, raízes, etc.) pode ser feita por método a frio (percolação) ou a quente (Soxhlet), dentre outros métodos. A preparação de extratos para uma única extração (a frio ou a quente) consta geralmente de apenas um solvente de característica polar (metanol ou etanol); para a obtenção de frações do extrato, utiliza-se solventes seguindo um gradiente de polaridade, sendo uns mais apolares (hexano ou éter de petróleo), outros de polaridade moderada (clorofórmio ou diclorometano) e os polares (metanol ou etanol) (BEZERRA FILHO, 2014). Os tipos distintos de solventes utilizados irão preferencialmente extrair alguns compostos específicos ou grupo de compostos, sempre sob influência da polaridade, como listado na tabela 1.

Tabela 1 – Tabela dos solventes e respectivos metabólitos secundários extraídos (FONTE: BEZERRA FILHO, 2014)

SOLVENTE(S)	PRINCIPAIS COMPOSTOS EXTRAÍDOS
Hexano	Cumarinas de Furano; Lipídeos, pigmentos e ceras
Clorofórmio, Éter etílico e Diclorometano	Terpenos, Alcaloides, Antraquinonas, Esteroides, Glicosídeos cardiotônicos
Acetato de etila, butano	Cumarinas, Flavonoides, Terpenos e Esteroides
Etanol e Metanol	Heterosídeos
Misturas hidroalcólicas e Água	Saponinas, Taninos, Flavonoides e Açúcares

Após esse processo, os extratos obtidos são utilizados em testes subsequentes, visando identificar as atividades e a composição desses extratos.

2.5 SUBSTÂNCIAS ANTIOXIDANTES

De acordo com a definição de Halliwell (2001), antioxidantes são substâncias que quando mesmo presentes em baixas concentrações em relação a substratos oxidáveis (carboidratos, lipídios, ácidos nucleicos ou proteínas) retardam ou previnem, de modo significativo, a oxidação dessas moléculas, atuando por meio da inibição de reações oxidativas em cadeia, através de diferentes mecanismos. Essas substâncias podem apresentar propriedades protetivas variadas, agindo em diversas etapas do processo oxidativo e funcionando através de diferentes mecanismos, sendo, portanto, classificadas em duas categorias principais: antioxidantes primários e secundários. São considerados antioxidantes primários os compostos capazes de inibir ou retardar a oxidação por meio da inativação de radicais livres por um mecanismo de doação de átomos de hidrogênio ou de elétrons, transformando os radicais em substâncias estáveis. Por sua vez, os denominados antioxidantes secundários apresentam uma maior variedade de modos de atuação: ligação de íons metálicos (alteração de valência); inativação de ERO, conversão de hidroperóxidos em espécies não-radicalares ou absorção de radiação UV (MAISUTHISAKUL et al., 2007).

No interior das células aeróbicas ocorrem diversas reações oxidativas, incluindo a própria respiração. Esses processos levam à formação de radicais livres, que causam danos ao organismo e são responsáveis pelo aparecimento de muitas doenças, como: inflamações, tumores malignos, mal de Alzheimer e doenças cardiovasculares, como também são capazes de acelerar o processo de envelhecimento (SIKORA et al., 2008). Por outro lado, estudos recentes constatarem que os radicais livres também contribuem para um funcionamento fisiológico e celular adequado, além de contribuírem na produção de energia e na regulação do metabolismo (RAHAL et al., 2014). Contudo, as células humanas necessitam de certa capacidade antioxidante para fornecer proteção contra os danos advindos da ação dos radicais livres e espécies reativas do oxigênio (ERO), que surgem como produto natural da vida aeróbica, porém igualmente prejudicial. Buscando uma proteção mais eficaz, os tecidos humanos utilizam um sistema antioxidante integrado, que é basicamente um arranjo de diversas substâncias lipossolúveis (vitamina E; carotenóides), hidrossolúveis (ácido ascórbico; glutatinoxina) e enzimáticos (glutatinona peroxidase; superóxido dismutase; catalase) (MCLEAN et al., 2005).

Sendo assim, as substâncias antioxidantes são cruciais para a manutenção da saúde humana, prevenindo os males causados pelos processos oxidativos.

2.5.1 Antioxidantes de origem natural

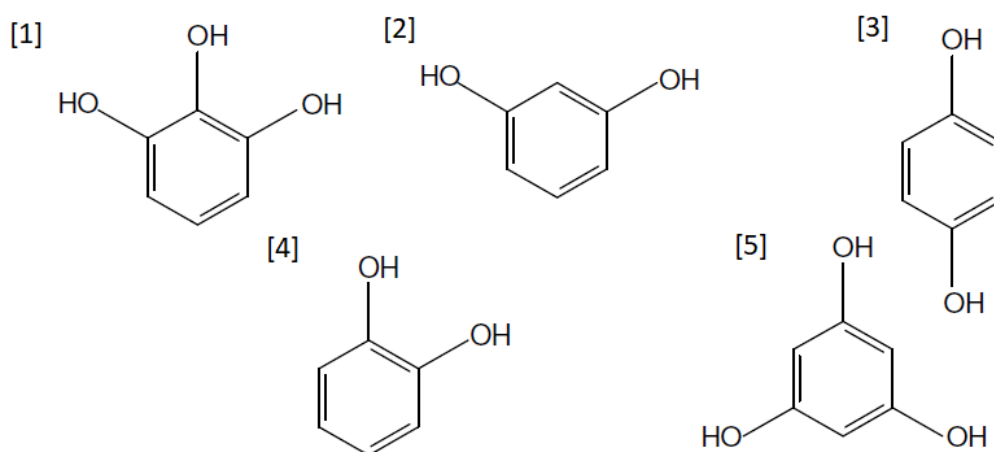
Ao final do século XX já era grande o interesse em buscar antioxidantes de origem natural destinados à preservação de produtos alimentícios ou para uso farmacêutico, normalmente com o intuito de substituir antioxidantes de origem sintética. Esse interesse justifica-se principalmente pelo fato de que os radicais livres estão geralmente relacionados ao desenvolvimento de várias desordens orgânicas, portanto o consumo de substâncias antioxidantes pode produzir uma ação protetora efetiva contra os processos oxidativos que naturalmente ocorrem no organismo (ZHENG e WANG, 2001; ARREDONDO *et al.*, 2004; WILLCOX *et al.*, 2004; SOOBRAATTEE *et al.*, 2005). As perspectivas em relação às propriedades antioxidantes de substâncias de origem natural relacionam-se ao cuidado da saúde humana, haja vista que estudos indicam que muitos dos compostos antioxidantes presentes na dieta convencional humana apresentam atividades anti-inflamatória, antiaterosclerótica, antitumoral, antimutagênica, anticarcinogênica, antibacteriana e antiviral, sendo associadas também à prevenção de câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, geralmente por meio do consumo de frutas frescas, infusões e vegetais ricos em antioxidantes naturais, o que sugere que um maior consumo desses compostos diminuiria o risco de mortalidade relacionado a essas enfermidades (COOK e SAMMAN, 1996; DE RIJK *et al.*, 1997; VELIOGLU *et al.*, 1998; CAI *et al.*, 2004; WILLCOX *et al.*, 2004; SOOBRAATTEE *et al.*, 2005; VALKO *et al.*, 2006). O potencial terapêutico das espécies vegetais pode ser em parte associado à capacidade que estas apresentam de neutralizar espécies reativas de oxigênio, sempre associadas às enfermidades para as quais a planta é indicada (DESMARCHELIER *et al.*, 2000). A constituição molecular das espécies vegetais pode apresentar uma ampla variedade de substâncias capazes de inativar os radicais livres, tais como compostos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonóides, quinonas, cumarinas, estilbenos, taninos, etc), vitaminas (E, C), compostos nitrogenados (alcalóides, aminas), terpenóides (carotenóides), entre outros metabólitos endógenos que exercem ação antioxidante (VELIOGLU *et al.*, 1998; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2001; DESMARCHELIER *et al.*, 2000; NG *et al.*, 2000; ZHENG e WANG, 2001; SOOBRAATTEE *et al.*, 2005; O'BRIEN *et al.*, 2006).

2.5.1.1 Compostos Fenólicos

Os compostos fenólicos são conhecidos por serem um grupo de substâncias que inclui uma grande diversidade de estruturas, com variados níveis de complexidade. Aos compostos fenólicos, com destaque aos flavonoides, é atribuída a atividade antioxidante dos componentes produzidos pelos vegetais. Tais componentes atuam como agentes redutores, sequestrando radicais livres, quelando metais ou desativando espécies reativas de oxigênio e/ou exibindo, simultaneamente, mais de uma dessas funções (BURQUE, 2015).

O termo fenólico está quimicamente associado ao fato de serem substâncias estruturadas por pelo menos um anel aromático no qual ao menos um hidrogênio encontra-se substituído por um grupamento hidroxila, incluindo funções derivadas, como éster, metiléter, glicosídeos, entre outros. Definir os compostos fenólicos apenas como metabólitos secundários de plantas não é algo totalmente satisfatório, tendo em vista que é necessário considerar a origem biossintética para a classificação dessas substâncias (FERREIRA, 2009). A cada classe de composto há variação estrutural, especialmente pela presença de diferentes substituintes no anel aromático comum. Muitas classes de polifenóis que são encontradas na natureza apresentam-se como derivados dos grupos pirogalol, resorcinol, hidroquinona, catecol ou floroglucinol (Fig. 4) (CARVALHO *et al.*, 2003; SOOBRAATTEE *et al.*, 2005).

Figura 4. Compostos fenólicos: Pirogalol (1), resorcinol (2), hidroquinona (3), catecol (4) ou floroglucinol (5)



FONTE: Google imagens

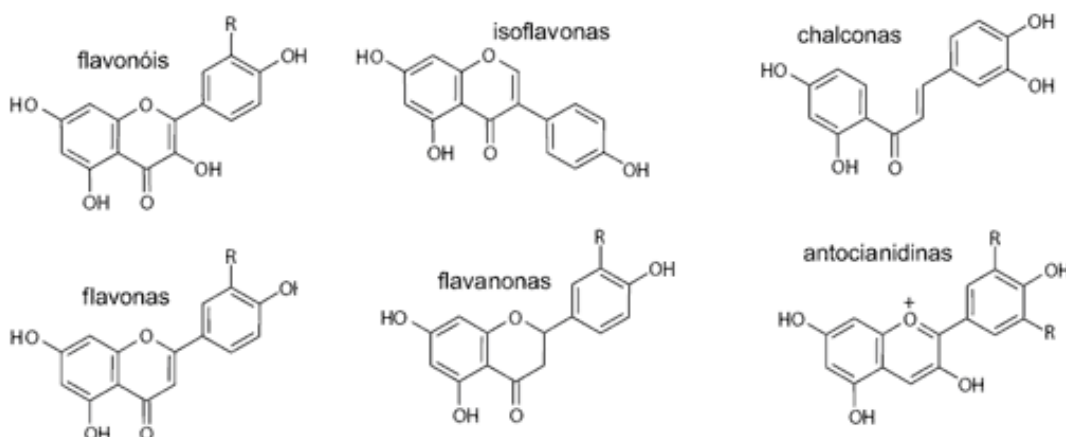
Dados da literatura relatam uma relação direta entre a atividade antioxidante e o conteúdo de substâncias fenólicas em plantas (PAREJO *et al.*, 2003; CAI *et al.*, 2004; MILIAUSKAS *et al.*, 2004; KATALINIC *et al.*, 2006). Os polifenóis apresentam estrutura

química ideal para produzir ação antioxidante devido as suas propriedades redox, haja vista que possuem anéis aromáticos com substituintes hidroxílicos, que irão atuar como doadores de H ou elétrons, desempenhando um importante papel na captação e neutralização de radicais livres, como por exemplo o oxigênio triplete e singlete e peróxidos (ZHENG e WANG, 2001).

2.5.1.1.1 Flavonoides

Os flavonoides são compostos dotados de um ou mais núcleos aromáticos conectados a substituintes hidroxilados e/ou seus derivados funcionais (ésteres, glicosídeos). São considerados um dos maiores grupos de metabólitos secundários das plantas, e encontrados amplamente em frutas, folhas, chás e vinhos. Constituem pigmentos naturais importantes e nas plantas tem como principal função proteger estes organismos contra agentes oxidantes (LOPES et al., 2010). Basicamente, todos os flavonoides são constituídos por três anéis, onde os seus carbonos geralmente sofrem hidroxilação, hidrogenação metilação e sulfonação, favorecendo assim a formação de mais de quatro mil compostos flavonoides, que são agrupados em classes (GEORGIEV et al., 2014). A família dos flavonoides inclui as antocianidinas, flavonóis, flavanóis, flavanonas e flavonas (Fig. 5).

Figura 5. Diferentes tipos de flavonoides.



Fonte: adamogama.blogspot.com

Entre os metabólitos secundários de vegetais estes compostos aparecem com relativa abundância (LAZARY 2010).

Em relação ao potencial antioxidante, os flavonoides constituem o grupo mais representativo desta classe, para os quais muitos trabalhos destacam a relação existente entre a sua estrutura química com ação antioxidante (AMIC *et al.*, 2003). Essas substâncias são

abundantes em frutas, vegetais e plantas medicinais e apresentam uma forte capacidade de neutralizar radicais livres, além de serem menos tóxicos do que antioxidantes sintéticos, como por exemplo butil-hidroxi-anisol (BHA) e butil-hidróxi-tolueno (BHT) (HOLLMAN e KATAN, 1997; PIETTA, 2000). Estudos têm demonstrado que a peroxidação lipídica pode ser inibida por flavonoides, que atuam como fortes moléculas sequestradoras de ânion superóxido (O_2^-) e radical hidroxila ($-OH$) e supressor do oxigênio singlete ($1O_2$), sendo esta atividade intimamente associada com sua estrutura química, especialmente o número de grupamentos hidroxila ligados ao esqueleto básico e também a sua configuração. De acordo com dados da literatura, estes compostos atuam como doadores de átomos de hidrogênio ao radical peroxila, inibindo, então, a auto-oxidação de ácidos graxos através da terminação da reação em cadeia (COOK e SAMMAN, 1996; SOOBRAATTEE *et al.*, 2005). Estes compostos podem ainda prevenir o dano oxidativo através de suas propriedades quelantes de íons metálicos que participam da produção de EROs via reação de Fenton, bem como mediante a inibição de enzimas tais como lipoxigenase, cicloxigenase, xantina oxidase, entre outras (COOK e SAMMAN, 1996).

3 MÉTODO

3.1 LOCAL DE ESTUDO

As folhas de *E. brejoensis* foram coletadas no Parque Nacional do Vale do Catimbau, que fica localizado no município de Buíque-PE (Coordenadas: 8° 30' 57" S 37° 20' 59"). Os ensaios *in vitro* foram realizados no Departamento de Biofísica e Radiobiologia (UFPE), no Laboratório de Biofísica Química (LBQ) e no Departamento de Bioquímica, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no Laboratório de Produtos Naturais. Os testes antimicrobianos foram realizados no Departamento de Antibióticos (UFPE).

3.2 TIPO DE ESTUDO

O tipo de pesquisa aplicada no presente trabalho baseou-se em preceitos de pesquisa laboratorial, com aplicação experimental e o objetivo de contribuir com a pesquisa básica ou fundamental (FONTELLES et al., 2009). Os materiais e o método dos experimentos realizados estão nas seções adiante, detalhados nos artigos escritos pelo autor.

4 RESULTADOS

4.1 *E. L. (MYRTACEAE) DA MAIOR FLORESTA TROPICAL SAZONALMENTE SECA DA AMÉRICA DO SUL: UMA REVISÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA*

Mariana Gomes Vidal Sampaio^{2*}, Bruno Souza dos Santos², Cláudia Sampaio de Andrade Lima³, Edson Renan Barros de Santana³, Joelma Pessoa Gonçalves², Clovis Macêdo Bezerra Filho², Daniela Bomfim de Barros^{2,4}, Graziela Claudia da Silva², Milena Patrícia Nóbrega de Paiva⁴, Lúcio Roberto Cançado Castellano⁴, Brenna Louise Cavalcanti Gondim⁴, Maria Tereza dos Santos Correia^{1,2}, Márcia Vanusa da Silva^{1,2}

¹Núcleo de Bioprospecção e Conservação da Caatinga, Instituto Nacional do Semiárido/Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Av. Francisco Lopes de Almeida, S/N – Serrotão, Campina Grande, Brazil. CEP: 58429-970

²Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 Cidade Universitária, Recife, Brazil. CEP: 50670-901

³Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife, Brazil. CEP: 50670-901

⁴Grupo de Estudos e Pesquisas em Imunologia Humana- GEPIH, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal da Paraíba. Cidade Universitária, João Pessoa, Brazil. CEP: 58059-900

* Autor para correspondência marianavidalsampaio@gmail.com

Introdução

O Brasil possui a maior riqueza florestal do mundo, com 238 famílias, 2979 gêneros e 35.931 táxons, dos quais 55,97% (20.109) são endêmicos. Entre os *domínios*, o quarto mais rico do país é a Caatinga, com 5299 espécies taxonômicas, agrupadas em 175 famílias e 1229 gêneros; e uma taxa de endemismo de 19,62% (1000 táxons e 28 gêneros) (FLORA DO BRASIL, 2018).

Quinta maior extensão territorial do mundo, o Brasil é conhecido por sua diversidade biológica e cultural. Entre os domínios brasileiros, um é exclusivo do país: a Caatinga. Localizada na região Nordeste, ocupa 11% do território nacional, apresentando clima semiárido

e precipitação, geralmente, inferior a 900mm/ano. Contudo, apesar dos períodos de seca, abriga uma grande diversidade de espécies de plantas (ALBUQUERQUE et al., 2012; GIL, 2002).

Essa diversidade permite que a vegetação nativa seja utilizada para diversos fins, como alimentação, pastagem, produção de madeira e artesanato, produção de óleos fixos, cera e madeira, extração de fibras e arborização cívica de ruas, praças e jardins, além de ser amplamente utilizada na medicina popular. Contudo, a combinação do uso da flora com a exploração extrativa e a expansão de áreas para agricultura e pastagem causa uma redução na diversidade das plantas, bem como eliminação de muitas espécies (GIULIETTI et al., 2004).

Segundo dados do Ministério do Meio Ambiente (MMA), até a última década, aproximadamente 46% da área do domínio Caatinga havia sido modificada (MMA, 2011). Recentemente, o Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE) iniciou um novo mapeamento da Caatinga e os resultados preliminares (correspondendo a 16% da área) revelam que 42% da área é preservada, 40% da vegetação do domínio é modificada, 8 % do solo está exposto e propenso à desertificação e 8% é usado para a agricultura (INPE, 2016). Essas observações indicam a necessidade de preservar e incentivar o cultivo de espécies nativas úteis.

A Myrtaceae é a maior família da ordem Myrtales, sendo dividida nas subfamílias Myrtoideae e Leptospermoideae. Apesar de ser amplamente distribuída ao redor do mundo, é encontrada, predominantemente, nas Américas e na Austrália (LIMBERGER et al., 2004).

A família Myrtaceae encontra-se distribuída em todos os domínios fitogeográficos brasileiros, contabilizando quase 1000 espécies subordinadas a 23 gêneros. Ela está entre as 10 famílias com maior riqueza de espécies que compõem a flora brasileira. Além disso, corresponde a sexta maior família em níveis de diversidade, tendo como um dos centros dessa diversidade a Floresta Atlântica. Na Caatinga são encontrados 12 gêneros e 98 espécies pertencentes à família. Entre os gêneros, podemos citar *Myrtus*, *Psidium*, *Pimenta*, *Sygyzium*, *Eucalyptus*, *Leptospermum* e *Melaleuca*. Destes, o gênero *Eugenia* se destaca com 35 espécies, representando 35,71% das Myrtaceae do domínio (FORZZA et al., 2010; FERNANDES, 2011; FLORA DO BRASIL 2020, 2018)

Este gênero é reconhecido como um dos mais importantes da família Myrtaceae, apresentando espécies com potencial para utilização comercial, nutritiva e farmacológica (SAUSEN et al., 2009)

Algumas espécies desse gênero tiveram as suas atividades biológicas comprovadas. Entre elas, podemos citar a *E. brejoensis*, que é uma planta promissora no tratamento da tripanossomíase (SOUZA et al., 2017); a *E. Brasiliensis*, que pode ter efeitos hipolipemiantes e uma alta capacidade antioxidante (LIMA et al., 2017); e a *E. jambolana*, que tem ação

antimicrobiana (PEREIRA et al., 2017), antioxidante, anti-inflamatória e antidiabética (DAMETTO et al., 2017).

Contudo, a despeito das atividades já conhecidas, sabe-se que muitas ações farmacológicas ainda não foram devidamente investigadas e comprovadas, o que possibilita uma vasta área a ser explorada. Além disso, pode-se observar facilidade de acesso a essas plantas, bem como o uso contínuo delas por parte das populações menos favorecidas, que ainda sofrem de doenças transmissíveis provocadas por microorganismos (QUEIROZ et al., 2015). Dessa forma, surgiu o interesse em realizar uma revisão de literatura, objetivando verificar o potencial fitoterápico das espécies *Eugenia*, pertencentes ao domínio Caatinga.

Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica realizada a partir dos seguintes descritores: *Eugenia* spp., Nordeste, Caatinga, Atividades biológicas e Plantas medicinais. As informações sobre *Eugenia* spp. foram coletadas através de estudos em bases de dados eletrônicas, incluindo Medline/Pubmed, Science Direct e Google Acadêmico. Foram considerados como critérios de inclusão pesquisas relacionadas com a bioatividade das espécies de *Eugenia*, encontradas na vegetação Caatinga Brasileira, conforme o banco de dados FLORA DO BRASIL.

Etnofarmacologia

A etnofarmacologia resgata o uso histórico de plantas medicinais por nativos, que adquiriram grande conhecimento através da tradição familiar. Entretanto, essa prática ainda é pouco valorizada, embora seja de grande importância para a bioprospecção (QUAVE et al., 2008).

As espécies do gênero *Eugenia* com potencial biológico mais descritas na literatura são: *E. dysenterica*, *E. puniceifolia*, *E. candolleana* e *E. brejoensis* (LIMA et al., 2011; GALENO et al., 2014; GUIMARÃES et al., 2009; AZEVEDO et al., 2012). A Tabela 1 apresenta as principais espécies de *Eugenia* da Caatinga e sua utilização popular como fitoterápicos.

Tabela 1: Espécies de *Eugenia* popularmente utilizadas para o tratamento de doenças, obtidas a partir de estudos de revisão.

Espécies	Extração e/ou partes da planta	Uso comprovado/atividade biológica	Referências
<i>E. condolleana</i>	Infusão das folhas	Dor e febre	Guimarães et al., 2009
<i>E. uniflora</i>	Infusão das folhas	Antiparasitário; febre, problemas gástricos, reumatismo, diarreia e inflamações	Ibikunle et al., 2011; Lorenzi; Matos, 2002; Auricchio; Bacchi 2003.
<i>E. involucrata</i> DC	Infusão das folhas	Ação antidiarreica e digestiva	Sausen et al., 2009
<i>E. brasiliensis</i>	Folhas, frutos e cascas	diurético, adstringente e reumatismo	Revilla, 2002
<i>E. dysenterica</i>	Infusão das folhas	Diarreia, Diabetes e icterícia	Lima et al., 2011; Costa et al., 2000; Silva et al., 2001
	Extratos de polpas das frutas	Laxantes	Lima et al., 2010
	Óleo essencial das folhas	Diarreia	Galheigo et al., 2015
	Folha e flor	Doenças cardíacas	Conceição et al., 2012
<i>E. brejoensis</i>	Extrato metanólico de folhas	Antibacteriano	Azevedo et al., 2012
	Decocção ou infusão de folhas	Diarréia e disenteria; dor e febre	Trentin et al., 2011; Silva et al., 2015a
<i>E. florida</i> DC.	Infusão das folhas	Diabetes	Bastos et al., 2019
<i>E. jambolana</i>	Extrato etanólico	Diabetes	Srivastava; Chandra, 2013.
<i>E. malaccensis</i> L	Decocção da casca em água	Disenteria	Roosita et al., 2008
<i>E. jambolana</i>	Infusão das folhas	Febre, constipação, protetor gastrointestinal	Pai et al., 2013
<i>E. luschnathiana</i>	Frutos maduros	Antioxidante	Reynertson et al., 2008

<i>E. punicifolia</i>	Decocção das folhas	Diabetes mellitus	Brunetti et al., 2006; Galeno et al., 2014; Grangeiro et al., 2006
<i>E. punicifolia</i> (Kunth) DC.	Extrato hidroalcoólico das folhas	Dor e inflamação	Basting et al., 2014; Brandão et al., 2012
<i>E. stipitata</i>	Frutos maduros	Doenças intestinais e da bexiga	Fernández-Trujillo et al., 2011.
<i>E. rigida</i>	Extrato hexânico das folhas	Leucemia	Zaki et al., 2013
<i>E. umbelliflora</i> O.Berg	Extrato metanólico das folhas	Inflamação e úlceras	Meyre-Silva et al., 2009

Constituintes fitoquímicos

Existem cerca de 300 compostos identificados a partir de óleos essenciais extraídos de espécies de *Eugenia*. Desses, os sesquiterpenos cíclicos são predominantes, seguidos pelos monoterpenos e pelos compostos alifáticos e aromáticos, que foram identificados em poucas espécies (SOUZA et al., 2018). A Tabela 2 apresenta as principais espécies de *Eugenia* da Caatinga e os seus respectivos constituintes fitoquímicos.

Tabela 2: Constituintes fitoquímicos dos extratos e óleos de espécies de *Eugenia* sp., obtidos a partir de estudos de revisão.

Chemical Class	Composto	Espécie	Parte(s) usada	Referência
Monoterpenos	Limoneno; α - Thujeno	<i>Eugenia</i> <i>dysenterica</i>	Folhas	Costa et al., 2000
	Linalol	<i>Eugenia</i> <i>punicifolia</i>	Folhas	Oliveira et al., 2005
Triterpenos	Ácido betulínico; Lupeol	<i>Eugenia</i> <i>flavescens</i>	Folhas	Cantanhede Filho et al., 2017
	Ácido betulínico	<i>Eugenia florida</i>	Folhas	Frighetto et al., 2005
Glicosídeos	Quercitrina	<i>Eugenia</i> <i>flavescens</i>	Folhas	Cantanhede Filho et al., 2017
Fenóis	Ácido gálico	<i>Eugenia</i> <i>punicifolia</i>	Folhas	Galeno et al., 2014
Polifenóis	Catequina	<i>Eugenia</i> <i>flavescens</i>	Folhas	Cantanhede et al., 2017
	Catequina	<i>Eugenia florida</i>	Folhas	Bastos et al., 2019
Flavonóides	Miricetina	<i>Eugenia</i> <i>flavescens</i>	Folhas	Cantanhede Filho et al., 2017

	Naringenina; Kaempferol; Quercetina; Rutina	<i>Eugenia florida</i>	Folhas	Bastos et al., 2019
	Procianidina B-2	<i>Eugenia florida</i>	Folhas	Bastos et al., 2019
Sesquiterpenos	β -Cariofileno; α - Humuleno	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Costa et al., 2000
	β -(E)-Cariofileno; δ -Cadineno; Biciclogermacreno	<i>Eugenia brejoensis</i>	Folhas	Mendes et al., 2018
	Trans- caryophyllene; Muurolol	<i>Eugenia brejoensis</i>	Folhas	Souza et al., 2017a
	γ -Elemeno; Biciclogermacreno; β -Cariofileno	<i>Eugenia piauiensis</i>	Folhas	Dias, 2013
	Biciclogermacreno; Germacreno D; β - Cariofileno; Aromadendranos; α -Cadinol	<i>Eugenia florida</i>	Folhas	Apel et al., 2004
	β -Cariofileno	<i>Eugenia punicifolia</i>	Folhas	Oliveira et al., 2005
	β -Cariofileno; Óxido cariofileno	<i>Eugenia stipitata</i>	Folhas	Medeiros et al., 2003
	Germacreno D; Biciclogermacreno	<i>Eugenia flavescens</i>	Folhas	Pereira et al., 2010
	δ -Emeleno; β - Elemeno; β - Cariofileno; Viridifloreno	<i>Eugenia candolleana</i>	Folhas	Neves et al., 2017

Óxido cariofileno; α -Cadinol; Globulol	<i>Eugenia brasiliensis</i>	Frutos	Moreno et al., 2007
Espatuleno; τ - cadinol	<i>Eugenia brasiliensis</i>	Folhas	Magina et al., 2009
β -Cariofileno; Biciclogermacreno	<i>Eugenia beaurepaireana</i>	Folhas	Magina et al., 2009
Viridifloreno; β - Pineno	<i>Eugenia umbeliflora</i>	Folhas	Magina et al., 2009

Efeitos farmacológicos

Os frutos de Mytaceae nativos do Brasil são uma fonte de polifenóis biologicamente ativos, que contribuem para a redução da produção de glicose no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis ligadas à obesidade. Como exemplo, podemos citar a planta *E. dysenteria* DC. (Cagaita), que apresenta uma variedade de polifenóis, os quais auxiliam na homeostase corporal, atenuam a dislipidemia, protegem contra a inflamação, o estresse oxidativo e o ganho de peso em excesso (DONADO-PESTANA, 2018a).

A *E. dysenterica* é uma planta rica em catequina, taninos, flavonoides, terpenos e saponinas, podendo ser utilizada na indústria, através da sua incorporação em preparações dermatológicas e cosméticas (SILVA et al., 2015b). Ferreira-Nunes et al., (2018) desenvolveram microemulsões contendo o extrato aquoso das folhas de *E. dysenterica* para aplicação tópica, cuja utilização é indicada em tratamentos dermatológicos que requerem ação antioxidante, devendo-se levar em conta a escolha da microemulsão adequada e o aspecto sensorial mais agradável. Ainda no campo de dermocosméticos, os extratos de *E. dysenterica* são citados como agentes promissores para formulações de clareamento de pele e antimelanogênese, sendo considerado um potente inibidor de tirosinase, superior a despigmentantes frequentemente utilizados em formulações cosméticas, com o ácido kojico (SOUZA et al., 2012).

Por ser rica em polifenóis, a *E. dysenterica* apresenta propriedades antioxidantes, antiobesidade e antidiabéticas, que continuam a ser investigadas pela indústria farmacêutica e alimentícia, com o objetivo de desenvolver produtos e medicamentos que atuem na terapêutica do diabetes e da obesidade (GRANATO et al., 2015)

Outra espécie, a *E. jambolana*, também tem várias atividades farmacológicas conhecidas, advindas da presença de diversos flavonoides e alcalóides nas diferentes partes da planta. Contudo, a atividade mais importante constatada é a antidiabética (SRIVASTAVA; CHANDRA, 2013).

Atividade citotóxica

A resposta final de um tratamento com extrato vegetal é o resultado de efeitos interativos, antagônicos e sinérgicos entre seus componentes biologicamente ativos. Vieira et al., (2012) testaram a citotoxicidade e a genotoxicidade do extrato etanólico das folhas de *E. dysenterica*. Embora a mesma represente um fitoterápico potencial para a produção de um medicamento antidiarréico, os resultados indicam que, em doses mais altas, essa planta pode causar toxicidade e mutações, que são importantes fatores na indução da carcinogênese, sendo o seu uso na medicina popular indicado com cautela.

Costa et al., (2016) testaram o extrato hidroetanólico obtido a partir das folhas de *E. aurata* (HEEA) em várias concentrações (0.1 a 1.000 µg/mL) frente a neutrófilos humanos. O HEEA não reduziu a viabilidade neutrofílica em nenhuma das concentrações testadas. Portanto, a atividade antiproliferativa do HEEA foi avaliada frente às linhagens celulares: VERO (células de rim de macaco-verde africano), UACC-62 (melanoma), MCF-7 (câncer de mama), NCI-ADR/RES (câncer de ovário resistente a múltiplas drogas), 786-0 (câncer de rim), NCI-H460 (câncer de pulmão), PC-3 (câncer de próstata), OVCAR-3 (câncer de ovário), HT-29 (câncer de cólon) e K562 (leucemia).

Souza et al., (2017a) avaliaram a citotoxicidade do óleo essencial obtido a partir das folhas de *E. brejoensis* (EBEO) frente a macrófagos peritoneais de camundongos. A EBEO apresentou valor de CC50 251.4 µg/mL, sendo considerado um citotóxico moderado. Além disso, também foi avaliada a atividade hemolítica utilizando eritrócitos humanos. Em concentrações inferiores a 125 µg/mL EBEO, não apresentou atividade hemolítica. Entretanto, EBEO na concentração de 250 µg/mL foi considerado citotóxico, apresentando atividade hemolítica de 53,4%.

Lima et al., (2010) avaliaram a atividade hemolítica da fração peptídica obtida a partir da polpa dos frutos de *E. dysenterica* na faixa de concentração de 100 a 400 µg/mL (100, 200, 300 e 400 µg/mL) frente a eritrócitos bovinos. A fração rica em peptídeos de *E. dysenterica* não apresentou atividade hemolítica em nenhuma das concentrações testadas.

Silva et al., (2017) avaliaram o óleo essencial obtido a partir das folhas e dos caules finos de *E. flavescens* frente a eritrócitos de camundongo e às linhagens celulares MRC-5 (fibroblastos humanos), AGP-01 (câncer gástrico), HCT-116 (câncer de cólon) e SKMEL-19 (melanoma). O óleo essencial de *E. flavescens* não apresentou atividade hemolítica e foi citotóxico contra as linhagens celulares MRC-5 (14.0 µg/mL) e HCT-116 (13.9 µg/mL).

Costa et al., (2016) testaram o extrato hidroetanólico obtido a partir das folhas de *E. puniceifolia* (HEEP) em várias concentrações (0.1 a 1.000 µg/mL) frente a neutrófilos humanos. O HEEP não reduziu a viabilidade neutrofílica em nenhuma das concentrações testadas. Portanto, a atividade antiproliferativa do HEEP foi avaliada frente às linhagens celulares: VERO (células de rim de macaco-verde africano), UACC-62 (melanoma), MCF-7 (câncer de mama), NCI-ADR/RES (câncer de ovário resistente a múltiplas drogas), 786-0 (câncer de rim), NCI-H460 (câncer de pulmão), PC-3 (câncer de próstata), OVCAR-3 (câncer de ovário), HT-29 (câncer de cólon) e K562 (leucemia). O HEEP apresentou um efeito citotóxico moderado contra a linhagem celular K562 ($12,9 \pm 7,19$ µg / mL) e fraca para o MCF-7 ($39,0 \pm 5,80$ µg / mL). Para as outras linhagens celulares testadas, incluindo células normais VERO, HEEP não apresentou atividade citotóxica.

Galeno et al., (2014) compararam o efeito citotóxico do extrato aquoso das folhas de *E. puniceifolia* (EEP) com o fármaco doxorrubicina (droga utilizada no tratamento para o câncer). Os resultados mostraram que após 24, 48 e 72 horas, a doxorrubicina na concentração de 5 µg/mL promoveu 47,3; 71 e 78,5% de letalidade, respectivamente, enquanto o EEP nas concentrações (50, 25 e 12 µg/mL) não causaram mortalidade significativa quando comparada à doxorrubicina.

Leite et al., (2014) avaliaram o potencial citotóxico do triterpeno pentacíclico isolado do óleo essencial das folhas de *E. puniceifolia* (Ep-CM) frente a linhagem celular C2C12 (mioblastoma de rato). Os resultados indicaram que os triterpenos na fração Ep-CM de *E. puniceifolia* reduziram a proliferação de células C2C12, principalmente devido ao seu efeito citostático, sem influenciar a atividade metabólica.

Um estudo realizado por Vitek et al., (2017) relata que o composto quercetina-3-O-(6'-O-galoil) -p-d-glucopiranosídeo (8) isolado de *E. dysenterica* exerce efeito citotóxico nas linhagens celular de Kasumi-1 (leucemia mieloide aguda) e CCRF-CEM (leucemia linfoblástica aguda), promovendo a parada do ciclo celular e efeitos na diferenciação das células.

O efeito antiproliferativo do óleo das folhas de *E. uniflora* foi testado contra linhagens de células humanas cancerígenas (cólon, HCT-116; gástrico, AGP-01; e melanoma, SKMEL-

19), além de fibroblastos humanos normais (MRC-5), resultando que o mesmo apresenta potencial atividade anti-câncer do pulmão, cólon, estômago e melanoma, com uma real possibilidade para o desenvolvimento de fitoterápico (FIGUEIREDO et al., 2018).

Atividade antioxidante

Um composto antioxidante pode diminuir ou inibir a oxidação de lipídios ou outras moléculas, interrompendo a iniciação ou propagação de reações em cadeia oxidativas, que previnem ou reparam a agressão causada pelo oxigênio às células (TACHAKITTIRUNGROD et al., 2007). A atividade antioxidante está comumente associada à quantidade de compostos fenólicos encontrados nas plantas (MAGINA et al., 2010). Espécies da família Myrtaceae tem a capacidade de acumular constituintes fenólicos (TAKAOA; IMATOMIB; GUALTIERIA, 2015).

O potencial antioxidante do extrato aquoso das folhas de *E. dysenterica* foi determinado por Zorzin (2014) através do método de redução do complexo fosfomolibdênio e DPPH, em que o mesmo mostrou ação antioxidante, através da redução do complexo fosfomolibdênio, com 0.56 mg/mL em equivalentes de BHT e IC₅₀ de 1.115 µg/mL. Estudos realizados por Siqueira et al., (2013) também determinaram que os frutos da citada planta possuem atividade antioxidante.

Thomaz et al., (2018) investigaram o potencial antioxidante e neuroprotetor de extratos hidroalcoólico das folhas de *E. dysenterica*, no córtex e no hipocampo de camundongos pelos ensaios de TBRSA, superóxido desmutase e catalase. O extrato se mostrou tão eficaz na redução de ROS, quanto a quercetina.

Daza et al., (2017) utilizaram o pó do extrato de *E. dysenterica* associado a inulina ou goma arábica com a finalidade de melhorar a estabilidade dos compostos bioativos presentes nos extratos e avaliaram a atividade antioxidante. Houve correlação significativa ($p < 0,05$) entre a capacidade antioxidante e o teor fenólico total. Valores dos coeficientes de correlação para o conteúdo fenólico total em relação à capacidade antioxidante das amostras, utilizando ensaios com DPPH, FRAP e ORAC foram 0.98, 0.92 e 0.99 para a goma arábica e 0.90, 0.97 e 0.99 para a inulina, respectivamente. Enquanto a correlação dos coeficientes de proantocianidinas em relação à capacidade antioxidante das amostras nos ensaios de DPPH, FRAP e ORAC foram 0.91, 0.84 e 0.94 para goma arábica e 0.86, 0.98 e 0.92 para inulina, respectivamente. Os resultados indicam uma alta correlação positiva entre os flavonóides/conteúdo total de compostos fenólicos e atividade antioxidante.

Estudos *in vitro* realizados por Gonçalves; Lajolo; Genovese (2010) caracterizaram os polifenóis presentes nos frutos de *E. dysenterica* e determinaram a presença de quercetina, kaempferol, ácido elágico e elagitaninos, além de alto potencial antioxidante e atividade inibitória de α glucosidase e α amilase.

O total de compostos fenólicos do extrato etanólico dos frutos de *E. stipitata* foi de $184,08 \pm 8,25$ mg GAE / g, apresentando uma quantidade média de compostos quando comparado a outras frutas. A atividade sequestradora de radicais foi DPPHIC₅₀ $0,69 \pm 0,23$ μ g / mL. Os testes também foram comparados a compostos de referência padrão como ácido ascórbico, ácido gálico, miricetina, quercetina e Kaempferol, sendo o valor TAC-ORACFL de $371,98$ μ mol.TE / 100 g, garantindo uma boa atividade antioxidante (NERI-NUMA et al., 2013). Genovese et al., (2008) avaliaram a composição fitoquímica e a capacidade antioxidante dos frutos dessa mesma planta, determinando uma grande quantidade de compostos fenólicos e flavonóides.

Franzon et al., (2018) elaboraram uma revisão que demonstrava o potencial antioxidante da espécie *E. uniflora*, considerada um fruto exótico brasileiro, popularmente conhecido como Pitanga. A mesma é rica em compostos antioxidantes, como ácido gálico; e uma grande fonte de vitamina C, sendo o óleo e extrato de folhas e frutos uma importante fonte de moléculas, que apresentam promissoras atividades medicinais com ação comprovada e que podem ser utilizadas na indústria alimentícia, de fármacos e cosméticos (FRANZON et al., 2004).

O extrato das folhas de *E. puniceifolia* (EP) foi estudado por Galeno (2014), e exibiu atividade no sequestrante ABTS, DPPH e O₂ (IC₅₀ = $10,5 \pm 1,2$, $28,84 \pm 0,54$ e $38,12 \pm 2,6$ μ g / mL), respectivamente, sendo considerado um antioxidante natural.

A atividade antioxidante dos extratos e frações de *E. brasiliensis*, *E. beaurepaireana* e *E. umbelliflora* foi avaliada juntamente com o seu conteúdo de fenólicos e flavonóides. Nos testes de avaliação da captação do radical livre DPPH e do potencial redutor foi observada uma tendência ao aumento da atividade diretamente relacionada ao conteúdo de fenóis nos extratos e frações. Para o teste de inibição da peroxidação lipídica, os resultados foram mais bem distribuídos entre as frações, sendo mais ativas as frações mais polares das folhas de *E. beaurepaireana* (MAGINA et al., 2010).

Nicácio et al., (2017) avaliaram a atividade antioxidante e a presença de compostos fenólicos na casca, polpa e sementes de *E. involucrata*; e encontraram atividade antioxidante em todas elas, na faixa de $36,68 \pm 1,44$ a $873,87 \pm 18,24$ μ mol TE g⁻¹, sendo os maiores índices de atividade antioxidante encontrados nas sementes e na casca quando foram utilizados

solventes de extração mais polares. Seis, cinco e três compostos fenólicos foram identificados e quantificados na polpa, casca e sementes, respectivamente, com a maior abundância de ácido p-cumárico ($14 \pm 2 \text{ mg kg}^{-1}$) na polpa, quercetina ($47 \pm 5 \text{ mg kg}^{-1}$) na casca e ácido gálico ($74 \pm 4 \text{ mg kg}^{-1}$) nas sementes.

Gárzon et al., (2012) avaliaram o potencial antioxidante de *E. stipitata*, encontrando um alto teor de carotenóides na casca ($2484 \pm 421 \text{ } \mu\text{g} / 100 \text{ g FW}$) e uma quantidade menor na polpa ($806 \pm 348 \text{ } \mu\text{g} / 100 \text{ g FW}$) com luteína, β -criptoxantina e zeinoxantina como principais componentes. A composição carotenóide deste fruto é única e pode diferenciá-lo de outros, sugerindo que o arará seja uma boa fonte comestível de carotenóides importantes para a saúde.

Atividade fotoprotetora

A exposição às radiações UV (ultravioleta) é capaz de ocasionar alterações cutâneas que estão relacionadas ao envelhecimento precoce, salientando-se que grande parte destas alterações é resultado da capacidade redutora das espécies reativas de oxigênio (EROs), que são extremamente danosas aos tecidos (SOUZA et al., 2013). Essas espécies atuam na redução da quantidade dos antioxidantes endógenos e começam a atacar carboidratos, lipídeos de membranas celulares, proteínas, e ácidos nucleicos, ocasionando a oxidação e alterando essas moléculas (VELASCO et al., 2008).

O uso de fotoprotetores é a abordagem cosmética mais comum contra os efeitos destrutivos da radiação UV, sendo comprovado que o uso adequado e regular dos mesmos reduz o número de casos de queratose actínica e carcinoma de células escamosas, além de evitar o envelhecimento precoce da pele (BALOGH, 2011).

Extratos e óleos de plantas têm sido utilizados na produção de cosméticos, como filtros solares, por apresentarem ação fotoprotetora. Porém, esses compostos precisam apresentar, em sua composição, moléculas com estruturas semelhantes às dos filtros químicos sintéticos (VIOLANTE, 2009). Os flavonóides são polifenóis de ampla ocorrência no reino vegetal. A rutina, pertencente à classe dos flavonóis, é constantemente empregada como potente antioxidante, na prevenção e tratamento da insuficiência venosa ou linfática, da fragilidade ou permeabilidade capilar e na prevenção aos danos causados pela radiação ultravioleta (VELASCO et al., 2008).

Em um estudo desenvolvido por Patwardhan e Bhatt (2015), foi avaliada a proteção contra raios UV-B promovida por extratos da espécie *E. caryophyllata* sobre fibroblastos

humanos. Os resultados demonstraram que flavonóides presentes nessa espécie atuaram como fotoprotetores eficazes, inclusive revertendo a citotoxicidade induzida pelos raios UV-B.

Moreira et al., (2017) desenvolveram um novo cosmético à base do extrato hidroalcoólico das folhas de *E. dysenterica* (2,5-1000 µg / mL), considerado rico em polifenóis pela presença de taninos (ácido elágico) e flavonóides (quercetina e ácido gálico). Através de fibroblastos HFF-1, foi demonstrado que o extrato promoveu regeneração celular após exposição ultravioleta, bem como também levou à inibição de collagenase, elastase e enzimas tirosinase, que estão envolvidas em distúrbios dermatológicos. O cosmético foi classificado como não fototóxico e não causador de irritação ocular, além de não possuir potencial de sensibilização cutânea.

As atividades antioxidante e fotoprotetora de *E. uniflora* foram comprovadas e relacionadas. Os extratos dessa espécie apresentaram um fator de proteção solar (FPS) acima do mínimo exigido pela ANVISA, numa concentração de 200 mg/L (OLIVEIRA, 2016).

Atividade protetora contra úlcera

A maioria dos medicamentos comercializados para o tratamento da úlcera péptica produzem reações adversas, tais como: hipersensibilidade, arritmia, impotência, ginecomastia e alterações hematopoéticas (CHAN; LEUNG, 2002). Dessa forma, torna-se necessário o desenvolvimento de agentes antiulcerosos que sejam menos tóxicos, como os fitoterápicos. Uma alternativa pesquisada são as folhas de *E. umbelliflora*, que exibem atividade gastroprotetora através da inibição significativa da formação de úlcera em modelos animais, devido a presença de triterpenos (MEYRE-SILVA et al., 2009).

O tratamento farmacológico para as úlceras gástricas não se baseia somente no bloqueio da secreção ácida, mas também no aumento dos fatores de proteção da mucosa, como a secreção de muco. Estudos in vivo realizados com extrato hidroalcoólico das folhas de *E. punicifolia* (Kunth) indicaram um aumento de quase duas vezes a quantidade de muco aderido à mucosa gástrica (BASTING et al., 2014).

Prado et al., (2014) induziram lesões na mucosa gástrica de camundongos através de etanol/HCl e avaliaram a capacidade gastroprotetora do extrato aquoso das folhas de *E. dysenterica*, bem como a adesão e o efeito da planta na secreção intestinal. Comprovou-se que os taninos presentes no extrato foram responsáveis pela atividade protetora e a diminuição na produção de HCl gástrico observados.

A avaliação gastroprotetora através do extrato metanólico das folhas de *E. involucrata* também foi realizada pelo modelo de úlcera induzida por etanol, o qual reduziu significativamente a área total danificada, através de tratamentos com doses de 125 e 250 mg / kg, sendo a dose de 125 mg / kg a mais efetiva (VECHI et al., 2018).

O estudo de Périgo et al., (2019) revela a ação cicatrizante da úlcera através do extrato hidroalcoólico das folhas de *E. punicifolia* contra agentes ofensivos como os anti inflamatórios não esteroidais e o álcool. Entretanto, este efeito é modulado por hormônios sexuais femininos e mediado por uma diminuição de infiltração neutrofílica e da peroxidação lipídica, bem como o aumento dos índices de glutathione na mucosa gástrica.

Atividade hepatoprotetora

As doenças hepáticas consistem em um grave problema de saúde, assim, produtos naturais são popularmente utilizados como agentes protetores. Estudos pré-clínicos com a cultura primária de hepatócitos de ratos mostraram que o extrato de polpa de *E. jambolana* rica em antocianinas (230 mg / 100 g de peso seco) foi eficaz na prevenção do dano hepático causado pelo tetracloreto de carbono (CCl₄). O tratamento de hepatócitos com o extrato (50–500 ppm) suprimiu o CCl₄-, bem como diminuiu a peroxidação lipídica (PAI et al., 2013; VEIGAS et al., 2008).

O extrato etanólico de *E. jambolana* exibiu uma ação protetora contra o dano hepático induzido por paracetamol, eliminando radicais livres e prevenindo danos celulares mediados pelo estresse oxidativo (DAS; SARME, 2009).

Donado-Pestana et al., (2015) avaliaram os efeitos da administração de extratos ricos em compostos fenólicos, obtidos a partir da polpa dos frutos de *E. dysenterica* em camundongos com dieta rica em sacarose e gordura. O nível de triglicerídeos no fígado foi um dos parâmetros avaliados e os resultados demonstraram que os extratos reduziram o acúmulo dos mesmos. Considerando que o nível elevado de triglicerídeos no fígado está relacionado a esteatose hepática, os autores concluíram que os compostos fenólicos presentes nos extratos de *E. dysenterica* podem desempenhar um papel importante na prevenção da obesidade e suas complicações metabólicas associadas, incluindo patologias hepáticas.

Donado-Pestana et al., (2018b) também avaliaram os efeitos da administração de extratos ricos em polifenóis obtidos a partir da polpa dos frutos de *E. dysenterica* em camundongos obesos. Os resultados demonstraram que os extratos reduziram a inflamação e a gliconeogênese hepática, além de proteger contra dislipidemia, hiperglicemia em jejum e

intolerância à glicose. Os autores sugeriram que a homeostase da glicose foi aprimorada através de uma redução na inflamação hepática.

Lima et al. (2017) investigaram os efeitos da administração crônica do extrato hidroalcoólico bruto (CHE) e extrato bruto de acetona (CAE) obtidos das folhas de *E. brasiliensis* sobre a hipertrigliceridemia e estresse oxidativo causado pela administração crônica de óleo de coco. Ratos receberam CHE ou CAE (50, 100 ou 150 mg/kg, oralmente) por 30 dias e óleo de côco (2 mL, por via oral). A administração crônica dos extratos foi capaz de prevenir a hipertrigliceridemia e reduzir as gotículas lipídicas nos hepatócitos, sugerindo que ambos os extratos podem ter efeitos hipolipemiantes e antioxidantes.

Atividade anti-inflamatória

A inflamação é a reação fisiológica do organismo contra o dano tecidual causado por estímulos mecânicos, químicos ou agentes infecciosos, sendo caracterizada por dor, rubor, calor e inchaço. Estas são características de muitas doenças agudas e crônicas (EHLERS; KAUFMANN, 2010).

O extrato hidroalcoólico das folhas de *E. puniceifolia* tem significativo efeito anti-nociceptivo, que envolve sistemas glutamatérgicos relacionados com a liberação ou inibição da síntese do óxido nítrico e um efeito anti-inflamatório devido a inibição da fosforilação de p38 α MAPK (BASTING et al., 2014). O tratamento com o extrato da fração diclorometânica de *E. puniceifolia* diminuiu a produção de mediadores inflamatórios, reduziu a apoptose e contribuiu para a eficiente regeneração da lesão muscular em camundongos distróficos, sem indução de fibrose. Este extrato pode interferir na neurotransmissão nicotínica colinérgica (LEITE et al., 2010).

Os extratos das folhas de *E. aurata* (EA) e *E. puniceifolia* (EP) foram estudados por Costa et al. (2016), que investigaram a atividade anti inflamatória dos mesmos, determinando que ambos os extratos inibem a liberação de NET (proteínas liberadas de grânulos secundários / primários de neutrófilos, que podem estar associadas com DNA e enzimas oxidativas); contudo, apenas EA reduz a adesão celular, enquanto EP diminui a secreção de elastase. Juntos, esses extratos reduzem a resposta inflamatória, podendo ser utilizado no desenvolvimento de fitomedicamentos.

As atividades antinociceptivas e anti-inflamatórias do óleo essencial de *E. candolleana* DC. (Myrtaceae) foram testadas por diferentes métodos: analgesia, através do teste de contorção por ácido acético, induzida por formalina, modelo de lambida de pata e teste de placa quente,

além da indução de peritonite em roedores. Após os testes, os resultados indicaram que este óleo possui propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias, possivelmente mediadas pela via de inibição da síntese de prostaglandina ou outra via periférica (GUIMARÃES et al., 2009).

Silva et al. (2019) evidenciaram a ação anti-inflamatória do óleo essencial de *E. dysenterica* em ensaios in vitro. Observou-se que as células de macrófagos murinos RAW 264.7 estimulados por LPS, quando tratadas com o óleo essencial, reduziam a produção de óxido nítrico, mostrando-se superior quando correlacionado com o controle positivo dexametasona.

As sementes, folhas e polpa de *E. brasiliensis* mostraram atividade antiinflamatória promissora, reduzindo quase 50% do fluxo de neutrófilos para o sítio inflamatório (INFANTE et al., 2016). A presença predominante de polifenóis, principalmente antocianina, no extrato da polpa de *E. brasiliensis* pode ser responsável por sua atividade antiinflamatória, reduzindo a ativação do NF- κ B, a liberação de TNF- α e, conseqüentemente, o fluxo de neutrófilos, além de apresentar efeito anti-edematogênico (LAZARINI et al., 2018).

De acordo com os estudos de Simões et al. (2018), o tratamento agudo e repetido de animais com extrato hidroalcoólico de *E. brasiliensis* (HEEB) (100 mg / kg, i.g.) reduziu acentuadamente a hipersensibilidade mecânica e térmica (calor), além de diminuir o edema da pata e a temperatura. Além disso, o tratamento repetido com HEEB (100 mg / kg, i.g.) reduziu significativamente os níveis de IL-6 e TNF- α na pata. Logo, o HEEB apresenta efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios na dor inflamatória visceral e somática em ratos, possivelmente, envolvendo a inibição dos receptores de histamina e vias ativadas por citocinas inflamatórias.

As plantas *E. malaccensis* L. e *E. uniflora* L. são ricas em compostos antioxidantes, característica que pode ajudar a reduzir a resposta inflamatória através de diferentes vias de sinalização, que podem ser ativadas in vivo. As espécies não modificaram o perfil de citocinas pró-inflamatórias e a liberação de óxido nítrico (FIGUEIRÔA et al., 2013). Em um outro estudo, foi comprovado que o extrato bruto e as frações aquosa e de acetato de etila das folhas de *E. uniflora* Linn exibiram atividades antiinflamatória e analgésica (FALCÃO et al., 2018).

Atividade antiartrítica

Processos inflamatórios estão relacionados a diversas patologias, tais como contusões, infecções respiratórias, tendinites, asma e doenças autoimunes. Apresentam-se como mecanismos de defesa do organismo, cujo objetivo é a eliminação da causa inicial da lesão celular, provocada por patógenos ou por ação de agentes físicos (COTRAN et al., 2000). A

artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que deforma e destrói as articulações por meio de erosões nos ossos e nas cartilagens. Afeta muito mais mulheres (duas a três vezes mais) do que homens, tendo sua prevalência aumentando com a idade (BÉRTOLO et al., 2007).

Metabólitos como saponinas, flavonóides, esteróides, taninos e alcalóides, presentes no extrato das sementes de *E. jambolana*, contribuem para o seu efeito anti-artrítico, devido a inibição do edema articular e a regulação do conteúdo de IL-1B e TNF- α , em ratos artríticos (SHUKLA, 2008; HIRANO et al., 2006).

A espécie *E. caryophyllata* possui atividade anti-artrítica comprovada (JOSHI et al., 2011; ARYA et al., 2011). O seu óleo essencial é composto por β -cariofileno (44.7%), eugenol (44.2%), α -humuleno (3.5%), acetato de eugenila (1.3%) e α -copaeno (1.0%) (ÖZTÜRK; ÖZBEK, 2005). Estudos com o eugenol demonstraram o seu potencial no tratamento de artrite induzida em ratos pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis bacilli* (SHARMA et al., 1994). Estudos realizados por Slowing; Carretero; Villar, (1994) relatam a atividade anti-artrítica de extratos das folhas da espécie *E. jambos*, espécie que possui uso tradicional como digestiva e anti-inflamatória.

Relatos na literatura também apontam o uso tradicional das espécies *E. brasiliensis* Lamarck e *E. umbelliflora* no tratamento da dor inflamatória de artrite (REVILLA, 2002; BENFATTI, 2010)

Atividades analgésica e antipirética

A ação analgésica do gênero *Eugenia* foi evidenciada por [Khalilzadeh](#); Hazrati; Saiah, (2016) em estudos com *E. caryophyllata* que demonstrou a capacidade do óleo essencial de proporcionar analgesia e ação anestésica em experimentos com ratos na região da córnea e corrobora com o uso popular desta espécie para o tratamento da dor. A espécie já é conhecida popularmente por diversas atividades biológicas, o uso de óleo essencial e extratos com ação analgésica é embasado pelo registro das comunidades e estudos que precisam ser reforçados, porém que já indicam segurança no uso (PARK et al., 2011; LIONNET et al., 2010). O óleo extraído de *E. caryophyllus* também foi estudado por Nikoui et al., (2017), quanto as suas propriedades anti-inflamatórias e anti-pirética. Neste estudo, o óleo reduzindo a temperatura corporal em cachorros submetidos a cirurgias com lesões teciduais, e reduziu o número de células presentes no processo de inflamação detectadas por técnicas de histologia.

Um estudo realizado por Vechi et al. (2018), extratos brutos e fracionados, com solventes de diferentes polaridades, das folhas de *E. involucrata* administrado por via oral em ratos diminui consideravelmente a dor causada por lesões em tecido gástrico e proporcionaram uma analgesia de até 65% em alguns indivíduos. Os resultados obtidos corroboram com os resultados observados em estudos com *E. fruticosa* (SHAMS-UD-DOHA et al., 2012) e com *E. puniceifolia* (BASTING et al., 2014), espécies ricas em terpenos que podem ter mecanismos de ação variados.

Estudos envolvendo extratos brutos de *E. florida* relacionam a atividade antioxidante da espécie a ação citotóxica e inibição da proliferação de células cancerígenas e a caracterização fitoquímica dessa espécie corrobora os dados da literatura que apontam metabólitos secundários relacionados à melhora do processo da inflamação por consequência analgésica e indiretamente anti-pirética, assim como ação anti-oxidante relacionada a presença de flavonóides e compostos fenólicos (SANTOS et al., 2018a).

Atividade cicatrizante

O processo de cicatrização de ferimentos ocorre a partir de uma cascata de eventos celulares e moleculares complexos que envolvem a organização de células, sinais químicos e matriz extracelular com o objetivo de reparar o tecido com o qual interagem, promovendo a sua repavimentação e reconstituição (MANDELBAUM, 2003). A utilização de plantas medicinais nos processos cicatrizantes é bastante comum, tendo em vista que elas são mais eficientes nesses processos, pois promovem os mecanismos de reparo de maneira natural. O tratamento a partir das plantas não só acelera o processo de cura como também mantém a boa aparência estética da pele (KUMARASAMYRAJA; JEGANATHAN; MANAVALAN, 2012).

O óleo essencial de *E. dysenterica* tem se mostrado eficaz em ensaios de cicatrização *in vitro* com células L929 (fibroblastos), contribuindo para a cura total do ferimento após um período de 12 horas, demonstrando um grande potencial cicatrizante quando comparado ao grupo controle, o qual levou um período de 24 horas até a cura total. Além disso, o óleo essencial *E. dysenterica* mostrou-se seguro no ensaio *in vivo* da membrana corioalantóica do ovo de galinha, podendo ser uma alternativa para tratamentos de lesões de pele (SILVA et al., 2019).

Um estudo realizado por Albuquerque et al. (2016) relata a atividade cicatrizante da *E. pruniformis* Cambess em modelos de pele induzidos em ratos, especificamente o extrato hidroalcoólico particionado em acetato de etila das folhas padronizado em 43% de flavonoides,

entre eles quercetina, kaempferol e hiperosídeo. A análise histológica demonstrou que os grupos tratados com o extrato apresentaram um maior índice de reorganização e regeneração epitelial.

Metabólitos primários de espécies de *Eugenia* também tem se destacado na atividade cicatricial. Uma lectina isolada da *E. malaccensis* apresentou atividade cicatrizante sobre edemas em ratos, iniciando o processo de cura ainda no primeiro dia em 33,3% dos indivíduos tratados (BRUSTEIN, 2012). As lectinas são atraídas quimicamente por células inflamatórias e consequentemente estimulam a síntese e secreção de citocinas envolvidas no processo de cicatrização (SELL; COSTA, 2003).

A cicatrização de mucosa gástrica também tem sido relatada para o Gênero *Eugenia*. Extratos das folhas de *E. puniceifolia* e extrato das sementes de *E. jambolana* apresentaram ação protetiva e regenerativa desse tipo de tecido, com ação comprovada por estudos realizados em modelos com ratos (CHATUVERDI, 2009; BASTING, 2014)

Atividade antidiabética

Os metabólitos secundários presentes nos fitoterápicos favorecem o uso dessas plantas na terapêutica, incluindo o diabetes mellitus. A utilização das mesmas para o tratamento de diabetes, especialmente em países em desenvolvimento é promissora, em virtude do alto custo de medicamentos e do baixo poder aquisitivo da população (SINGH et al., 2013).

Os frutos das mirtáceas nativas brasileiras possuem uma fonte de polifenóis que ajudam a diminuir o risco de doenças crônicas ligadas à obesidade. Frutos de *E. dysenterica* apresentam uma grande variedade de polifenóis (taninos), os quais possuem atividade regulatória e mantém os níveis de glicose normais, bem como atenuam as dislipidemias e protegem contra inflamação, estresse oxidativo e obesidade (DONADO-PESTANA et al., 2018a).

Bastos et al. (2019) prepararam o extrato etanólico das folhas de *E. florida* e testaram o seu efeito antidiabético em ratos. Durante a avaliação dos parâmetros bioquímicos de ratos diabéticos tratados com o extrato de *E. florida*, houve decréscimo significativo nos níveis séricos de glicose, frutossamina e triglicerídeos (38,0%, 31,0% e 19,7%, respectivamente), bem como um aumento no colesterol HDL (10,3%). A administração do extrato não teve atividade significativa na função renal, enzimas AST e ALT e em outros parâmetros do perfil lipídico.

Xu e colaboradores (2018) constataram que o extrato do fruto de *E. jambolana* enriquecido com triterpenóide, apresenta efeitos benéficos na homeostase da glicose em camundongos não diabéticos. Os efeitos antidiabéticos do referido extrato (100 mg kg⁻¹ por gavagem oral por dez dias) foram avaliados em camundongos diabéticos tipo 1 induzidos por

estreptozotocina, o qual atenuou significativamente a hiperglicemia induzida e a intolerância à glicose, suprimiu a elevação anormal da gliconeogênese hepática e melhorou a dislipidemia nos camundongos, além da preservação da arquitetura e a função das ilhotas pancreáticas.

Uma outra espécie do gênero que tem se destacado é a *Eugenia punicifolia*. Brunetti et al. (2006) relatam que os extratos metanólicos das folhas de *E. punicifolia* foram satisfatórios para o tratamento do diabetes, melhorando o metabolismo de carboidratos e proteínas, sem provocar efeitos tóxicos a nível hepatobiliar, microvascular, muscular ou pancreático. Sales et al. (2014) investigaram a eficácia das folhas secas em pó de *E. punicifolia* (Kunth) DC. como adjuvante no tratamento de pacientes com DM tipo 2. Após três meses de tratamento foi observada uma diminuição significativa na hemoglobina glicosilada, insulina basal, hormônio estimulante da tireoide, proteína C-reativa e pressão arterial sistólica e diastólica, indicando que esse produto natural é promissor para o tratamento de diabéticos.

Um outro estudo realizado por Sobeh et al. (2019) relata a atividade potencial antidiabética do extrato das folhas de *E. uniflora* em modelos animais com ratos. Neste estudo foi evidenciado uma redução acentuada dos níveis séricos elevados de glicose e peroxidação lipídica, assim como uma elevada concentração de insulina no soro, com valores maiores que o controle positivo, a droga glibenclamida.

Atividade antimicrobiana

Algumas espécies de *Eugenia* foram investigadas por suas propriedades antibacterianas e antifúngicas, essas atividades estão relatadas na Tabela 3. Para a análise dos resultados foram considerados os valores da concentração inibitória mínima (CIM), como potencial com boa inibição (menor que 100 µg / mL), potencial inibitório moderado (entre 100 e 500 µg / mL), fraco potencial inibitório (entre 500 e 1000 µg / mL) e ausência de potencial inibitório (acima de 1000 µg / mL) (SOUZA et al., 2014).

Tabela 3: Atividade antimicrobiana das espécies de *Eugenia*

Espécie	Parte da planta	Extração	Técnica do MIC	Microrganismos /MIC	Referências
<i>E. brasiliensis</i>	Frutos	Extrato metanólico	Microdiluição em caldo; clorexidina, ciprofloxacina, vancomicina, ceftriaxona	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 (MSSA)= 2,5 µg/mL; <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 33591 (MRSA)= 250 µg/mL; <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 700610 = 250 µg/mL; <i>Escherichia coli</i> ATCC 43895 >2000 µg/mL; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 = 250 µg/mL; <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356 = 62,5 µg/mL	Lazarini et al., 2018
	Folhas	Óleo essencial	Microdiluição em caldo	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> = 500 µg/mL ⁻¹ (coleta no outono e inverno) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> = 1000 µg/mL ⁻¹ (coleta no verão e primavera) <i>Staphylococcus aureus</i> = não houve inibição; <i>Escherichia coli</i> = 1000 µg/mL ⁻¹ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> = 500 µg/mL ⁻¹ (coleta no outono) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> = 1000 µg/mL ⁻¹ (coleta no inverno)	Siebert et al., 2014

<i>E. brejoensis</i>	Folhas	Extrato metanólico	Microdiluição em caldo clorafenicol	<i>Bacillus subtilis</i> (UFPEDA82)=25 mg/mL; <i>Staphylococcus aureus</i> (UFPEDA02)= 6.25 mg/mL; <i>Escherichia coli</i> (UFPEDA224)= 25 mg/mL; <i>Klebsiella pneumoniae</i> (UFPEDA396)= 25 mg/mL; <i>Salmonella enteritidis</i> (UFPEDA414) > 50 mg/mL; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (UFPEDA416)= 12.5 mg/mL.	Azevedo et al. (2012)
	Folhas	Óleo essencial	Difusão em ágar/ clorafenicol	Nanoemulsão 1% obtida a 8 rpm contra <i>Pseudomonas fluorescens</i> (ATCC 13525) = 15 ± 4mm Nanoemulsão 1% obtida a 12 rpm contra <i>Pseudomonas fluorescens</i> (ATCC 13525) = 5 ± 1 mm	Mendes et al. (2018)
<i>E. calycina</i> Cambess.	Folhas	Óleo essencial	Microdiluição em caldo / CHD (chlorhexidine dihydrochloride) and cisplatine	<i>S. mutans</i> (ATCC 25175) >400 µg/mL ⁻¹ ; <i>S. mitis</i> (ATCC 49456) = 400 µg/mL ⁻¹ ; <i>S. sanguinis</i> (ATCC 10556) = 400 µg/mL ⁻¹ ; <i>S. sobrinus</i> (ATCC 33478) > 400 µg/mL ⁻¹ ; <i>P. nigrescens</i> (ATCC 33563) = 100 µg/mL ⁻¹ ; <i>P. gingivalis</i> (ATCC33277) = 100 µg/mL ⁻¹ ;	Sousa et al. (2015)

<i>A.naeslundii</i> (ATCC 19039) > 400 µg/mL ⁻¹ ; <i>B. fragilis</i> (ATCC 25285) > 400 µg/mL ⁻¹					
<i>E. jambolana</i>	Folhas	Extrato metanólico	Difusão em agar/ penicilina, ampicilina, cefuroxime, cefotaxime	<i>Aeromonas hydrophila</i> (isolado clínico) = 14mm <i>Acinetobacter baumannii</i> (isolado clínico) = 21 mm <i>Citrobacter freundii</i> (isolado clínico) = 17 mm <i>Escherichia coli</i> (isolado clínico) = 15mm <i>Enterobacter aerogenes</i> (isolado clínico) = 14 mm <i>Klebsiella pneumoniae</i> (isolado clínico) = 16 mm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (isolado clínico) = 21 mm <i>Proteus mirabilis</i> (isolado clínico) = 19 mm <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 = 18 mm <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 = 16 mm	Jasmine et al. (2010)
	Folhas	Extrato etanólico	Microdiluição em caldo Cloreto de mercúrio	<i>Escherichia coli</i> 06 (EC 06) ≥1024µg/mL; <i>Candida albicans</i> 40006 (CA INCQS 40006) ≥1024µg/mL.	Sobral-Souza et al. (2019)
	<i>E. platysema</i>	Folhas	Óleo essencial	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) >1000 µg.mL ⁻¹ <i>S. saprophyticus</i> (ATCC 15305) >1000 µg.mL ⁻¹ <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922) > 1000 µg.mL ⁻¹	Tenfen et al. (2015)

		Gentamicina; Ciprofloxacina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853) > 1000 µg.mL ⁻¹ <i>Mycoplasma mycoides</i> subsp. <i>capri</i> (NCTC 10137) > 1000 µg.mL ⁻¹ ; <i>Mycoplasma genitalium</i> (ATCC 33530) > 1000 µg.mL ⁻¹ ; <i>Ureaplasma urealyticum</i> (ATCC 27618) > 1000 µg.mL ⁻¹	
	Extrato bruto	Microdiluição em caldo cefalotina gentamicina vancomicina	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 = 1.250 ± 0; <i>Staphylococcus epidermidis</i> INCQS 00016 = 0.313 ± 0; <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 = 1.250 ± 0; <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 NI = não inibiu <i>Salmonella enteritidis</i> INCQS 00258 = 1.250 ± 0 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 = 1.250 ± 0 MRSA = não inibiu	Falcão et al. (2018)
<i>E. uniflora</i>	Folhas			
		Microdiluição em caldo Fluconazol	<i>Candida albicans</i> INCQS 40006 = 125 µg/mL, <i>Candida tropicalis</i> INCQS 40042 = 31.2 µg/mL,	Santos et al., 2018b
	Óleo essencial	Microdiluição em caldo sulphadiazine cephalotine	<i>Candida albicans</i> (isolado clínico) = 208.3 µg/mL <i>Candida parapsilosis</i> (isolado clínico) = 208.3 µg/mL <i>Candida guilhermondii</i> (isolado clínico) = 109.4 µg/mL <i>Candida globosa</i> (isolado clínico) = 187.5 µg/mL <i>Candida lipolytica</i>	Victoria et al. (2012)

				(isolado clínico) = 93.7 µg/mL <i>Candida laurentii</i> (isolado clínico) = 208.3 µg/mL <i>Trichosporon asahii</i> (isolado clínico) = 312.5 µg/mL	
<i>E. pyrifomis</i> Cambess.	Folhas	Extrato etanólico	Microdiluição em caldo	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 = 125 µg/mL <i>S.aureus</i> ATCC 25923 = 125 µg/mL <i>E. coli</i> ATCC 25922 = 1000 µg/mL <i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603 = 1000 µg/mL <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 = 1000 µg/mL <i>Candida albicans</i> ATCC 40175 = 31. 25 µg/mL <i>Candida crusei</i> ATCC 40174 = 7.81 µg/mL <i>Candida parapsilosis</i> ATCC 40038 = 15.62 µg/mL	Souza et al. (2014)
<i>E. klotzschiana</i> Berg	Folhas	Óleo essencial	Microdiluição em caldo/ Chlorhexidine digluconate	<i>Streptococcus salivarius</i> (ATCC 25975) = 200 µg/mL, <i>Streptococcus mutans</i> (ATCC 25175) = 50µg/mL, <i>Streptococcus mitis</i> (ATCC 49452) = 200 µg/mL, <i>Streptococcus sanguinis</i> (ATCC 10556) = 400 µg/mL, <i>Streptococcus sobrinus</i> (ATCC 33478) = 400 µg/mL, <i>Prevotella nigrescens</i> (ATCC 33563) = 50 µg/mL.	Carneiro et al. (2017a).
<i>E. myrcianthes</i>	Frutos	Extrato etanólico	Microdiluição em caldo	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028 >2000 µg/mL	Sardi et al. (2017)

<i>E. umbelliflora</i>	Folhas	Extrato bruto	Microdiluição em caldo/ vancomicina	<i>Bacillus cereus</i> (ATCC 14579) = 30 µg/mL, <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538P) = 50 µg/mL, <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (ATCC 35552) = 50 µg/mL, <i>Streptococcus agalactiae</i> (ATCC 13813) = 20 µg/mL.	Machado et al., (2005)
<i>E. stipitata</i> McVaugh	Folhas	Óleo essencial	Difusão em agar/ Tetraciclina	<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 7973 = 12 mm <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 = 14 mm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 = 11 mm	Medeiros et al., (2003)

Dentre as *Eugenia* spp. encontradas no Domínio Caatinga destacam-se a *E. dysenterica* e *E. brejoensis*. O óleo essencial das folhas de *E. dysenterica* em concentrações até 1000 mg / ml não obteve atividade antifúngica contra cepas de *Candida*. Enquanto o mesmo óleo foi ativo contra espécies de *Cryptococcus neoformans*, em concentrações inferiores a 500 µg/ml (COSTA et al., 2000). De acordo com Nader (2010), os extratos de *E. dysenterica* DC. também não possuem atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Daza et al. (2017) avaliaram a atividade antimicrobiana dos pós dos frutos de *E. dysenterica* associados a diferentes concentrações de inulina e goma arábica contra *S. aureus* e *L. monocytogenes*. Todas as amostras associadas a goma arábica como veículo mostraram inibição de *S. aureus* e *L. monocytogenes*, enquanto apenas as amostras com 10 e 20% de inulina foram potencialmente ativas. O valor mais baixo de MIC foi mostrado no pó obtido com 10% de goma arábica, para os dois microrganismos. Cecílio et al. (2012) pesquisaram a atividade do extrato das folhas de *E. dysenterica* contra o rotavírus e através de análise RT-PCR não detectou amplificação do material genético do vírus. A concentração máxima não tóxica variou de 50 a 500 g / mL e observou-se toxicidade na concentração de 5000 g / mL. Taninos, flavonóides, saponinas e terpenos foram as principais classes de produtos naturais encontrados.

Um estudo realizado por Trentin et al. (2014) avaliou o potencial do extrato de *E. brejoensis* como inibidor de biofilme produzido por *P. aeruginosa*., o qual não apresentou atividade expressiva. Enquanto o óleo de *E. caryophyllata* exibiu atividade antimicrobiana frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (NUÑES; AQUINO, 2012), bem como apresenta atividade antifúngica contra 53 fungos patogênicos (CHAIEB et al., 2007a).

Atividade antiparasitária

Várias doenças causadas por protozoários, como a doença de chagas (*Trypanosoma cruzi*), amebíase (*Entamoeba histolytica*), leishmaniose (*Leishmania* sp.), giardíase (*Giardia lamblia*), tricomoniase (*Trichomonas vaginalis*) e malária (*Plasmodium* spp.) tornaram-se graves problemas de saúde pública. As drogas antiprotozoárias disponíveis apresentam algumas desvantagens como: efeitos colaterais, necessidade de uso prolongado e resistência a certas espécies (SAUTER et al., 2012).

Os óleos essenciais extraídos de algumas espécies de *Eugenia* apresentam atividade antiparasitária comprovada (SANTOS et al., 2012). Os constituintes terpênicos auxiliam na

difusão dos óleos essenciais através da membrana celular parasitária, pois conferem caráter hidrofóbico, modificando as rotas metabólicas e as organelas intracelulares (RAUT; KARUPPAYIL, 2014). Os óleos essenciais ao interagirem com a membrana dos parasitas provocam danos fisiológicos que promovem a perda da permeabilidade dessa organela e culminam com a morte celular (BAKKALI et al., 2008; KNOBLOCH et al., 1989).

O óleo essencial das flores frescas de *E. klotzschiana*, cujos componentes majoritários são os sesquiterpenos: β -cariofileno (21,1%), espatulenol (20,9%) e biciclogermacreno (10,2%), apresentaram atividade frente às formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi*, sendo observado um aumento da inviabilidade destas células com a elevação da concentração do óleo essencial que obteve satisfatória atividade tripanocida em comparação com controle positivo, o benzonidazol (CARNEIRO et al., 2017b).

Souza et al. (2017b) relatam que as espécies *E. jambolana* e *E. uniflora* demonstraram uma ampla variedade de compostos flavonóides associados à atividade antiparasitária, contra promastigotas de *Leishmania sp.* e epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

Uma outra espécie também tem se destacado, *E. brejoensis* é uma planta típica da Caatinga brasileira e o óleo essencial das suas folhas tem apresentado excelentes resultados no campo de atividades biológicas. Souza et al. (2017a) relatam que um óleo essencial dessa espécie é composto por 94,51% de sesquiterpenos, cujos componentes majoritários são δ -cadineno (15.88%), trans-cariofileno (9.77%) e α -muurolol (9.42%). O óleo de *E. brejoensis* inibiu as formas epimastigotas, tripomastigotas e amastigotas de *Trypanosoma cruzi* e foi a mais efetiva, quando comparada com os óleos essenciais de outras espécies da Caatinga, entre elas *Hyptis pectinata*, *Hypenia salzmännii*, *Lippia macrophylla* e *Syagrus coronata*. O componente majoritário δ -cadineno apresenta atividades anti tumoral e anti tripanocida comprovadas (COSTA et al., 2013), enquanto o segundo composto mais abundante, trans-caryophylleno também possui propriedades anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antileishmania e antimalárica contra *L. amazonensis* e *Plasmodium falciparum*, respectivamente (SOUZA et al., 2016). O extrato das folhas de *E. brejoensis* isolado no estado de Pernambuco, não foi efetivo na redução da viabilidade de trofozoítos de *Trichomonas vaginalis* (FRASSON et al., 2012).

Sampaio et al. (2019) estudaram o óleo essencial extraído das folhas de *E. gracillima*, coletada no estado de Pernambuco, cujos componentes majoritários são germacrene D (16,10%), γ - muurolene (15,60%), biciclogermacrene (8,53%), germacrene B (7,43%) e Δ elemene (6,06%) inibiu as formas promastigotas de *Leishmania braziliensis* e *Leishmania infantum*, sendo este um estudo inédito que demonstra o potencial leishmanicida da espécie.

A espécie *E. pitanga*, popularmente conhecida como pitanga do campo e utilizada contra a diarreia, apresentou atividade frente às formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, com alta concentração de sesquiterpenos oxigenados, cujos constituintes principais identificados foram o espatulenol, globulol e (2E,6E) farnesoato de metila. A abundância de sesquiterpenos pode justificar a diferença na atividade antileishmanicida observada entre os óleos essenciais de diferentes espécies de *Eugenia*, um exemplo é a atividade reduzida encontrada na *E. jambolana*, espécie com predominância de monoterpenos (KAUFFMANN et al., 2017).

O extrato etanólico de *E. uniflora* apresentou um relevante potencial leishmanicida, pois inibiu 65% do crescimento de *L. brasiliensis*, testada a uma concentração de 100 µg/mL (SANTOS et al., 2013). Enquanto o extrato metanólico da mesma planta foi considerado inativo contra formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. chagasi* (BRAGA et al., 2007).

Espécies de *Eugenia* também tem apresentado atividade acaricida. O óleo essencial de *E. caryophyllata* foi investigado seu potencial acaricida *in vitro* e *in vivo* contra o ácaro *Psoroptes cuniculi* apresentando boa atividade, sendo o eugenol o composto majoritário (59,3%), possivelmente responsável pela atividade acaricida (FICHI et al., 2007). O estudo realizado por Chaieb et al. (2007b) encontrou humulenol e eugenol como compostos principais e determinou que o óleo de *E. caryophyllata* possui ação antiparasitária, contra *Pediculus capitis* (YANG et al., 2003).

A atividade acaricida dos óleos extraídos das folhas de *E. lutescens* Cambess e *E. langsdorffii* O. Berg, coletadas no período chuvoso e na estação mais seca foram avaliadas contra *Tetranychus urticae*, sendo encontrados α -pineno e β -pineno como componentes majoritários do óleo de *E. Lutescens*, enquanto biciclogermacreno, espatulenol e β -cariofileno predominaram em *E. langsdorffii*. Entre os óleos testados, *E. langsdorffii* coletado em alta temperatura e baixa umidade relativa do ar apresentou uma melhor propriedade acaricida. Entretanto, ambos os óleos coletados em baixa temperatura e alta umidade relativa reduziram drasticamente o número de ovos de ácaro (RIBEIRO et al., 2016).

O extrato de *E. uniflora* reduziu a quantidade de larvas de nematódeos gastrintestinais de ovinos, especialmente *H. contortus* e *Trichostrongylus* sp. presentes em fezes ovinas (HASSUM et al., 2013). Além disso, a atividade anti-tricomônica do extrato metanólico de folhas *E. uniflora* foi superior ou comparável à do metronidazol, sendo o uso popular da planta como agente antiparasitário confirmado como seguro, podendo a mesma ser utilizada na etnomedicina (IBINKULE et al., 2011). As cascas do tronco dessa planta, preparadas através

de decocção com fervura foram testadas contra o protozoário intestinal patogênico *Giardia lamblia*, apresentando atividade com CIM de 0,313 mg/ml (BRANDELLI et al., 2009).

Atividade inseticida e moluscicida

De acordo com o estudo realizado por Silva et al. (2015a), os compostos identificados no óleo essencial extraído das folhas de *E. brejoensis* foram constituídos principalmente de sesquiterpenos (62,7%) e sesquiterpenos oxigenados (26,6%). Os principais constituintes foram δ -cadineno (22,6%), β -cariofileno (14,4%), α -muurolol (9,34%), α -cadinol (8,49%) e biciclogermacreno (7,93%). Esse óleo exibiu atividade moderada contra as larvas de quarto estágio de *A. aegypti*, cuja mortalidade foi observada com soluções contendo mais de 100 ppm de óleo. As concentrações necessárias para matar 50% das larvas do mosquito variaram entre 160 e 280 ppm, obtendo-se um valor médio de CL50 de $214,7 \pm 12,3$ ppm.

E. candolleana D.C. (murtinha, murta, ameixa-da-mata, cereja-roxa), apresenta óleo essencial rico em sesquiterpenos, prevalecendo o β -elemeno ($35,87 \pm 0,13\%$) como componente majoritário. Com a realização de experimentos para testar a atividade larvicida, obteve-se 100% de mortalidade das larvas do *A. aegypti* em 24 horas, após o tratamento com o óleo na concentração de $0,50 \mu\text{g}.\mu\text{L}^{-1}$ sendo a CL50 estimada em $0,30 \mu\text{g}.\mu\text{L}^{-1}$ (NEVES et al., 2017).

O óleo essencial de *E. piauiensis*, cujos compostos majoritários são os sesquiterpenos hidrocarbonetos apresentou atividade contra as larvas de *A. aegypti*, com a concentração letal (CL50) variando de 230 a 292 mg / L após 24 horas de exposição (DIAS et al., 2015).

Bezerra et al. (2002) testaram a atividade moluscicida do extrato etanólico das folhas e da casca de *E. dysenterica* contra o caramujo *Biomphalaria glabrata*, através da submersão de caramujos em solução. Em seguida constatou-se que o extrato obtido da casca não apresentou mortalidade depois de 48 horas, enquanto o extrato obtido das folhas mostrou uma mortalidade de 100% à concentração de 100 ppm e de 10% na concentração de 50 ppm. Esta atividade é explicada pela ação dos taninos condensados e flavonóides presentes no extrato.

Oliveira et al. (2006) avaliaram o potencial moluscicida e larvicida do extrato etanólico das folhas e cascas do caule de *E. malaccensis* L. coletadas no Estado de Alagoas, Brasil, testando-as contra caramujos *Biomphalaria glabrata*, e frente às larvas do mosquito *Aedes aegypti* L. Os extratos etanólicos da casca do caule e das folhas foram inativos frente às larvas de *Aedes aegypti* na concentração de 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$, porém, ativos contra *Biomphalaria glabrata* (CL50 = 42,53 e 41,90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente).

Toxicidade

Uma preocupação recorrente sobre o uso indiscriminado de plantas medicinais com finalidade terapêutica condiz à toxicidade das mesmas (VIEIRA et al., 2012). Extratos de sementes de *E. dysenterica* foram testados quanto à toxicidade em culturas de *Artemia salina* apresentando valores de LD50 de 57,0 mg.mL⁻¹, demonstrando a toxicidade do mesmo (FONSECA et al., 2013).

Sobral-Souza et al. (2019) realizaram um estudo sobre a utilização do extrato e frações de *E. jabolana* contra os efeitos tóxicos de metais pesados como o mercúrio, demonstrando assim a sua citoproteção. Os resultados obtidos determinam que o citado extrato e suas frações são ricas em taninos e derivados de flavonóides, responsáveis pela citoproteção de células vegetais de *L. sativa* devido ao seu potencial antioxidante e quelante. A aplicação de produtos com alto teor de flavonóides pode ser testada como uma estratégia de proteção para o desenvolvimento de vegetais em ambientes contaminados com mercúrio, representando uma técnica de fitorremediação de baixo custo.

Sousa et al. (2018) demonstraram a atividade citoprotetora de *E. jabolana* Lam. contra o alumínio, a qual foi efetiva em um modelo vegetal. Vale destacar que o extrato etanólico apresentou os melhores resultados no crescimento e germinação da alface. Desse modo, essa planta pode se apresentar como alternativa para inibir os efeitos tóxicos em raízes de plantas, considerando que este é um problema recorrente nos solos e que pode afetar o desenvolvimento agrícola.

Conclusão

Os estudos realizados evidenciam a importância das espécies de *Eugenia* spp. obtidas de diferentes fitosionomias. Dentre as diversas potenciais atividades biológicas, este manuscrito abordou atividades: antidiabética, antimoluscicida, antimicrobiana, antiparasitária, fotoprotetora, inseticida, analgésica, antipirética, antiartrítica, cicatrizante, anti-inflamatória, hepatoprotetora, farmacológica, anti-oxidante, gastroprotetora. Assim, tornam-se necessários mais investimentos em pesquisas que investiguem essa vegetação e permitam a descoberta de novas propriedades, além de intensificar o estudo das plantas já descobertas, visando o seu uso de forma segura.

Conflitos de interesse

Os autores declararam não haver quaisquer conflitos de interesses diante da publicação desse artigo.

Referências

- ALBUQUERQUE, R. D. D. G.; PERINI, J. A.; MACHADO, D. E.; ANGELI-GAMBA, T.; ESTEVES, R. S.; SANTOS, M. G.; OLIVEIRA, A. P.; ROCHA, L. Wound Healing Activity and Chemical Standardization of *E. pruniformis* Cambess. **Pharmacogn Mag.** v. 12(48), p. 288–294, 2016.
- ALBUQUERQUE, U. P.; ARAÚJO E. L.; EL-DEIR, A. C. A.; LIMA, A. L. A.; SOUTO, A.; BEZERRA, B. M.; FERRAZ, E. M. N.; FREIRE, E. M. X.; SAMPAIO, E. V. S. B. S.; LASCASAS, F. M. G.; MOURA, G. J. B.; PEREIRA, G. A.; MELO, J. G.; RAMOS, M. A.; RODAL, M. J. N.; SCHIEL, N.; LYRA-NEVES, R. M.; ALVES, R. R. N.; AZEVEDO-JÚNIOR, S. M.; TELINO JÚNIOR, W. R.; SEVERI, W. Caatinga revisited: ecology and conservation of an important seasonal dry forest. **Scientific World Jornal**, v. 205182, 2012.
- APEL, M. A., SOBRAL, M., SCHAPOVAL, E. E., HENRIQUES, A. T., MENUT, C., BESSIERE, J. M. Essential oil composition of *E. florida* and *E. mansoi*. **Journal of Essential Oil Research.** v. 16(4), p. 321-322, 2004.
- ARYA, V.; GUPTA, V. K.; KAUR, R. A review on plants having anti-arthritis potential. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.** v. 7, i. 2, 2011.
- AURICCHIO, M. T., BACCHI, E. M. *E. uniflora* L. “brazilian cherry” leaves: pharmacobotanical, chemical and pharmacological properties. **Rev. Inst. Adolfo Lutz.** v. 62, p. 55–61, 2003.
- AZEVEDO, P. R.; SILVA, L. C. N.; SILVA, A.G.; MACEDO, A. J.; ARAÚJO, J. M.; SILVA, M. V. Antimicrobial activity and phytochemical screening of branches, fruits and leaves of *E. brejoensis*. **Scientia Plena**, v. 8, n. 5, 2012.
- BAKKALI, F., AVERBERK, S., AVERBECK, D., IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils - a review. **Food Chem. Toxicol.** v. 46, p. 446–475, 2008.
- BALOGH, T. S.; PEDRIALI, C. A.; BABY, A. R.; VELASCO, M. V. R.; KANEKO, T. M. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** v. 86(4), p. 732-42, 2011.
- BASTING, R. T.; NISHIJIMA, C. M.; LOPES, J.A.; SANTOS, R. C.; PÉRICO, L. L.; LAUFER, S., BAUER, S.; COSTA, M. F.; SANTOS, L. C.; ROCHA, L. R. M.; VILEGAS, W.; SANTOS, A. R. S., DOS SANTOS, C.; HIRUMA-LIMA, C.A. Antinociceptive, anti-inflammatory and gastroprotective effects of a hydroalcoholic extract from the leaves of *E. punicifolia* (Kunth) DC. in rodents. **Journal of Ethnopharmacology.** v. 157, p 257–267, 2014.

- BASTOS, R. G.; SALLES, B. C. C.; BINI, I. F.; CASTALDINI, L. P.; SILVA, L. C. D.; VILELA, A. A.; MICHELONI, A. L. C.; SILVA, G. M.; SILVA, P. H. C.; MAURE, A. K.; SANTOS, L. L.; ROSA, C. P.; AMORIM, A. F. S.; ROCHA, C. Q.; VILEGAS, W.; PAULA, F. B. A.; SILVA, G. A.; SILVA, M. A. Phytochemical composition, antioxidant and in vivo antidiabetic activities of the hydroethanolic extract of *E. florida* DC. (Myrtaceae) leaves. **South African Journal of Botany**, v. 123, p. 317–332, 2009.
- BENFATTI, C. S.; CORDOVA, S. M.; GUEDES, A.; MAGINA, M. D. A.; CORDOVA, C. M. M. Atividade antibacteriana *in vitro* de extratos brutos de espécies de *E. sp* frente a cepas de mollicutes. **Rev Pan-Amaz Saude**, v.1 n.2, 2010.
- BÉRTOLO, M. B.; BRENOL, C. V.; SCHAINBERG, C. G.; NEUBARTH, F.; LIMA, F. A. C.; LAURINDO, I. M.; SILVEIRA, I. G.; PEREIRA, I. A.; LOURES, M. A. R.; AZEVEDO, M. N.; FREITAS, M. V. C.; PEDREIRA NETO, M. S.; XAVIER, R. M.; GIORGI, R. D. N.; KOWALSKI, S. C.; ANTI, S. M. A. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n.3, p. 151-159, 2007.
- BEZERRA, J.C.B., SILVA, I. A., FERREIRA, H. D., FERRI, P. H., SANTOS, S. C. Molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata* of Brazilian Cerrado medicinal plants. **Fitoterapia**, v. 73(5), p. 428-30, 2002.
- BRAGA, F. G., BOUZADA, M. L. M., FABRI, R. L., MATOS, M. O., MOREIRA, F.O., SCIO, E., COIMBRA, E.S. Antileishmania and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. **J Ethnopharmacol**, v. 111(2), p. 396-402, 2007.
- BRANDÃO, M. G. L., PIGNAL, M., RAMANIUC, S., GRAEL, C. F. F., FAGG, C. W. Useful Brazilian plants listed in the field books of the French naturalist Auguste de Saint-Hilaire (1779–1853). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, p. 488–500, 2012.
- BRANDELLI, C. L. C.; GIORDANI, R. B.; DE CARLI, G. A.; TASCA, T. Indigenous traditional medicine: in vitro anti-giardial activity of plants used in the treatment of diarrhea. **Parasitol Res**, v. 104, p. 1345–1349, 2009.
- BRUNETTI, I. L.; VENDRAMINI, R. C.; JANUÁRIO, A. H.; FRANÇA, S. C.; PEPATO, M. T. Effects and Toxicity of *E. puniceifolia* Extracts in Streptozotocin-Diabetic Rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 44, n. 1, p. 35–43, 2006.
- BRUSTEIN, V. P.; SOUZA-ARAÚJO, F. V.; VAZ, A. F. M.; ARAÚJO, R. V. S.; PAIVA, P. M. G.; COELHO, L. C. B. B.; CARNEIRO-LEÃO, A. M. A.; TEIXEIRA, J. A.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G.; CORREIA, M. T. S. A novel antimicrobial lectin from *E. malaccensis* that stimulates cutaneous healing in mice model. **Inflammopharmacol**, v. 20, p. 315–322, 2012.
- CANTANHEDE FILHO, A. J.; SANTOS, L. S.; GUILHONA, G. M. S. P.; ZOGHBIB, M. G. B.; PORTSC, P. S.; RODRIGUES, I. C. S. Triterpenoides, fenólicos e efeito fitotóxico das folhas de *E. flavescens* DC (Myrtaceae). **Quim. Nova**, v. 40 (3), p. 252-259, 2017.
- CARNEIRO, N. S., ALVES, J. M., ALVES, C. C. F., ESPERANDIM, V. R., MIRANDA, M. L. D. Óleo Essencial das Flores de *E. klotzschiana* (Myrtaceae): Composição Química e Atividades Tripanocida e Citotóxica In vitro. **Rev. Virtual Quim**, v. 9 (3), 2017b.

CARNEIRO, N. S.; ALVES, C. C. F.; ALVES, J. M.; EGEA, M. B.; MARTINS, C. H. G.; SILVA, T. S.; BRETANHA, L. C.; BALLESTE, M. P.; MICKE, G. A.; SILVEIRA, E. V.; MIRANDA, M. L. D. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of essential oils from leaves and flowers of *E. klotzschiana* Berg (Myrtaceae). **Anais Da Academia Brasileira de Ciências**. v. 89(3), p. 1907–1915, 2017a.

CECÍLIO, A. B.; DE FARIA, D.B.; OLIVEIRA, P.C.; CALDAS, S.; DE OLIVEIRA, D.A.; SOBRAL, M.E.G.; DUARTE, M.G.R.; MOREIRA, C.P.S.; SILVA, C.G.; DE ALMEIDA, V.L. Screening of Brazilian medicinal plants for antiviral activity against rotavirus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141. p. 975–981, 2012.

CHAIEB, K.; ZMANTAR, T.; KSOURI, R.; HAJLAOUI, H.; MAHDOUANI, K.; ABDELLY, C.; BAKHROUF, A. Antioxidant properties of the essential oil of *E. caryophyllata* and its antifungal activity against a large number of clinical *Candida* species. **Mycoses**, v. 50, n. 5, p. 403–406, 2007a.

CHAIEB, K.; HAJLAOUI, H.; ZMANTAR, T.; KAHLA-NAKBI, A.B.; ROUABHIA, M.; MAHDOUANI, K.; BAKHROUF, A. The Chemical Composition and Biological Activity of Clove Essential Oil, *E. caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): A Short Review. **Phytother. Res.**, v. 21, p. 501–506, 2007.

CHAN, F. K.; LEUNG, W. K. Peptic ulcer disease. **Lancet**. v. 360, p. 933–941, 2002.

CHATUVERDI, A.; BHAWANI, G.; AGARWAL, P. K.; GOEL, S.; SINGH, A.; GOEL, R. K. Antidiabetic and antiulcer effects of extract of *E. jambolana* seed in mild diabetic rats: study on gastric mucosal offensive acid-pepsin secretion. **Indian J Physiol Pharmacol**, 2009.

CONCEIÇÃO, G. M.; RUGGIERI, A. C.; ARAÚJO, M. F. V.; CONCEIÇÃO, T. T. M. M.; CONCEIÇÃO, M. A. M. M. Plantas do cerrado: comercialização, uso e indicação terapêutica fornecida pelos raizeiros e vendedores. **Scientia Plena**, v.7(12), p. 1-6, 2012.

COSTA, T.R.; FERNANDES, O.F.L.; SANTOS, S.C.; OLIVEIRA, C.M.A.; LIAO, L.M.; FERRI, P.H.; PAULA, J.R.; FERREIRA, H.D.; SALES, B.H.N.; SILVA, M.R.R. Antifungal activity of volatile constituents of *E. dysenterica* leaf oil. **Journal of Ethnopharmacology**, v.72, p. 111–117, 2000.

COSTA, E.V.; DUTRA, L.M.; SALVADOR, M.J.; RIBEIRO, L.H.; GADELHA, F.R.; CARVALHO, J.E. Chemical composition of the essential oils of *Annona pickelii* and *Annona salzmannii* (Annonaceae), and their antitumour and trypanocidal activities. **Nat. Prod. Res.**, v. 27, p. 997–1001, 2013.

COSTA, M. F.; JESUS, T. I.; LOPES, B. R. P.; ANGOLINI, C. F. F.; MONTAGNOLLI, A.; GOMES, L. P.; PEREIRA, G. S.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E.; EBERLIN, M. N.; SANTOS, C.; TOLEDO, K. A. *E. aurata* and *E. puniceifolia* HBK inhibit inflammatory response by reducing neutrophil adhesion, degranulation and NET release. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.16(1), p. 403, 2016.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. (TRAD. BARBOSA, J. B.; DE VASCONCELOS, M. M.; VOEUX, P. J.); ROBBINS – **Patologia Estrutural e Funcional**, 6ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2000.

DAMETTO, A. C.; AGUSTONI, D.; MOREIRA, T. F.; PLAZA, C. V.; PRIETO, A. M.; SILVA, T. A. G.; SOUZA, F. O.; BORALLE, N.; SORBO, J. M.; SILVA, D. H. S.; SOARES, C. P. Chemical composition and *in vitro* chemoprevention assessment of *E. jambolana* Lam. (Myrtaceae) fruits and leaves. **Journal of Functional Foods**, v.36, p.490–502, 2017.

DAS, S.; SARME, G. Study of the hepatoprotective activity of the ethanolic extract of the pulp of *E. jambolana* (Jamun) in albino rats. **J Clin Diagnostic Res**, v. 3, p.1466-1474, 2009.

DAZA, L. D.; FUJITA, A.; GRANATO, D.; FÁVARO-TRINDADE, C. S.; GENOVESE, M. I. Functional properties of encapsulated Cagaita (*E. dysenterica* DC.) fruit extract. **Food Bioscience**, 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.fbio.2017.03.003>.

DIAS, C. N. **Avaliação da atividade larvícida em *Aedes aegypti* L. (DIPTERA: CULICIDAE) de óleos essenciais de espécies vegetais: um estudo de revisão e bioprospecção**. 2013. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Maranhão, 2013.

DIAS, C. N.; ALVES, L. P. L.; RODRIGUES, K. A. F.; BRITO, M. C. A.; ROSA, C. S.; DO AMARAL, F. M. M.; MONTEIRO, O. S.; ANDRADE, E. H. A.; MAIA, J. G. S.; MORAES, D. F. C. Chemical composition and larvicidal activity of essential oils extracted from Brazilian legal Amazon plants against *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2015.

DONADO-PESTANA, C. M.; BELCHIOR, T.; GENOVESE, M. I. Phenolic compounds from cagaita (*E. dysenterica* DC.) fruit prevent bodyweight and fat mass gain induced by a high-fat, high-sucrose diet. **Food Research International**, v. 77(2), p. 177-185, 2015.

DONADO-PESTANA, C. M.; SANTOS-DONADO, P. R.; DAZA, L. D.; BELCHIOR, T.; FESTUCCIA W. T.; GENOVESE, M. I. Cagaita fruit (*E. dysenterica* DC.) and obesity: Role of polyphenols on already established obesity. **Food Research International**, v. 103, p. 40-47, 2018a.

DONADO-PESTANA, C. M.; MOURA, M. H. C.; DEINHAVO, R. L.; SANTIAGO, G. L.; BARROS, H. R. M.; GENOVESE, M. I. Polyphenols from Brazilian native Myrtaceae fruits and their potential health benefits against obesity and its associated complications. **Current Opinion in Food Science**.v. 19, p. 42–49, 2018b.

EHLERS, S.; KAUFMANN, S.H. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. **Trends Immunol**, v. 31, p. 184 – 190, 2010.

FALCÃO, T. R.; ARAÚJO, A. A.; SOARES, L. A. L.; RAMOS, R. T. M.; BEZERRA, I. C. F.; FERREIRA, M. R. A.; NETO, M. A. S.; MELO, M. C. N.; ARAÚJO JR, R. F.; GUERRA, A. C. V. A.; MEDEIROS, J. S.; GUERRA, G. C. B. Crude extract and fractions from *E. uniflora* Linn leaves showed antiinflammatory, antioxidant, and antibacterial activities. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, p. 84, 2018.

FERNANDES, T. G. **Efeito sinérgico do extrato aquoso das folhas de *Psidium guineense* Swartz em associação com agentes antimicrobianos frente a cepas de *Staphylococcus aureus* multidrogas resistente**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.

FERNÁNDEZ-TRUJILLO, J. P.; HERNÁNDEZ, M. S.; CARRILLO, M.; BARRERA, J. Arazá (*E. stipitata* McVaugh). **Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits**, p. 98–117e, 2011.

FERREIRA-NUNES, R.; SILVA, S. M. M.; DE SOUZA, P. E. N.; MAGALHÃES, P. O.; CUNHA-FILHO, M.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M. Incorporation of *E. dysenterica* extract in microemulsions preserves stability, antioxidant effect and provides enhanced cutaneous permeation. **Journal of Molecular Liquids**, 2018. doi:10.1016/j.molliq.2018.06.023.

FICHI, G.; FLAMINI, G.; GIOVANELLI, F.; OTRANTO, D.; PERRUCCI, S. Efficacy of an essential oil of *E. caryophyllata* against *Psoroptes cuniculi*. **Experimental Parasitology**, v. 115(2), p. 168–172, 2007.

FIGUEIREDO, P. L. B.; PINTO, L. C.; COSTA, J. S.; SILVA, J. S.; MOURÃO, R. H. V.; MONTENEGRO, R. C.; SILVA, J. K. R.; MAIA, J. G. S. Composition, antioxidant capacity and cytotoxic activity of *E. uniflora* L. chemotype-oils from the Amazon, *Journal of Ethnopharmacology*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.011>.

FIGUEIRÔA, E. D. O.; SILVA, L. C. N.; MELO, C. M. L.; NEVES, J. K. A. L.; SILVA, N. H.; PEREIRA, V. R. A.; CORREIA, M. T. S. Evaluation of antioxidant, immunomodulatory, and cytotoxic action of fractions from *E. uniflora* L. and *E. malaccensis* L.: correlation with polyphenol and flavanoid content. **Sci World J**, p. 1–7, 2013.

FLORA DO BRASIL 2020 – algas, fungos e plantas. Rio de Janeiro: **Jardim Botânico**: Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: < <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> >. Acesso em: 03 fev. 2018.

FONSECA, R.; SOUZA, N.; CORREA, T. C.; GARCIA, L.; REIS, L. G.; RODRIGUEZ, A. Assessment of toxic potential of Cerrado fruit seeds using *Artemia salina* bioassay. **Food Sci. Technol**, v. 33, p. 251-256, 2013.

FORZZA, R. C.; BAUMGARTZ, J. F.; COSTA, A.; HOPKINS, M. J. G.; LEITMAN, P. M.; LOHMANN, L. G.; MARTINELLI, G.; MENEZES, M.; MORIM, M. P.; NADRUZ-COELHO, M.; PEIXOTO, A. L.; PIRANI, J. R.; QUEIROZ, L. P.; STEHMANN, J. R.; WALTER, B. M. T.; ZAPPI, D. C. As angiospermas do Brasil. In: Forzza et al. (Org.). *Catálogo de Plantas e Fungos do Brasil*. Rio de Janeiro: **Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro; Andrea Jakobsson Estudio**, p.78-89, 2010.

FRANZON, R. C.; **Caracterização de mirtáceas nativas do Sul do Brasil**, 2004. 114f. Dissertação (Mestrado em Agronomia), Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2004.

FRANZON, R. C.; CARPENEDO, S.; VIÑOLY, M. D.; RASEIRA, C. B. M. Pitanga—*E. uniflora* L. In **Exotic Fruits** (pp. 333-338). Academic Press. 2018.

FRASSON, A.P.; SANTOS, O.; DUARTE, M.; TRENTIN, D. S.; GIORDANI, R. B.; DA SILVA, A. G.; DA SILVA, M. V.; TASCA, T.; MACEDO, A. J. First report of anti-Trichomonas vaginalis activity of the medicinal plant *Polygala decumbens* from the Brazilian semi-arid region, Caatinga. **Parasitol Res**, v. 110, p. 2581-2587, 2012.

FRIGHETTO, N.; WELENDORF, R. M.; DA SILVA, A. M. P.; NAKAMURA, M. J.; SIANI, A. C. Purification of betulinic acid from *E. florida* (Myrtaceae) by high-speed counter-current chromatography. **Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques**, v. 16(6), p. 411-414, 2005.

GALENO, D. M. L.; CARVALHO, R. P.; BOLETI, A. P. A.; LIMA, A. S.; DE ALMEIDA, P. D. O.; PACHECO, C. C.; DE SOUZA, T. P.; LIMA, E. S. Extract from *E. punicifolia* is an Antioxidant and Inhibits Enzymes Related to Metabolic Syndrome. **Appl Biochem Biotechnol**, v. 172, p. 311-324, 2014.

GALHEIGO, M. R. U.; PRADO, L. C. S.; MUNDIN, A. M. M.; GOMES, D. O.; R. CHANG.; LIMA, A. M. C.; CANABRAVA, H. A. N.; BISPO-DA-SILVA, L. B. Antidiarrhoeic effect of *E. dysenterica* DC (Myrtaceae) leaf essential oil. **Natural Product Research**, 2015.

GARZÓN, G. A.; NARVÁEZ-CUENCA, C. E.; KOPEC, R. E.; BARRY, A. M.; RIEDL, K. M.; SCHWARTZ, S. J. Determination of Carotenoids, Total Phenolic Content, and Antioxidant Activity of Arazá (*E. stipitata* McVaugh), an Amazonian Fruit. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60(18), p. 4709–4717, 2012.

GENOVESE, M. I.; PINTO, S. G. A. E.; DE SOUZA, F. M. Bioactive compounds and antioxidant capacity of exotic fruits and commercial frozen pulps from Brazil. **Food Science and Technology International**, v. 14, p. 207-214, 2008.

GIL, P. R. **Wilderness – Earth's cast wild places**. México: Cemex, 2002.

GIULIETTI, A. M.; BOCAGE NETA A. L.; CASTRO A. A. J. F.; GAMARRA-ROJAS, C. F. L.; SAMPAIO, E. V. S. B.; VIRGÍNIO, J. F.; QUEIROZ, L. P.; FIGUEIREDO, M. A.; RODAL, M. J. N.; BARBOSA, M. R. V.; HARLEY, R. M. Diagnóstico da vegetação nativa do domínio Caatinga, p. 48-78, 2003.

GONÇALVES, A. E. S. S.; LAJOLO, F. M.; GENOVESE, M. I. Chemical composition and antioxidant/antidiabetic potential of Brazilian native fruits and commercial frozen pulps. **J. Agric. Food Chem**, v. 58, p. 4666-4674, 2010.

GRANATO, D., ALEZANDRO, M.R., NAZZARO, F. Food bioactive compounds: Quality control and bioactivity. **Food Research International**, 2015. doi: 10.1016/j.foodres.2015.10.01.

GRANGEIRO, M. S.; CALHEIROS-LIMA, A. P.; MARTINS, M. F.; ARRUDA, J. F.; GARCEZ-DO-CARMO, L.; SANTOS, W. C. Pharmacological effects of *E. punicifolia* (Myrtaceae) in cholinergic nicotinic neurotransmission. **J Ethnopharmacol**, v.108, p. 26- 30, 2006.

GUIMARÃES, A. G.; MELO, M. S.; BONFIM, R. R.; PASSOS, L. O.; MACHADO, S. M. F.; RIBEIRO, A. S.; SOBRAL, M.; THOMAZZI, S. M.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the essential oil of *E. candolleana* DC., Myrtaceae, on mice. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19(4), p. 883-887, 2009.

HASSUM, I. C.; VENTURI, C. R.; GOSMANN, G.; DEIRO, A. M. G. Ação dos extratos de quatro plantas sobre larvas infectantes de nematódeos gastrintestinais de ovinos. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 18 (2), p. 278-287, 2013.

HIRANO, T.; ARIMITSU, J.; HIGA, S.; NAKA, T.; OGATA, A.; SHIMA, Y. Luteolin, a flavonoid, inhibits CD40 ligand expression by activated human basophils. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 140, p. 150-156, 2006.

IBIKUNLE, G. F.; ADEBAJO, A. C.; FAMUYIWA, F. G.; ALADESANMI, A. J.; ADEWUNMI, C. O. *In-vitro* evaluation of anti-trichomonal activities of *E. uniflora* leaf. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 8(2), p. 170—176, 2011.

INFANTE, J.; ROSALEN, P.L.; LAZARINI, J.G.; FRANCHIN, M.; ALENCAR, S. M. Antioxidant and anti-inflammatory activities of unexplored Brazilian native fruits. **PLoS One** v. 11, p. 1–13, 2016.

Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE, 2016), www.inpe.br.

JASMINE, R.; SELVAKUMAR, B. N.; DAISY, P.; IGNACIMUTHU, S. Activity of *E. jambolana*, an ethnomedical plant, against drug-resistant bacteria. **Pharmaceutical Biology**, v. 48(4), p. 405–410, 2010.

JOSHI, B.; SAH, G. P.; BASNET, B. B.; BHATT, M. R.; SHARMA, D.; SUBEDI, K.; PANDEY, J.; MALLA, R. Phytochemical extraction and antimicrobial properties of different medicinal plants: *Ocimum sanctum* (Tulsi), *E. caryophyllata* (Clove), *Achyranthes bidentata* (Datiwan) and *Azadirachta indica* (Neem). **Journal of Microbiology and Antimicrobials**. 2011; Vol. 3(1), pp. 1-7.

KAUFFMANN, C.; ETHUR, E. M.; AROSSI, K.; HOEHNE, L.; FREITAS, E. M.; MACHADO, G. M. C.; CAVALHEIRO, M. M. C.; FLACH, A.; COSTA, L. A. M. A.; GNOATTO, S. C. B. Chemical composition and evaluation preliminary of antileishmanial activity in vitro of essential oil from leaves of *E. pitanga*, a native species of southern of Brazil. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 20 (2), p. 559-569, 2017.

KHALILZADEH, E.; HAZRATI, R.; SAIAH, G. V. Effects of topical and systemic administration of *E. caryophyllata* buds essential oil on corneal anesthesia and analgesia. **Research in pharmaceutical sciences**, v. 11(4), p. 293, 2016.

KNOBLOCH, K.; PAULI, A.; IBERL, B.; WEIGAND, H.; WEIS, N. Antibacterial and antifungal properties of essential oil components. **J. Essent. Oil Res**, v. 1, p. 118–119, 1989.

KUMARASAMYRAJA, D.; JEGANATHAN, N. S.; MANAVALAN, R. A Review on Medicinal Plants with Potential Wound Healing Activity. **International Journal of Pharma Sciences**, v. 2, n. 4, p. 101-107, 2012.

LAZARINI, J. G.; SARDI, J. C. O.; FRANCHIN, M.; NANI, B. D.; FREIRES, I. A.; INFANTE, J.; PASCHOAL, J. A. R.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L. Bioprospection of *E. brasiliensis*, a Brazilian native fruit, as a source of anti-inflammatory and antibiofilm compounds. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p. 132–139, 2018.

LEITE, P. E. C.; ALMEIDA, K. B.; LAGROTA-CANDIDO, J.; TRINDADE, P.; SILVA, R. F.; RIBEIRO, M. G. L.; LIMA-ARAÚJO, K. G.; SANTOS, W. C.; QUIRICO-SANTOS, T. Anti-Inflammatory Activity of *E. puniceifolia* Extract on Muscular Lesion of mdx Dystrophic Mice. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 111, p. 1652–1660, 2010.

LEITE, P. E. C.; LIMA-ARAÚJO, K. G.; FRANÇA, G. R.; LAGROTA-CANDIDO, J.; SANTOS, W. C.; QUIRICO-SANTOS, T. Implant of Polymer Containing Pentacyclic Triterpenes from *E. puniceifolia* Inhibits Inflammation and Activates Skeletal Muscle Remodeling. **Arch. Immunol. Ther. Exp.**, v. 62(6), p. 483-491, 2014.

LIMA, T. B.; SILVA, O. N.; OLIVEIRA, J. T. A.; VASCONCELOS, I. M.; SCALABRIN, F. B.; ROCHA, T. L.; GROSSI-DE-SÁ, M. F.; SILVA, L. P.; GUADAGNIN, R. V.; QUIRINO, B. F.; CASTRO, C. F. S.; LEONARDECZ, E.; FRANCO, O. L. Identification of *E. dysenterica* laxative peptide: A novel strategy in the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome. *Peptides*. 2010; 31(8):1426–1433.

LIMA, T.B.; SILVA, O. N.; SILVA, L. P.; ROCHA, T. L.; GROSSI-DE-SA´, M. F.; FRANCO, O. L.; LEONARDECZ, E. *In vivo* effects of cagaita (*E. dysenterica* DC) leaf extracts on diarrhea treatment. **Evid Based Complement Alternat Med**, 2011.

LIMA, A. B.; LIMA, D. D.; VIEIRA, M. R.; POLETTO, M. Z.; MAGRO, D. D. D.; BARAUNA, S. C.; ALBERTON, M. D.; PEREIRA, E. M.; PEREIRA, N. R.; SALAMAIA, E. M.; SIEBERT, D. A. Hypolipemiant and antioxidant effects of *E. brasiliensis* in an animal model of coconut oil-induced hypertriglyceridemia. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 642–649, 2017.

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.

LIONNET L, BEAUDRY F, VACHON P. Intrathecal eugenol administration alleviates neuropathic pain in male Sprague-Dawley rats. **Phytother Res**, v. 24, p. 1645–1653, 2010.

LORENZI, H., MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais do Brasil**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, p. 544, 2002.

MACHADO, K. E.; CECHINEL FILHO, V.; TESSAROLO, M. L.; MALLMANN, R.; MEYRE SILVA, C.; BELLA, C. A. Potent antibacterial activity of *E. umbelliflora*. **Pharmaceutical Biology**, v. 43, n. 7, p. 636–639, 2005.

MAGINA, M. D. A.; DALMARCO, E. M.; WISNIEWSKI JR., A.; SIMIONATTO, E. L.; DALMARCO, J. B.; PIZZOLATTI, M. G.; BRIGHENTE, I. M. C. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils of *E. species*. **Journal of Natural Medicines**, v. 63, i. 3, p. 345–350, 2009.

MAGINA, M. A.; GILIOLI, A.; MORESCO, H. H.; COLLA, G.; PIZZOLATTI, M.; BRIGHENTE, I.M.C. Atividade antioxidante de três espécies de *E. (Myrtaceae)*. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.29, p. 376-382, 2010.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **An bras Dermatol**, v. 78(4), p. 393-410, 2003.

MEDEIROS, J. R.; MEDEIROS, N.; MEDEIROS, H.; DAVIN, L. B.; LEWIS, N. G. Composition of the Bioactive Essential Oils from the Leaves of *E. stipitata* McVaugh ssp. sororia from the Azores. **Essent. Oil Res**, v. 15, p. 293-295, 2003.

MENDES, J. F.; MARTINS, H. H. A.; OTONI, C. G.; SANTANA, N. A.; SILVA, R. C. S.; SILVA, A. G.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S.; MACHADO, G.; PINHEIRO, A. C. M.; PICCOLI, R. H.; OLIVEIRA, J. E. Chemical composition and antibacterial activity of *E. brejoensis* essential oil nanoemulsions against *Pseudomonas fluorescens*, LWT - **Food Science and Technology**, 2018. doi: 10.1016/j.lwt.2018.04.015.

MEYRE-SILVA, C.; PETRY, C.M.; BERTÉ, T.E.; BECKER, R.G.; ZANATTA, F.; DELLE-MONACHE, F.; CECHINEL-FILHO, V.; ANDRADE, S.F. Phytochemical analyses and gastroprotective effects of *E. umbelliflora* (Myrtaceae) on experimental gastric ulcers. **Nat Prod Commun**, v. 4, p. 911–916, 2009.

Ministério do Meio Ambiente (MMA), 2011. www.mma.gov.br.

MOREIRA, L. C.; ÁVILA, R. I.; VELOSO, D. F. M. C.; PEDROSA, T. N.; LIMA, E. S.; COUTO, R. O.; LIMA, E. M.; BATISTA, A. C.; PAULA, J. R.; VALADARES, M. C. *In vitro* safety and efficacy evaluations of a complex botanical mixture of *E. dysenterica* DC. (Myrtaceae): Prospects for developing a new dermocosmetic product. **Toxicology in vitro**, 2017. doi: 10.1016/j.tiv.2017.04.002.

MORENO, P. R. H.; LIMA, M. E. L.; SOBRAL, M.; YOUNG, M. C. M.; CORDEIRO, I.; APEL, M. A.; LIMBERGER, R. P.; HENRIQUES, A. T. Essential oil composition of fruit colour varieties of *E. brasiliensis* Lam. **Sci. agric.**, v. 64 no.4, 2007.

NADER, T. T. **Potencial de atividade antimicrobiana in vitro de extratos vegetais do cerrado frente estirper de *Staphylococcus aureus***. 2010, Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, 2010.

NERI-NUMA, I. A.; CARVALHO-SILVA, L. B.; MORALES, J. P.; MALTA, L. G.; MURAMOTO, M. T.; FERREIRA, J. E. M.; CARVALHO, J. E.; RUIZ, A. L. T. G.; JUNIOR, M. R. M.; PASTORE, G. M. Evaluation of the antioxidant, antiproliferative and antimutagenic potential of araçá-boi fruit (*E. stipitata* Mc Vaugh — Myrtaceae) of the Brazilian Amazon Forest. **Food Research International**, v. 50, p. 70–76, 2013.

NEVES, I. A., REZENDE, S. R. F., KIRK, J. M., PONTES, E. G., DE CARVALHO, M. G. Composition and Larvicidal Activity of Essential Oil of *E. candolleana* DC. (MYRTACEAE) against *Aedes aegypti*. **Rev. Virtual Quim**, v. 9 (6), p. 2305-2315, 2017.

NICÁCIO, A. E.; ROTTA, E. M.; BOEING, J. S.; BARIZÃO, E. O.; KIMURA, E.; VISENTAINER, J. V.; MALDANER, L. Antioxidant Activity and Determination of Phenolic Compounds from *E. involucrata* DC. Fruits by UHPLC-MS/MS. **Food Anal. Methods**, 2017.

NIKOUI, V.; OSTADHADI, S.; BAKHTIARIAN, A.; ABBASI-GOUJANI, E.; HABIBIAN-DEHKORDI, S.; REZAEI-ROSHAN, M.; ... GIORGI, M. The anti-inflammatory and antipyretic effects of clove oil in healthy dogs after surgery. **PharmaNutrition**, v. 5(2), p. 52-57, 2007.

NUÑES, L.; AQUINO, M. D. Microbicide activity of clove essential oil (*E. caryophyllata*). **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 4, p. 1255-1260, 2012.

OLIVEIRA, R. N.; DIAS, I. J. M.; CÂMARA, C. A. G. Estudo comparativo do óleo essencial de *E. puniceifolia* (HBK) DC. de diferentes localidades de Pernambuco. **Rev. bras. Farmacog.**, v. 15(1), 2005.

OLIVEIRA, A. M.; HUMBERTO, M. M. S.; SILVA, J. M.; ROCHA, R. F. A. SANT'ANA, A. E. G. Estudo fitoquímico e avaliação das atividades moluscicida e larvicida dos extratos da casca do caule e folha de *E. malaccensis* L. (Myrtaceae). **Rev. Bras. Farmacogn**, v. 16, p. 618-624, 2006.

OLIVEIRA, T. C. Avaliação das atividades antioxidante e fotoprotetora de extrato de *E. uniflora* L. (Myrtaceae) visando aplicações cosméticas. 2016. 90 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, 2016.

ÖZTÜRK, A.; ÖZBEK, H. The anti-inflammatory activity of *E. caryophyllata* essential oil: an animal model of antiinflammatory activity. **Eur J Gen Med**, v. 2(4), p. 159-163, 2005.

PAI, R. J.; VALDER, B.; PALATY, P. L.; SHIVASHANKARA, A. R.; BALIGA, M. S. Gastrointestinal Protective Effects of *E. jambolana* Lam. (Black Plum) and Its Phytochemicals. **Bioactive Food as Dietary Interventions for Liver and Gastrointestinal Disease**, 2013; 369–382. doi:10.1016/b978-0-12-397154-8.00043-9.

PARK, S. H.; SIM, Y.B.; LEE, J.K.; KIM, S.M.; KANG, Y.J.; JUNG, J. S. The analgesic effects and mechanisms of orally administered eugenol. **Arch Pharm Res.**, v. 34, p. 501–507, 2011.

PATWARDHAN, J.; BHATT, P. Ultraviolet-B Protective Effect of Flavonoids from *E. caryophyllata* on Human Dermal Fibroblast Cells. **Pharmacogn Mag**, 2015.

PEREIRA, R. A.; ZOGHBI, M. G. B.; BASTOS, M. N. C. Essential oils of twelve species of Myrtaceae growing wild in the sandbank of the Resex Maracanã, State of Pará, Brazil. **J. Essent. Oil Bear. Plants**, v. 13, p. 440–450, 2010.

PEREIRA, N. L. F.; AQUINO, P. E. A.; JÚNIOR, J. A. S.; CRISTO, J. S.; VIEIRA FILHO, M. A.; MOURA, F. F.; FERREIRA, N. M. N.; SILVA, M. K. N.; NASCIMENTO, E. M.; CORREIA, F. M. A.; CUNHA, F. A. B.; BOLIGON, A. A.; COUTINHO, H. D. M.; RIBEIRO-FILHO, J.; MATIAS, E. F. F.; GUEDES, M. I. F. Antibacterial activity and antibiotic modulating potential of the essential oil obtained from *E. jambolana* in association

with led lights. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 174, p.144-149, 2017.

PÉRICO, L. L.; RODRIGUES, V. P.; OHARA, R.; NUNES, V. V. A.; ROCHA, L. R. M.; VILEGAS, W. SANTOS, C.; HIRUMA-LIMA, C. A. Can the gastric healing effect of *E. puniceifolia* be the same in male and female rats? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 02, p. 012, 2019.

PRADO, L. C. S.; SILVA, D. B.; OLIVEIRA-SILVA, G. L.; HIRAKI, K. R. N.; CANABRAVA, H. A. N.; BISPO-DA-SILVA, L. B. The gastroprotective effects of *E. dysenterica* (Myrtaceae) leaf extract: The possible role of condensed tannins. **Biol Pharm Bull.** 2014; 37(5):722-730.

QUAVE, C. L.; PLANO, L. R. W.; PANTUSO, T.; BENNETT, B. C. Effects of extracts from Italian medicinal plants on planktonic growth, biofilm formation and adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, p. 418–428, 2008.

QUEIROZ, J. M. G.; SUZUKI, M. C. M.; MOTTA, A. P. R.; NOGUEIRA, J. M. R.; CARVALHO, E. M. Aspectos populares e científicos do uso de espécies de *E.* como fitoterápico. **Revista Fitos**, v. 9(2), p. 73-159, 2015.

RAUT, J. S.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 250-264, 2014.

REVILLA, J. **Plantas úteis da Bacia Amazônica**. INPA. Rio de Janeiro, 2002.

REYNERTSON, K. A.; YANG, H.; JIANG, B.; BASILE, M. J.; KENNELLY, E. J. Quantitative analysis of antiradical phenolic constituents from fourteen edible Myrtaceae fruits. **Food Chemistry**, v. 109(4), p. 883–890, 2008.

RIBEIRO, P. H. S.; SANTOS, M. L.; CAMARA, C. A. G.; BORN, F. S.; FAGG, C. W. Seasonal chemical compositions of the essential oils of two *E.* species and their acaricidal properties. **Quim. Nova**, v. 39 (1), p. 38-43, 2016.

ROOSITA, K.; KUSHARTO, C. M.; SEKIYAMA, M.; FACHRUROZI, Y.; OHTSUKA, R. “Medicinal plants used by the villagers of a Sundanese community in West Java, Indonesia,” **Journal of Ethnopharmacology**, v. 115, no. 1, p. 72–81, 2008.

SALES, D. S.; CARMONA, F.; AZEVEDO, B. S.; TALEB-CONTINI, S. H.; BARTOLOMEU, A. C. D.; HONORATO, F. B.; MARTINEZ, E. Z.; PEREIRA, A. M. S. *E. puniceifolia* (Kunth) DC. as an Adjuvant Treatment for Type-2 Diabetes Mellitus: A non-Controlled, Pilot Study. **Phytotherapy Research**, v. 28, p. 1816–1821, 2014.

SAMPAIO, M. G. V.; SANTOS, C. R. B.; VANDESMET, L. C. S.; SANTOS, B. S.; SANTOS, I. B. S.; CORREIA, M. T. S.; MARTINS, A. L. B.; SILVA, L.C. N.; MENEZES, I. R. A.; GOMEZ, M. C. V.; SILVA, M. V. Chemical composition, antioxidant and antiprotozoal activity of *E. gracillima* Kiaersk. leaves essential oil. **Natural Product Research**, 2019; DOI: 10.1080/14786419.2019.1644506.

SANTOS, K. K. A.; MATIAS, E. F. F.; TINTINO, S. R.; SOUZA, C. E. S.; BRAGA, M. F. B. M.; GUEDES, G. M. M.; ROLÓN, M.; VEJA, C.; AARIAS, A. R.; COSTA, J. G. M.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M. Anti-Trypanosoma cruzi and cytotoxic activities of *E. uniflora* L. **Exp. Parasitol**, v. 131, p. 130–132, 2012.

SANTOS, K. K. A.; ROLÓN, M.; VEGA, C.; ARIAS, A. R.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M. Atividade leishmanicida *in vitro* de *E. uniflora* e *Momordica charantia*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34(1), p. 47-50, 2013.

SANTOS, P. F.; GOMES, L. N.; MAZZEI, J. L.; FONTÃO, A. P. A.; SAMPAIO, A. L.; SIANI, A. C.; VALENTE, L. M. Polyphenol and triterpenoid constituents of *E. florida* DC. (MYRTACEAE) leaves and their antioxidant and cytotoxic potential. **Química Nova**, 2018; 41(10), 1140-1149.

SANTOS, J. F. S.; ROCHA, J. E.; BEZERRA, C. F.; SILVA, M. K. N.; MATOS, Y. M. L.; FREITAS, T. S.; SANTOS, A. T. L.; CRUZ, R. P.; MACHADO, A. J. T.; RODRIGUES, T. H. S.; BRITO, E. S.; SALES, D. L.; OLIVEIRA, W. A.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M.; MORAIS-BRAGA, M. F. B. Chemical composition, antifungal activity and potential anti-virulence evaluation of the *E. uniflora* essential oil against *Candida* spp. **Food Chemistry**. 2018.

SARDI, J. C. O.; FREIRES, I. A.; LAZARINI, J. G.; INFANTE, J.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P.L. Unexplored endemic fruit species from Brazil: Antibiofilm properties, insights into mode of action, and systemic toxicity of four *E. spp.*, **Microbial Pathogenesis**. 2017, doi: 10.1016/ j.micpath.2017.02.044.

SAUSEN, T. L.; LÖWE, T. R.; FIGUEIREDO, L. S.; BUZATTO, C. R. Avaliação da atividade alelopática do extrato aquoso de folhas de *E. involucrata* e *A. sellowiana*. **Polibotânica**. 2009; v.27, p.145-158.

SAUTER, I. P.; ROSSA, G. E.; LUCAS, A. M.; CIBULSKI, S. P.; ROEHE, P. M.; SILVA, L. A. A.; ROTT, M. B.; VARGAS, R. M. F.; CASSEL, E.; VON POSER, G. L. Chemical composition and amoebicidal activity of *Piper hispidinervum* (Piperaceae) essential oil. **Industrial Crops and Products**, v. 40, p. 292–295, 2012.

SELL, A. M.; COSTA, C. P. Effects of plant lectins on in vitro fibroblast proliferation. **Braz Arch Biol Technol**. v. 46, p. 349–354, 2003.

SHAMS-UD-DOHA, K. M.; AKTER, M.; AL MAHMUD, Z.; APU, A. S.; HOWLADER, M. A. Antinociceptive activity of the methanol extracts of leaves of *E. fruticosa* (Roxb.) and *Glycosmis pentaphylla* (Retz.) in Swiss albino mice. **JAPHAC**, v. 2, p. 99-102, 2012.

SHARMA J. N.; SRIVASTAVA, K.C.; GAN, E. K. Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. **Pharmacol**, v. 49(5), p. 314-8.7, 1994.

SHUKLA M. Consumption of hydrolysable tannins- rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. **Nutrition**, v. 24(7-8), p. 733-743, 2008.

- SIEBERT, D.A.; TENFEN, A.; YAMANAKA, C. N.; CORDOVA, C. M. M. M.; SCHARF, D.R.; SIMIONATTO, E. L.; ALBERTON, M. D. Evaluation of seasonal chemical composition, antibacterial, antioxidant and anticholinesterase activity of essential oil from *E. brasiliensis* Lam. **Natural Product Research**, v. 29, n. 3, p. 289–292, 2014.
- SILVA, R. S. M; CHAVES, L. J.; NAVES, R. V. Caracterização de frutos e árvores de cagaita (*E. dysenterica* DC.) no Sudeste do estado de Goiás, Brasil. **Rev. Bras. Frutic**, v. 23 (2), p. 330–334, 2001.
- SILVA, A. G.; ALVES, R. C. C.; FILHO, C. M. B.; BEZERRA, P. C. S.; SANTOS, L. M. M.; FOGLIO, M. A.; NAVARRO, D. M. A. F.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S. Chemical composition and larvicidal activity of the essential oil from of *E. brejoensis* Mazine (Myrtaceae). **Journal of Essencial Oil Bearing Plants**, v. 18 (6), p. 1441 – 1447, 2015a.
- SILVA, S. M. M.; SILVA, C. A. G.; FONSECA-BAZZO, Y. M.; MAGALHÃES, P. O.; SILVEIRA, D. *E. dysenterica* Mart. Ex Dc. (Cagaita): planta brasileira com potencial terapêutico. **Infarma - Ciências Farm**, v. 27 (1), p. 49.
- SILVA, J. K. R.; ANDRADE E. H. A.; BARRETO, L. H.; SILVA, N. C. F.; RIBEIRO, A. F.; MONTENEGRO, R. C.; MAIA, J. G. S. Chemical Composition of Four Essential Oils of *E.* from the Brazilian Amazon and Their Cytotoxic and Antioxidant Activity. **Medicines**, v. 4(3), 2017.
- SILVA, S. M. M.; COSTA, C. R. R.; GELFUSO, G. M.; GUERRA, E. N. S.; NÓBREGA, Y. K. M.; GOMES, S. M.; PIC-TAYLOR, A.; FONSECA-BAZZO, Y. M.; SILVEIRA, D.; MAGALHÃES, P. O. Wound Healing Effect of Essential Oil Extracted from *E. dysenterica* DC (Myrtaceae) Leaves. **Molecules**, 2019.
- SIMÕES, R. R.; KRAUS, S. I.; COELHO, I. S.; DAL-SECCO, D.; SIEBERT, D. A.; MICKE, G. A.; ALBERTON, M. D.; SANTOS, A. R. S. *E. brasiliensis* leaves extract attenuates visceral and somatic inflammatory pain in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, 2018.
- SINGH, R.; KAUR, N.; KISHORE, L.; GUPTA, G. K. Management of diabetic complications: a chemical constituents based approach. **J. Ethnopharmacol**, v. 150, p. 51–70, 2013.
- SIQUEIRA, E. M. A.; ROSA, F. R.; FUSTINONI, A. M.; SANT’ANA, L. P.; ARRUDA, S. F. Brazilian Savanna Fruits Contain Higher Bioactive Compounds Content and Higher Antioxidant Activity Relative to the Conventional Red Delicious Apple. **PLOS ONE**, v. 8 (8), 72826, 2013.
- SLOWING, K.; CARRETERO, E.; VILLAR, A. Anti-inflammatory activity of leaf extracts of *E. jambos* in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 43, p. 9-11, 1994.
- SOBEH, M.; EL-RAEY, M.; REZQ, S.; ABDELFAHATTAH, M. A. O.; PETRUK, G.; OSMAN, S.; EL-SHAZLY, A. M.; EL-BESHBISHY, H. A.; MAHMOUD, M. F.; WINK, M. Chemical profiling of secondary metabolites of *E. uniflora* and their antioxidant, anti-inflammatory, pain killing and anti-diabetic activities: A comprehensive approach. **Journal of Ethnopharmacology**, 2019; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111939>.

SOBRAL - SOUZA, C. E.; SILVA, A. R. P.; LEITE, N. F.; ROCHA, J. E.; SOUSA, A. K.; COSTA, J. G. M.; MENEZES, I. R. A.; CUNHA, F. A. B.; ROLIM, L. A.; COUTINHO, H.D.M. Phytotoxicity reduction of the mercury chloride effect by natural products from *E. jabolana* Lam.: A new strategy against the toxic metal pollution. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 170, p. 461–467, 2019.

SOUSA, R. M. F.; MORAIS, S. A. L.; VIEIRA, R. B. K.; NAPOLITANO, D. R.; GUZMAN, V. B.; MORAES, T. S.; CUNHA, L. C. S.; MARTINS, C. H. G.; CHANG, R.; AQUINO, F. J. T. NASCIMENTO, E. A.; OLIVEIRA, A. Chemical composition, cytotoxic, and antibacterial activity of the essential oil from *E. calycina* Cambess. leaves against oral bacteria. **Industrial crops and products**, v. 65, p. 71-78, 2015.

SOUSA, A. K.; SOBRAL – SOUZA, C. E.; ROLIM, L. A.; SILVA, A. R. P.; LEITE, N. F.; ROCHA, J. E.; COUTINHO, H. D. M. LC-MS characterization and Reduction of the phytotoxic effect of aluminium by natural products from *E. jabolana* Lam. **Applied Geochemistry**, 2018; doi: 10.1016/j.apgeochem.2018.09.010.

SOUZA, F. P.; CAMPOS, G. R.; PACKER, J. F. Determinação da atividade fotoprotetora e antioxidante em emulsões contendo extrato de *Malpighia glabra* L. – Acerola. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 34(1), p. 69-77, 2013.

SOUZA, G. A. G., OLIVEIRA, E. C., VAROTTI, F. P., MORAES, W. P. *In vitro* and *in vivo* antimalarial potential of oleoresin obtained from *Copaifera reticulata* Ducke (Fabaceae) in the Brazilian amazon rainforest. **Phytomedicine**, v. 15, p. 111–118, 2016.

Souza, L. I. O.; Silva, P. C. B.; Navarro, D. M. A. F.; Silva, A. G.; Correia, M. T. S.; Da Silva, M. V.; De Figueiredo, R. C. B. Q. The chemical composition and trypanocidal activity of essential oils from Brazilian Caatinga plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017a; 96: 1055–1064.

SOUZA, C. E. S.; SILVA, A. R. P.; ROCHA, J. E.; GOMEZ, M. C. V.; ROLÓM, M.; CORONEL, C.; COSTA, J. G. M.; NETTO, M. L. C.; ROLIM, L. A.; COUTINHO, H. D. M. LC-MS characterization, anti-kinetoplastide and cytotoxic activities of natural products from *E. jabolana* Lam. and *E. uniflora*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7(9), p. 836-841, 2017b.

SOUZA, A. M.; OLIVEIRA, C. F.; OLIVEIRA, V. B.; BETIM, F. C. M.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D. Traditional Uses, Phytochemistry, and Antimicrobial Activities of *E. Species* – A Review. **Planta Med**, v. 84, p. 1232–1248, 2018.

SOUZA, A. M.; ARMSTRONG, L.; MERINO, F. J. Z.; COGO, L. L.; MONTEIRO, C. L. B.; DUARTE, M. R.; MIGUEL, O.G.; MIGUEL, M. D. *In vitro* effects of *E. pyriformis* Cambess., Myrtaceae: Antimicrobial activity and synergistic interactions with Vancomycin and Fluconazole. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 8(35), p. 862–867, 2019.

SOUZA, P. M., ELIAS, S. T., SIMEONI, L. A., DE PAULA, J. E., GOMES, S. M., GUERRA, E. N. S.; MAGALHAES, P. O. Plants from Brazilian Cerrado with potent tyrosinase inhibitory activity. **PLoS One**, v. 7(11), e48589, 2012.

SRIVASTAVA, S.; CHANDRA, D. Pharmacological potentials of *Syzygium cumini*: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93(9), p. 2084–2093, 2013.

TACHAKITTIRUNGROD, S.; OKONOGI, S.; CHOWWANAPHOONPOHN, S. Study on antioxidant activity of certain plants in Thailand: mechanism of antioxidant action of guava leaf extract. **Food Chemistry**, v. 103, no. 2, p. 381-388, 2007.

TAKAOA, L. K.; IMATOMIB, M.; GUALTIERIA, S. C. J. Antioxidant activity and phenolic content of leaf infusions of Myrtaceae species from Cerrado (Brazilian Savanna). **Braz. J. Biol.** v. 75, n. 4, p. 948-952, 2015.

TENFEN, A.; SIEBERT D. A.; YAMANAKA, C. N.; CÓRDOVA, C. M. M.; SCHARF, D. R.; SIMIONATTO, E. L.; ALBERTON, M. D. Chemical composition and evaluation of the antimicrobial activity of the essential oil from leaves of *E. platysema*. **Natural Product research**, 2015.

THOMAZ, D. V., PEIXOTO, L. F., DE OLIVEIRA, T. S., FAJEMIROYE, J. O., DA SILVA NERI, H. F., XAVIER, C. H.; GHEDINI, P. C. Antioxidant and Neuroprotective Properties of *E. dysenterica* Leaves. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2018.

TRENTIN, D. S.; GIORDANI, R. B.; ZIMMER, K. R.; SILVA, A. G.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S.; BAUMVOL, I. J. R.; MACEDO, A. J. Potential of medicinal plants from the Brazilian semi-arid region (Caatinga) against *Staphylococcus epidermidis* planktonic and biofilm lifestyles. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, p. 327-335, 2011.

TRENTIN, D. S.; ZIMMER, K. R.; SILVA, M. V.; BRANDT, R. G.; MACEDO, A. J. Medicinal plants from Brazilian Caatinga: antibiofilm and antibacterial activities against *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Caatinga, Mossoró**, v. 27 (3), p. 264 – 271, 2014.

VECHI, G.; CAMPOS, A.; ROSA, R. L.; CAPISTRANO, K.; ZERMIANI, K.; BUZZI, F.C.; ANDRADE, S. F.; FILHO, V. C. Analyses of chemical composition and gastroprotective and antinociceptive properties of *E. involucre* DC. Leaves. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 8(04), p. 079-083, 2018.

VEIGAS, J. M.; SHRIVASTAVA, R.; NEELWARNE, B. Efficient amelioration of carbon tetrachloride induced toxicity in isolated rat hepatocytes by *Syzygium cumini* Skeels extract. **Toxicology in vitro**, v. 22(6), 1440–1446, 2008.

VELASCO, M. R. V.; BALOGH, T. S.; PEDRIALI, C. A.; SARRUF, F. D.; PINTO, C. A. S. O.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R. Associação da Rutina com p-Metoxicinamato de Octila e Benzofenona-3: Avaliação *In vitro* da Eficácia Fotoprotetora por Espectrofotometria de Refletância. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 27 (1), p. 23-7, 2008.

VITEK, R., DE NOVAIS, L. M., TORQUATO, H. F., PAREDES-GAMERO, E. J., DE CARVALHO, M. G., DE SOUSA JR, P. T.; DA SILVA, V. C. Chemical constituents and antileukemic activity of *E. dysenterica*. **Natural product research**, v. 31(16), p. 1930-1934, 2017.

VICTORIA, F. N.; LENARDÃO, E. J.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; JACOB, R.G.; ALVES, D.; DA SILVA, W. P.; DA MOTTA, A. S.; NASCENTE, P. S. Essential oil of the

leaves of *E. uniflora* L.: antioxidant and antimicrobial properties. **Food Chem Toxicol**, v. 50, p. 2668–2674, 2012.

VIEIRA, P. M.; VERONEZI, E.; SILVA, C. R.; CHEN-CHEN, L. Detection of Genotoxic, Cytotoxic, and Protective Activities of *E. dysenterica* DC. (Myrtaceae) in Mice. **J. Med Food**, v. 15(6), p. 563-567, 2012.

VIOLANTE, I. M. P.; SOUZA, I. M.; VENTURINI, C. L.; RAMALHO, A. F. S.; SANTOS, R. A. N.; FERRARI, M. Avaliação in vitro da atividade fotoprotetora de extratos vegetais do cerrado de Mato Grosso. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19 (2A), p. 452-457, 2009.

XU, J.; LIU, T.; LI, Y.; YUAN, C.; MA, H.; SEERAM, N. P.; LIU, F.; MU, Y.; HUANG, X.; LI, L. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of triterpenoid-enriched Jamun (*E. jambolana* Lam.) fruit extract in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. **Food & Function**, 2018. DOI: 10.1039/c8fo00095f.

YANG, Y. C.; LEE, S. H.; LEE, W. J.; CHOI, D. H.; AHN, Y. J. Ovicidal and adulticidal effects of *E. caryophyllata* bud and leaf oil compounds on *Pediculus capitis*. **J Agricult Food Chem**. v. 51, p. 4884–4888, 2003.

ZAKI, M. A.; BALACHANDRAN, P.; KHAN, S.; WANG, M.; MOHAMMED, R.; HETTA, M. H.; PASCO, D. S.; MUHAMMAD, I. Cytotoxicity and modulation of cancer-related signaling by (Z)- and (E)-3,4,3',5'-tetramethoxystilbene isolated from *E. rigida*. **J Nat Prod**, v. 76, p. 679–684, 2013.

ZORZIN, F.M. Avaliação da atividade de inibição de alfa-amilase e padronização do extrato aquoso da folha de *E. dysenterica*. Brasília - DF, 2014.

4.2 COMPOSIÇÃO FENÓLICA, ATIVIDADES ANTIOXIDANTE, ANTIMICROBIANA E CITOTÓXICA E DAS FRAÇÕES DE FOLHAS DE *Eugenia brejoensis* MAZINE

Edson Renan Barros de Santana^{1*}, Cláudia Sampaio de Andrade Lima¹, Ricardo Yara⁴, Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena², Luiz Henrique da Silva Linhares¹, Marília Alves de Lima¹, Leylianne de Cássia Rodrigues Nerys¹, Maria Giuliane Gonçalves¹, Maria Eduarda Alves Zuppardo¹, João Victor de Oliveira³, Maria Tereza dos Santos Correia^{3,5}, Márcia Vanusa da Silva^{3,5}

¹ Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife, Brazil. CEP: 50670-901

² Departamento de Antibióticos, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife, Brazil. CEP: 50670-901

³ Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 Cidade Universitária, Recife, Brazil. CEP: 50670-901

⁴ Departamento de Engenharia Biomédica, Centro de Tecnologia e Geociências, Universidade Federal de Pernambuco. Av. da Arquitetura, s/n - Cidade Universitária, Recife, Brazil. CEP: 50740-550

⁵ Núcleo de Bioprospecção e Conservação da Caatinga, Instituto Nacional do Semiárido/Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Av. Francisco Lopes de Almeida, S/N – Serrotão, Campina Grande, Brazil. CEP: 58429-970

* Autor para correspondência edson.renan@ufpe.br

RESUMO

A espécie arbustiva pertencente à família Myrtaceae, *Eugenia brejoensis* Mazine, é encontrada no semiárido brasileiro em regiões conhecidas como Brejos de Altitude. Popularmente utilizada como medicinal, a planta possui um potencial farmacêutico de interesse. O objetivo desse estudo foi analisar a presença de compostos fenólicos nesta espécie por meio de técnicas qualitativas e quantitativas, espectroscópicas e por métodos cromatográficos avançados, além de verificar as suas atividades antioxidante, antimicrobiana e citotóxica frente à linhagens tumorais de HeLa e de eritrócitos de carneiro. Para a quantificação dos compostos fenólicos foram utilizados métodos espectroscópicos com o reagente Folin-Ciocalteu para fenóis totais e cloreto de alumínio (AlCl₃) para flavonoides totais. Na análise qualitativa para presença de fenóis, as amostras foram submetidas à cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), comparando os picos obtidos com os de padrões de compostos fenólicos e a partir de

cromatografia em camada delgada de alta eficiência (CCDAE), comparando as bandas nas amostras com as bandas dos padrões. Em relação à atividade antioxidante, os testes realizados foram o de redução do radical DPPH, do radical ABTS e o fator de proteção solar (FPS). A atividade antimicrobiana dos extratos foi verificada pelo método de difusão em disco para bactérias Gram-positivas, Gram negativa e levedura. A citotoxicidade dos extratos e frações foi verificada para células HeLa e eritrocitárias de carneiro. Os resultados dos testes quantitativos demonstraram que as frações acetato de etila e metanol detêm a maior parte dos compostos fenólicos. Nas análises qualitativas por CLAE e CCDAE não foi possível identificar compostos fenólicos correspondentes aos padrões aplicados nas análises. Na avaliação da atividade antioxidante, as frações acetato e metanol destacaram-se como as de maior percentual de inibição da ação oxidativa, no teste com o DPPH, com o ABTS e também na verificação do FPS. A atividade antimicrobiana dos extratos destacou o potencial da fração ciclohexano que conseguiu inibir o crescimento das bactérias *S. aureus*, *M. luteus* e *Escherichia coli*. Em relação à citotoxicidade, frente à linhagem de HeLa as frações ciclohexano e acetato de etila conferiram uma taxa de mortalidade elevada, demonstrando o potencial antitumoral dessas amostras. Enquanto que diante das células eritrocitárias de carneiro, não houve dano induzido por fragilidade osmótica, a não ser por parte do extrato bruto, porém com uma porcentagem baixa, menor que 5% para a concentração mais alta (1000 µg/mL). A partir de todos os resultados obtidos, conclui-se que os extratos das folhas de *E. brejoensis* apresentam grande quantidade de compostos fenólicos, que garantem a esses extratos uma atividade antioxidante relevante, aumentando assim o interesse farmacológico nessa espécie. Além disso, os extratos também apresentaram atividade antimicrobiana, com destaque para a ação frente à *E. coli*, uma bactéria Gram-negativa. Em relação à citotoxicidade, os extratos foram ativos contra células tumorais e não agrediram células saudáveis de carneiro, sendo um aspecto positivo para vislumbrar a produção de fármacos antitumorais utilizando essa espécie.

Palavras-chave: Plantas medicinais, atividade antioxidante, compostos fenólicos, ação antimicrobiana, citotoxicidade

ABSTRACT

The shrub species belonging to the Myrtaceae family, *Eugenia brejoensis* Mazine, is found in the Brazilian semiarid in regions known as Brejos de Altitude. Popularly used as medicinal, the plant has a interesting pharmaceutical potential. The aim of this study was to analyze the presence of phenolic compounds in the species by means of qualitative and quantitative techniques, spectroscopic and by advanced chromatographic methods, in addition to verifying their antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities against HeLa and sheep erythrocyte tumor strains. For the quantification of phenolic compounds, spectroscopic methods were used with the Folin-Ciocateau reagent for total phenols and aluminum chloride (AlCl₃) for total flavonoids. In the qualitative analysis for the presence of phenols, the samples were submitted to high performance liquid chromatography (HPLC), comparing the peaks obtained with those of phenolic compounds standards and from high performance thin layer chromatography (HPTLC), comparing the bands in the samples with the bands of the standards. Regarding the antioxidant activity, the tests performed were the reduction of the DPPH radical, the ABTS radical and the sun protection factor (SPF). The antimicrobial activity of the extracts was verified by the disk diffusion method for Gram-positive, Gram-negative and yeast bacteria. The cytotoxicity of the extracts and fractions was verified for HeLa and sheep erythrocyte cells. The results of the quantitative tests have shown that the ethyl acetate and methanol fractions contain most of the phenolic compounds. In the qualitative analyzes by HPLC and HPTLC it was not

possible to identify phenolic compounds corresponding to the standards applied in the analyzes. In the evaluation of antioxidant activity, the ethyl acetate and methanol fractions stood out as those with the highest percentage of inhibition of oxidative action, in the test with DPPH, with ABTS and also in the verification of SPF. The antimicrobial activity of the extracts highlighted the potential of the cyclohexane fraction that was able to inhibit the growth of *S. aureus*, *M. luteus* and *Escherichia coli* bacteria. Regarding cytotoxicity, compared to the HeLA strain, the cyclohexane and ethyl acetate fractions conferred a high mortality rate, demonstrating the antitumor potential of these samples. Whereas in the presence of sheep erythrocyte cells, there was no damage induced by osmotic fragility, except for the crude extract, but with a low percentage, less than 5% for the highest concentration (1000 µg / mL). From all the results obtained, it is concluded that *E. brejoensis* leaf extracts have a large amount of phenolic compounds, which guarantee these extracts a relevant antioxidant activity, thus increasing the pharmacological interest in this species. In addition, the extracts also showed antimicrobial activity, with an emphasis on the action against *E. coli*, a Gram-negative bacterium. Regarding cytotoxicity, the extracts were active against tumor cells and did not harm healthy sheep cells, being a positive aspect to envision the production of antitumor drugs using this species.

Keywords: *Eugenia brejoensis*, antioxidant, phenolic compounds, antimicrobial action, cytotoxicity

Introdução

A espécie da família Myrtaceae, *Eugenia brejoensis* Mazine, é uma espécie arbustiva popularmente conhecida como cutia, encontrada em áreas chamadas Brejos de Altitude, florestas úmidas das terras altas localizadas em inselbergs no domínio semiárido da Caatinga do estado de Pernambuco (nordeste do Brasil) (SILVA, et al., 2015). As folhas, frutos e cascas de caule desta planta têm sido utilizados na medicina tradicional como antifebril, antidiarreica e antirreumática, e relatos sugerem que os extratos de folhas demonstraram possuir atividades antibacterianas, já o óleo essencial de *E. brejoensis* apresenta atividade larvicida e previne o estresse oxidativo, devido à presença de compostos fenólicos que possuem comprovadamente ação antioxidante (AZEVEDO et al., 2012).

Antioxidantes são compostos com capacidade de retardar ou inibir os processos de oxidação, que ocorrem naturalmente devido à influência do oxigênio atmosférico ou de espécies reativas de oxigênio. Eles estão envolvidos em mecanismos de defesa em organismos contra patologias associadas ao ataque de radicais livres (PISOSCHI e NEGULESCU, 2011). Doenças como câncer, doença coronariana, obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão e catarata podem ser prevenidas pela ação de compostos antioxidantes (HARVOLSEN, et al., 2002). As plantas aparecem como uma fonte importante de moléculas bioativas e uma alternativa para a

descoberta de medicamentos. Muitas moléculas bioativas isoladas servem como materiais de partida para a síntese de fármacos em laboratório, bem como modelo para a produção de compostos biologicamente ativos (DHANANI, et al., 2013).

Existem inúmeros antioxidantes nas plantas: compostos fenólicos, carotenóides, flavonóides, proantocianidinas, derivados do ácido benzóico, estilbenos, cumarinas, lignanas e ligninas (LINDSAY e ASTLEY, 2002). Muitas atividades medicinais das plantas são atribuídas a esses compostos bioativos, como por exemplo as atividades antimicrobiana e citotóxica, que estão associadas a esses compostos, geralmente produtos do metabolismo secundário.

Os dados encontrados na literatura acerca das propriedades dos bioativos presentes na espécie *E. brejoensis* foram realizados com o seu óleo essencial. No entanto, não foram realizados estudos com extratos de folhas. Levando-se em consideração que os tipos de compostos presentes no extrato bruto das folhas geralmente apresentarão características químicas diferentes dos obtidos no óleo essencial, essa abordagem possibilitará a investigação de mais bioativos da *E. brejoensis*, podendo haver a constatação de novas atividades atribuídas a essa espécie. Nesta perspectiva, os objetivos do presente estudo foram: determinar as atividades antioxidante, antimicrobiana, citotóxica e a fragilidade osmótica de extratos de folhas de *E. brejoensis* coletadas no domínio Caatinga no nordeste do Brasil e verificar por métodos qualitativos e quantitativos a presença de compostos fenólicos.

Material e métodos

Material vegetal

As folhas de *E. brejoensis* foram coletadas durante o mês de maio de 2017, de árvores do Parque Nacional do Catimbau, Buíque, Pernambuco, Brasil (Coordenadas: 8° 30' 57" S 37° 20' 59" O). Um voucher foi depositado no herbário do Instituto Agrônomo de Pernambuco com o número de acesso IPA 84033.

Preparação dos extratos

As folhas foram secadas em estufa de circulação de ar forçado a 40 ° C por 72h e os extratos obtidos com etanol em ciclos de 24h durante três dias. O extrato bruto foi então filtrado e concentrado sob vácuo a 45 ° C, originando um material ceroso. Após essa etapa o extrato foi misturado com sílica gel e metanol. Depois do solvente ter evaporado, a mistura foi colocada

em um funil de Buchner com placa porosa, onde foi fracionado através de um gradiente de solventes, do mais apolar ao mais polar (ciclo-hexano - tolueno - acetato de etila - metanol), resultando em quatro frações distintas.

Quantificação de fenóis

Os constituintes fenólicos totais dos extratos acima mencionados de *E. brejoensis* foram determinados por métodos que envolvem o reagente Folin-Ciocalteu e ácido gálico como padrão (23, 24). A solução do extrato (0,1 mL) contendo 1000 µg do extrato foi transferida para um balão volumétrico; Foram adicionados 46 mL de água destilada e 1 mL de reagente Folin-Ciocalteu e o balão foi completamente agitado. Após 3 min, foram adicionados 3 mL de uma solução de Na₂CO₃ a 2% e a mistura foi deixada repousar por 2 h sob agitação. A absorbância foi determinada usando o espectrofotômetro de UV-Vis com a leitura do comprimento de onda a 765 nm (λ). As amostras foram preparadas em triplicata (1000, 500, 250 µg/mL) para cada análise e o valor médio de absorbância foi obtido. O mesmo procedimento foi repetido para a solução padrão de ácido gálico e a linha de calibração foi interpretada. Com base nas absorbâncias medidas, a concentração de compostos fenólicos foi calculada (mg/mL) a partir da linha de calibração. Em seguida, o conteúdo de compostos fenólicos presentes em extratos foi expresso em termos de equivalentes de ácido gálico (mg de GA/g de extrato) (STANKOVIC, 2011).

Quantificação de flavonoides totais

A determinação de flavonóides segue a metodologia proposta por Woisky e Salatino (1998). Foi utilizado 0,5 mL de amostras dissolvidas e adicionado 0,5 mL de 2% AlCl₃ (p / v) de solução preparada em metanol. Após 30 minutos de incubação à temperatura ambiente, protegida da luz, a absorbância a 420 nm foi medida em triplicata, incluindo a leitura do controle negativo e do padrão de quercetina. Os resultados foram expressos como miligramas quercetina equivalente (mg QE) / g de peso seco de extrato de planta.

Determinação do conteúdo fenólico por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-DAD)

A análise por HPLC-DAD foi realizada em um cromatógrafo Agilent (Santa Clara, CA, EUA) modelo 1200 Infinity Series, equipado com injetor automático 1260 ALS (Autosampler)

e detector ultravioleta 1260 DAD (Diode Array Detector), controlados pelo software OpenLAB CDS versão A.02.02-SR1. A separação ocorreu em uma coluna analítica Agilent Zorbax® Eclipse Plus C18 (4.6mm x 100mm x 5-micron) precedida por uma pré-coluna Agilent Zorbax® Eclipse Plus C18 (4.6mm x 100mm x 5-micron). A fase móvel para eluição isocrática foi constituída por água deionizada em sistema de purificação de água Milli-Q® (Merck, Kenilworth, NJ, USA) e Metanol grau HPLC (pureza 99,95%) distribuído pela J.T. Baker (Phillipsburg, NJ, EUA), ambos solventes com 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) cada e na proporção de 60:40 v/v. Os padrões utilizados foram rutina, quercetina, cumarina e ácido gálico, todos com pureza grau HPLC, comprados da Sigma-Aldrich (San Luis, MI, EUA). A coluna e pré-coluna foram termostaticamente controladas a uma temperatura de 25° C, o fluxo da análise foi de 1 mL/min e o cromatograma monitorado a 270 nm, sendo registrado também o espectro na faixa de 200-400 nm.

Cromatografia em camada delgada de alta eficiência (CCDAE – HPTLC)

Módulos de CCDAE CAMAG (Muttentz, Suíça) consistindo em um aplicador de amostras automático (Automatic TLC Sampler 4), uma câmara de desenvolvimento (Automatic Development Chamber ADC2) e um fotodocumentador (TLC Visualizer) controlados pelo software WINCATS (versão 1.4.4.6337). A fase estacionária utilizada foi uma placa de Sílica Gel 60F254 (10 cm × 10 cm) composta por sílica gel pré-revestida com suporte de vidro compradas da E. Merck (Darmstadt, Alemanha). As amostras dos extratos foram aplicadas utilizando-se agulha do tipo spray com fluxo constante de 150 nL/s sob fluxo de gás nitrogênio. As bandas apresentaram 9.5 mm de comprimento com distância de 8 mm da base da placa e 20 mm da lateral, com espaços de 12 mm entre os pontos de aplicação. As fases móveis utilizadas para cada análise seguiram os protocolos descritos por Bladt e Wagner (1983), incluindo os padrões.

Atividade antioxidante

Redução do radical DPPH

A atividade sequestrante de radical livre de DPPH dos extratos foi realizada de acordo com a metodologia de Brand-Williams e colaboradores (1995) com algumas modificações. Uma solução de estoque de DPPH em metanol (200 M) foi adicionalmente diluída em metanol

para se obter a UV-VIS absorvância entre 0,6-0,7 a 517 nm, obtendo-se a solução de trabalho de DPPH. Concentrações diferentes dos extratos (40 µL) foram misturados com solução de DPPH (250 mL) e após 30 minutos de incubação no escuro as absorvâncias foram lidas ao mesmo comprimento de onda acima mencionado. As medições foram realizadas em triplicatas e suas atividades de eliminação foram calculados com base no percentual de redução do DPPH.

Ensaio do radical ABTS

Para o teste ABTS, o procedimento seguiu o método de Arnao e colaboradores (2001) com algumas modificações. As soluções-estoque incluíam 7,4 mM de solução ABTS + e 2,6 mM de solução de persulfato de potássio. A solução de trabalho foi preparada misturando as duas soluções estoque em quantidades iguais e permitindo que elas reagissem por 12 horas à temperatura ambiente no escuro. Essa solução foi então diluída misturando 1 mL de solução ABTS + com 60 mL de metanol para obter uma absorvância de $1,1 \pm 0,02$ unidades a 734 nm usando o espectrofotômetro (UV 1800 Shimadzu). A solução ABTS + fresca foi preparada para cada ensaio. Os extratos de frutas (150 µL) foram autorizados a reagir com 2850 µL da solução ABTS + por 2 h em condições escuras. Em seguida, a absorvância foi obtida a 734 nm, utilizando o espectrofotômetro. A curva padrão era linear entre Trolox 25 e 600 µM. Os resultados são expressos em equivalentes µM Trolox (TE) / g de massa fresca. Diluição adicional era necessária se o valor ABTS medido estivesse acima da faixa linear da curva padrão.

Atividade fotoprotetora (FPS)

As soluções das amostras foram preparadas na concentração de 100 mg/L. Varreduras de 260 a 400 nm, com intervalos de 5 nm foram realizadas. Foi utilizado um espectrofotômetro (Quimis®), com cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico para aquisição dos espectros. Os cálculos foram realizados considerando os intervalos de λ determinados, de acordo com a equação de Mansur:

$$FPS = FC \times \sum \text{da absorvância entre 290 a 320 nm} \times EE(\lambda) = \text{efeito eritemogênico da radiação} \times I(\lambda) = \text{intensidade do sol} \times \text{abs}(\lambda) = \text{leitura espectrofotométrica da absorvância da solução do filtro solar.}$$

FPS = Fator de Proteção Solar

FC = Fator de correção

Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana do extrato etanólico foi avaliada pelo método de difusão em disco de papel em meio gelificado utilizando como meio de cultura, o Müller Hinton para bactérias e Sabouraud para a levedura (BAUER et al., 1966). As suspensões padronizadas dos micro-organismos teste foram semeadas na superfície do meio, em placas de Petri, contendo 18 mL do meio, com auxílio de Swab. Foram utilizados discos de 6 mm de diâmetro embebidos com a solução a 100 mg.mL⁻¹ do extrato em estudo, dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO), ficando cada disco a uma concentração de 2000 mg. As placas foram incubadas a 35 °C ou 30 °C, durante 24 ou 48 horas, dependendo das exigências dos micro-organismos.

Os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos em mm, obtidos pela média aritmética do diâmetro dos halos de inibição formado ao redor dos discos, nas 3 repetições. O controle negativo foi realizado com discos embebidos em DMSO. Os antibióticos Canamicina e Cetoconazol foram utilizados no teste como padrão na concentração de 30 e 50 µg por disco, respectivamente. Foram utilizadas as bactérias Gram positivas: *Staphylococcus aureus* (DAUFPE 01), *Micrococcus luteus* (DAUFPE 06), *Enterococcus faecalis* (DAUFPE 138); Gram negativa: *coli* (DAUFPE 224), e levedura: *Candida albicans* (DAUFPE 1007). Todos os micro-organismos estão depositados na Coleção de Microorganismo do Departamento de Antibióticos da UFPE.

Citotoxicidade

A linhagem neoplásica HeLa (carcinoma uterino humano) foi obtida do banco de células de Portugal, e mantida em estufa a 37 °C contendo 5 % de CO₂, em meio específico Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEN), com 10 % de soro fetal bovino, e 1 % de Penicilina e de Estreptomicina. Para o repique utilizou-se de tripsina/EDTA (0,25 %). As células foram plaqueadas numa densidade 1 x 10⁵ (linhagem aderida), por poço em placas de 96 poços. As linhagens neoplásicas foram tratadas com os compostos na concentração única de 50 µg.mL⁻¹ e em seguida incubadas por 72 horas. Após este período 25 µL de MTT foi adicionado e as células foram reincubadas por 3 h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com 100 µL de DMSO em espectrofotômetro de placa a 595 nm. Os experimentos foram realizados em quadruplicatas.

Fragilidade osmótica

A técnica de fragilidade osmótica realizada foi baseada na metodologia descrita por Darcie e Lewis (1975) com algumas modificações. O ensaio foi realizado em duplicata, as amostras foram testadas em concentrações de 1000, 500, 250, 125, 62,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ diluídas em solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9%. As amostras receberam 75 μL de sangue de ovelha (Multi Diagnostics) em cada concentração testada para verificar a hemólise. O sangue das ovelhas foi exposto ao extrato por 30 minutos.

Em seguida, as soluções da amostra foram centrifugadas a 2500 rpm por 3 minutos a 25 °C. O controle negativo foi realizado com solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9% e o controle positivo com água destilada, que recebeu os mesmos procedimentos utilizados nas amostras de teste. A medida de absorbância do sobrenadante foi realizada a 540nm em espectrofotômetro (UV 1800 Shimadzu). Para determinação da taxa de hemólise, foi realizada uma medição a 540 nm sem adição de sangue de ovelha.

Também foram realizados esfregaços panóticos com o precipitado resultante do procedimento para a observação da morfologia integral ou hemolítica dos eritrócitos, observado através de um microscópio óptico conectado à câmera Leica DFC-280 em aumento de 1000x. A porcentagem de hemólise foi calculada pela fórmula:

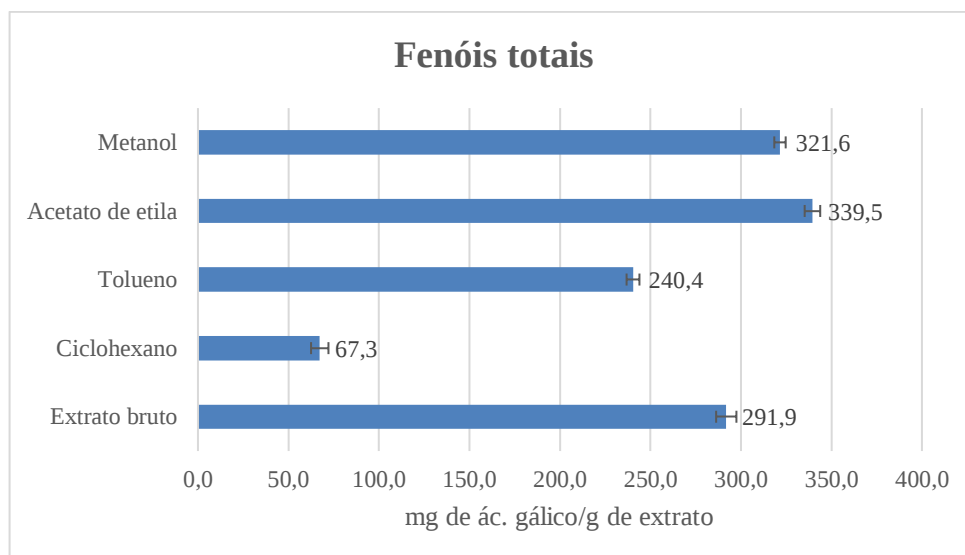
$$\text{Hemólise (\%)} = \frac{\text{abs da amostra} - \text{Abs da coloração} \times 100}{\text{Abs controle positivo}}$$

Resultados e discussão

Ensaio de compostos fenólicos totais

Os resultados do ensaio para a quantificação de compostos fenólicos totais a partir do reagente Folin Ciocateu demonstraram que a fração do extrato de folhas obtida com o acetato de etila apresentou o maior índice desses compostos, seguida de perto pela fração metanólica, extrato bruto e fração de tolueno, como mostrado na figura 1.

Figura 1. Resultados do teste quantitativo para presença de fenóis totais.

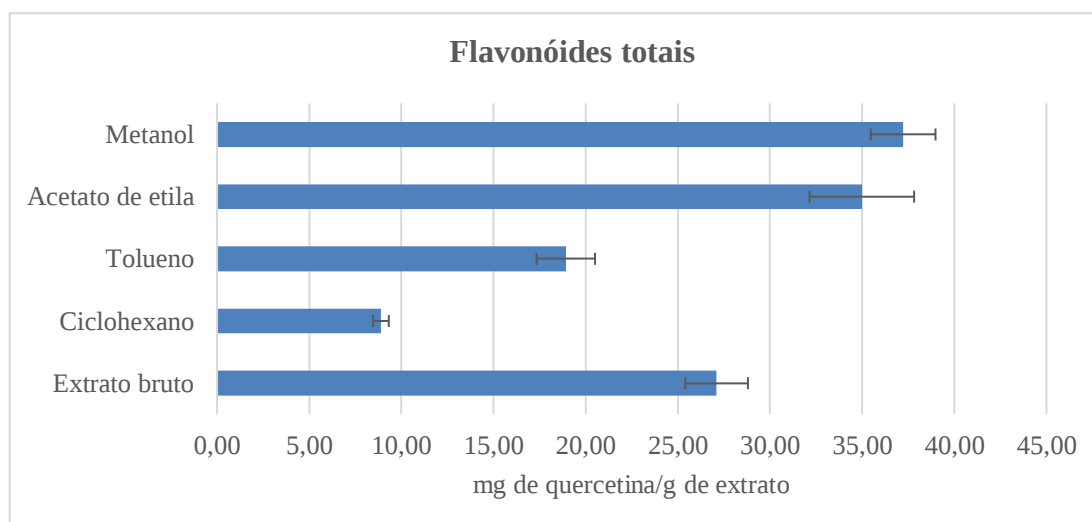


A fração do ciclohexano foi a que apresentou a menor quantidade de compostos fenólicos. Esses resultados corroboram com os obtidos em um estudo que detectou de forma preliminar a presença de polifenóis e flavonoides nos extratos das folhas, frutos e galhos da *E. brejoensis* (AZEVEDO et al., 2012). Em relação ao baixo índice na fração do ciclohexano, um estudo realizado com extratos de folhas de *Eugenia uniflora* demonstrou que os compostos fenólicos são mais abundantes nas frações mais polares do extrato (GARMUS, et al., 2014).

Teor total de flavonóides

Para a quantificação dos flavonoides totais, os resultados obtidos mostraram que a fração metanólica do extrato de folhas apresentou a maior concentração de flavonoides, seguida pela fração de acetato de etila, extrato bruto e fração de tolueno, mas nenhum dos valores foi significativo, como mostra a figura 2.

Figura 2. Resultados do teste quantitativo para presença de flavonoides.

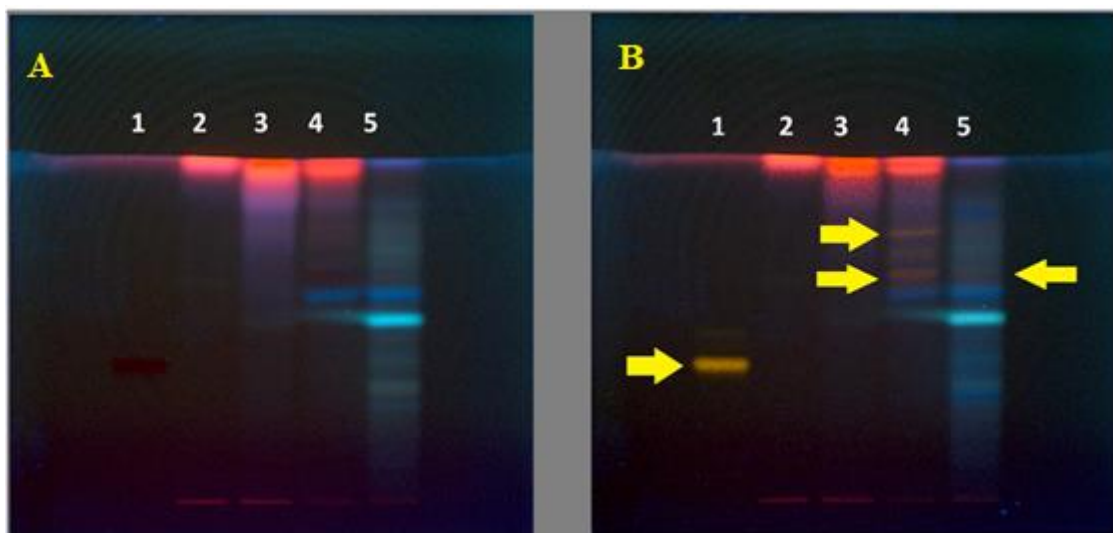


Novamente a fração de ciclohexano apresentou uma baixa quantidade, dessa vez de flavonoides, constatando a característica polar desses compostos fenólicos. Os resultados obtidos estão de acordo com os apresentados em um trabalho encontrado na literatura que confirmou a presença de flavonoides nos extratos do material vegetal da *E. brejoensis* (AZEVEDO, et al., 2012). Em estudos com outras plantas do gênero eugenia, como a *E. uniflora* e *E. brasiliensis* Lam., os flavonoides também estão presentes, sendo uma classe de metabólitos frequente nas plantas desse gênero (TEIXEIRA, 2015; RATTMANN, 2012).

Análise qualitativa de compostos fenólicos por HPTLC

Os resultados da análise da presença de compostos fenólicos em HPTLC indicaram que as amostras referentes às frações obtidas em acetato de etila e metanol apresentaram em sua constituição compostos fenólicos, baseado na resposta desses compostos diante da presença do reativo de Neu. Porém, não houve correspondência de banda com o padrão utilizado, a rutina, em nenhuma das amostras (Figura 3). Esse resultado corrobora com um estudo de investigação fitoquímica por meios convencionais para detectar a presença de polifenóis e flavonoides em extratos de *E. brejoensis* (AZEVEDO et al., 2012).

Figura 3. Placa de análise qualitativa de compostos fenólicos em HPTLC. (A) Placa pré-revelação. (B) Placa pós-revelação com reativo de Neu com setas indicando a revelação de bandas pertencentes a compostos fenólicos. (1) Rutina; (2) Fração ciclohexano; (3) Fração tolueno; (4) Fração acetato de etila; (5) Fração Metanol.



O surgimento de bandas amarelas-alaranjadas indica a presença dos compostos fenólicos (WAGNER e BLADT, 1996). Estudos realizados com outras espécies de *Eugenia* obtiveram resultados em relação à presença de compostos fenólicos que corroboram com os dados obtidos na análise em CCDAE, como o realizado com o extrato em acetato/água de folhas de *E. pollicina*, que apresentou cerca de 77 mg de ácido gálico/g de extrato (RAMFUL, et al., 2011) e o realizado com extratos em água e etanol de folhas da *E. uniflora*, apresentando cerca de 400 mg de catequina/g de extrato de compostos fenólicos totais, para a extração feita com etanol (MARTINEZ-CORREA, 2011).

Determinação do conteúdo fenólico por HPLC

A verificação da presença de compostos fenólicos em HPLC teve início a partir do registro dos padrões para posterior comparação com o extrato e frações, comparando os picos e seus respectivos tempos de retenção. Uma ferramenta crucial no registro dos padrões foi a visualização tridimensional do cromatograma associado ao espectro ultravioleta. O cromatograma da quercetina apresentou pico majoritário no tempo de retenção de 10.827 min.

De acordo com Zvezdanović e colaboradores (2012), os picos característicos dos flavonoides são basicamente dois: A banda I, cobrindo a área de 300 a 380 nm (com máximo entre 350 e 370 nm), referente ao anel-B; A banda II, cobrindo a área de 240 a 280 nm (com máximo entre 260 e 270), referente ao benzoil. Ambas as bandas e seus respectivos máximos foram verificados nos espectros dos flavonoides obtidos no HPLC e o cromatograma da rutina apresentou pico majoritário no tempo de retenção de 2.743 min. Já para o padrão de cumarina o tempo de retenção do pico majoritário foi de 15.847 min.

De acordo com dados da literatura, os máximos de absorção característicos das cumarinas pode surgir próximo de 280 nm, indicando a presença da banda B e em 325 nm, referente à banda K (SEN e BAGCHI, 1958), corroborando assim com os resultados obtidos neste trabalho.

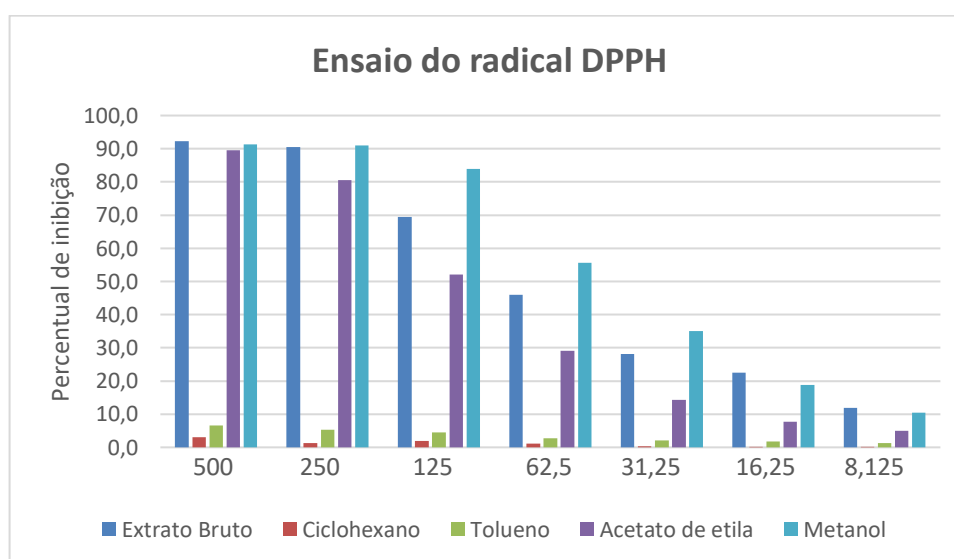
Em relação à análise dos extratos, a avaliação foi realizada preliminarmente com a fração metanólica da *E. brejoensis*, devido à polaridade mais baixa das demais frações.

Apesar de dados da literatura indicarem a presença de compostos fenólicos em extratos de *E. brejoensis*, ainda não há relatos acerca de seus tipos (AZEVEDO et al., 2012), portanto a ausência de rutina, quercetina e cumarina nos extratos deixa uma lacuna em relação à identidade desses compostos fenólicos.

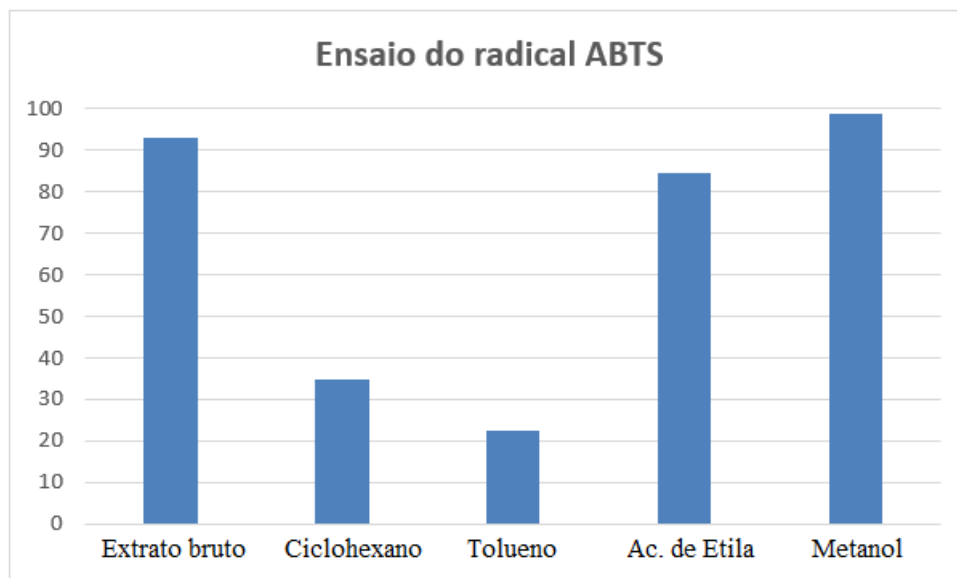
Atividade antioxidante

De acordo com os resultados obtidos no ensaio de eliminação de DPPH radical, as amostras que apresentaram os índices de atividade antioxidante mais altos são representadas pelo extrato bruto nas concentrações de 500, 16,25 e 8.125 ug / mL e pela fração metanólica nas demais concentrações, como mostra a figura 4.

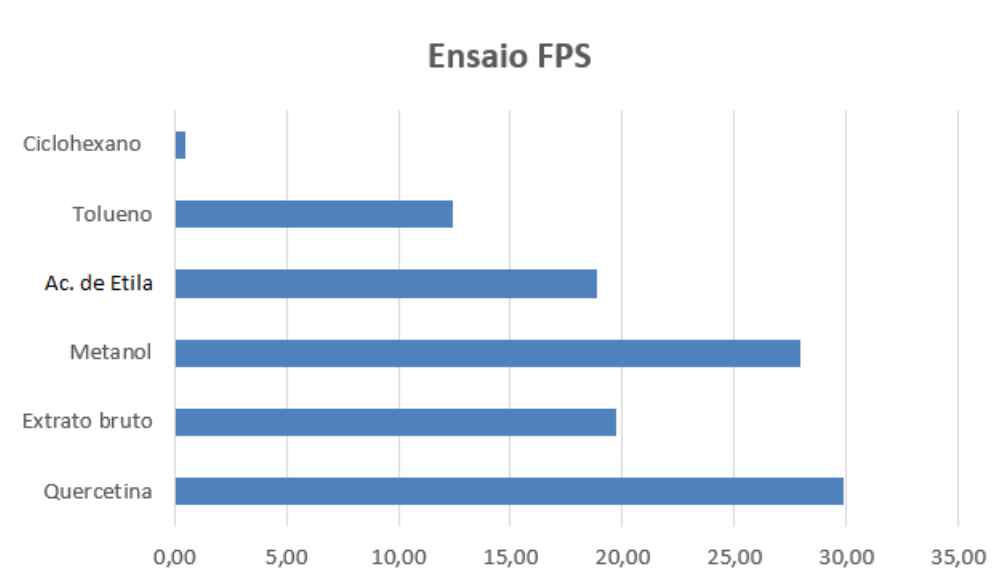
Figura 4. Resultados do teste antioxidante de redução do radical DPPH.



No teste do radical ABTS, os resultados corroboraram com os obtidos no teste do radical DPPH, pois a fração metanólica do extrato de folhas apresentou a maior inibição, seguida pelo extrato bruto e pela fração de acetato de etila (Fig. 5).

Figura 5. Resultados do ensaio antioxidante do radical ABTS

No ensaio da atividade fotoprotetora, os resultados indicaram que a fração metanólica apresentou um fator de proteção solar bastante próximo do controle positivo (quercetina), enquanto que as demais amostras apresentaram valores menores que 20, que é o valor base para classificar a atividade fotoprotetora (Fig. 6).

Figura 6. Resultados do ensaio do fator de proteção solar (FPS)

Diante de todos os resultados dos testes antioxidantes, fica comprovado que os extratos mais ricos em compostos fenólicos (fração metanólica, fração acetato e extrato bruto) apresentam maior ação no combate aos processos oxidativos. Dados na literatura apontam que a atividade antioxidante é reconhecida em algumas espécies do gênero eugenia, como por

exemplo a *Eugenia jambolana* Lam. (SULTANA, 2007) e a *Eugenia uniflora* L. (VICTORIA, 2012). Em relação ao FPS especificamente, o fato de a fração metanólica apresentar fator de proteção tão alto quando o da quercetina aponta para a possibilidade do uso desses extratos no desenvolvimento de filtros solares. Um estudo realizado com extrato etanólico das folhas de *E. caryophyllata* demonstrou que essa espécie foi capaz de proteger fibroblastos da pele humana da incidência de raios UV-B, tendo as autoras atribuindo essa ação à presença de flavonoides nos extratos (PATWARDHAN e BHATT, 2015).

Atividade antimicrobiana

Os resultados obtidos na avaliação da atividade antimicrobiana indicam que a fração ciclohexano foi a que apresentou um espectro mais amplo de ação inibitória, devido aos halos formados frente aos microrganismos 01, 06 e 224, sendo o resultado para o último microrganismo de alta relevância, tendo em vista que a *Escherichia coli* é uma bactéria Gram-negativa e geralmente possui uma maior resistência aos bioativos. Os halos de inibição dos microrganismos diante das amostras aplicadas estão expressos abaixo na tabela 1.

Tabela 1. Resultados da leitura dos halos do teste antimicrobiano. 01 – *Staphylococcus aureus*; 06 – *Micrococcus luteus*; 138 – *Enterococcus faecalis*; 224 – *Escherichia coli*; 1007 – *Candida albicans*.

Amostras\Microrganismos	01	06	138	224	1007
Extrato bruto	12 mm	-	-	-	-
Ciclohexano	10 mm	14 mm	-	20 mm	-
Tolueno	-	15 mm	-	-	-
Acetato de etila	-	10 mm	-	-	-
Metanol	-	-	-	-	-
Controle positivo	30 mm	55 mm	-	26 mm	22 mm

Destaques positivos nos testes antioxidantes, as frações acetato e metanol não apresentaram relevância (halos de inibição maiores que 10 mm) no teste antimicrobiano.

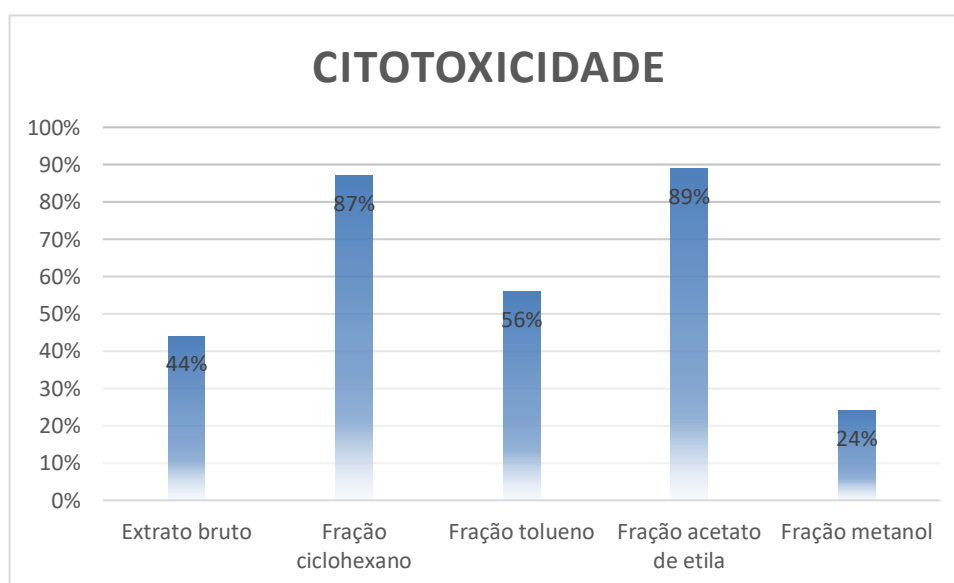
Nos trabalhos desenvolvidos com foco na atividade antimicrobiana do óleo essencial de *E. brejoensis* comprovaram sua ação diante de *Pseudomonas fluorescens* (MENDES et al.,

2018) e de *Stafilococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* (AZEVEDO et al., 2012).

Avaliação da citotoxicidade

Os resultados da avaliação da citotoxicidade perante células HeLa demonstrou que as frações ciclohexano e acetato de etila incidiram um alto percentual de mortalidade a células dessa linhagem, indicando uma citotoxicidade alta contra uma célula tumoral. Os resultados obtidos estão expostos na figura 7.

Figura 7. Resultado da citotoxicidade de extratos da *E. brejoensis* perante células HeLa

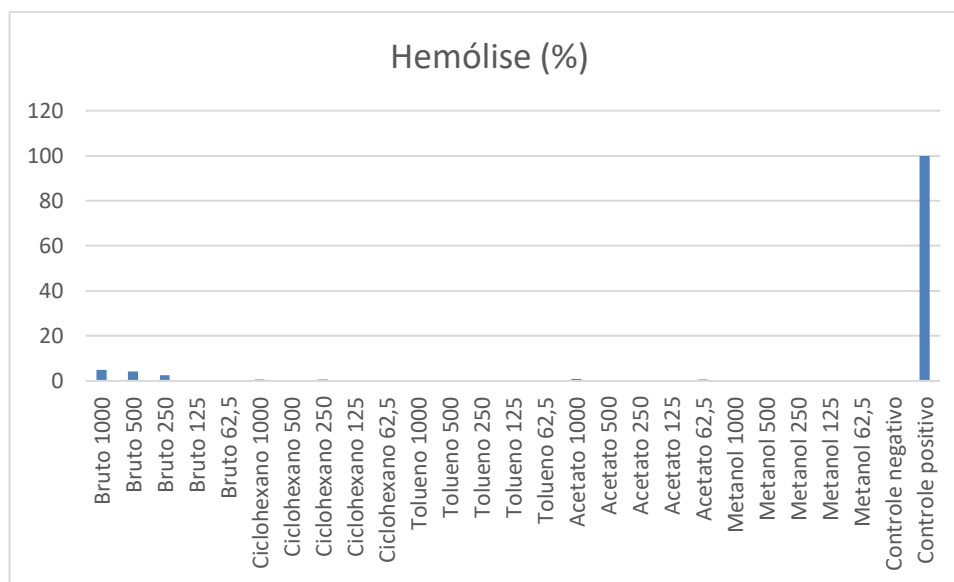


Na fração ciclohexano geralmente são encontradas cumarinas de furano, lipídeos e ceras. Na fração acetato, por sua vez, cumarinas, flavonoides e esteroides. Estudos apontam que essas classes de compostos são responsáveis por atividades citotóxicas perante células tumorais, corroborando assim com os resultados obtidos com os extratos de *E. brejoensis* (BELTING e PETERSSON, 1999; KUNTZ, 1999; KOSTOVA, 2005). O estudo realizado por Sousa (2015), no qual ela avaliou a atividade citotóxica da *E. calycina* Cambess diante de células HeLa, também corrobora com os resultados obtidos neste trabalho.

Teste de fragilidade osmótica

O resultado do ensaio da citotoxicidade contra células eritrocitárias de carneiro está demonstrado na figura 8.

Figura 8. Porcentagem de hemólise causada em células eritrocitárias de carneiro pelos extratos e frações de *E. brejoensis*



As únicas amostras que apresentaram alguma hemólise foram o extrato bruto nas concentrações de 1000, 500 e 250 µg/mL e a fração acetato de etila na concentração de 1000 µg/mL, apresentando porcentagem hemolítica de 4,9%, 4,1%, 2,45% e 0,96% respectivamente. Estudos realizados por Da Cunha e colaboradores (2016) comprovaram que os extratos das folhas de *E. uniflora* não induzem fragilidade osmótica em células eritrocitárias humanas.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, apurou-se que os extratos das folhas de *E. brejoensis* possuem uma grande quantidade de compostos fenólicos, que estando comprovadamente associados a atividade antioxidante, garante a essa espécie um potencial a ser explorado na busca por bioativos que combatem os processos oxidativos, aumentando assim o interesse farmacológico nessa espécie. A fração metanólica do extrato das folhas da espécie apresentou um alto fator de proteção contra a ação dos raios solares, o que possibilita o uso desse material na formulação de produtos como filtros solares, dentre outros cosméticos. Além disso, os extratos e frações também apresentaram atividade antimicrobiana, com destaque para a ação frente à *E. coli*, uma bactéria Gram-negativa. Em relação à citotoxicidade, os extratos

foram ativos contra células tumorais e não agrediram células saudáveis de carneiro, sendo um aspecto positivo para vislumbrar a produção de fármacos antitumorais utilizando essa espécie.

Referências

ARNAO, M. B.; CANO, A.; ACOSTA, M. The hydrophilic and lipophilic contribution to total antioxidant activity. **Food Chemistry**, v. 73, p. 239-244, 2001.

AZEVEDO, P. R.; SILVA, L. C. N.; SILVA, A.G.; MACEDO, A. J.; ARAÚJO, J. M.; SILVA, M. V. Antimicrobial activity and phytochemical screening of branches, fruits and leaves of *E. brejoensis*. **Scientia Plena**, v. 8, n. 5, 2012.

BELTING, M.; PETERSSON, P. Protective role for proteoglycans against cationic lipid cytotoxicity allowing optimal transfection efficiency in vitro. **Biochemical Journal**, v. 342, p. 281-286, 1999.

BLADT, S.; WAGNER, H. Plant drug analysis: A thin layer chromatography atlas. **Springer**. 2ª edição. Alemanha, 1996.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. **Lebensm.-Wiss. u.-Technol**, v. 28 p.25-30, 1995.

DA CUNHA, F. A. B.; WACZUK, E. P.; DUARTE, A. E.; BARROS, L. M.; ELEKOFEHINTI, O. O.; MATIAS, E. F. F.; KAMDEM, J. P. Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 614–621, 2016.

DARCIE JV, LEWIS SM. Practical Hematology. 5th Edition. **Churchill Livingstone**. Londres, 1975.

DHANANI, T.; SHAH, S.; GAJBHIYE, N. A.; KUMAR, S. Effect of extraction methods on yield, phytochemical constituents and antioxidant activity of *Withania somnifera*. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. 1193-1199, 2017.

GARMUS, T. T., PAVIANI, L. C., QUEIROGA, C. L., MAGALHÃES, P. M., & CABRAL, F. A. Extraction of phenolic compounds from pitanga (*Eugenia uniflora* L.) leaves by sequential extraction in fixed bed extractor using supercritical CO₂, ethanol and water as solvents. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 86, p. 4–14, 2014.

HALVORSEN, B. L.; HOLTE, K.; MYHRSTAD, M. C. W.; BARIKMO, I.; HVATTUM, E.; REMBERG, S. F.; WOLD, A.; HAFFNER, K.; BAUGEROD, H.; ANDERSEN, L. F.; MOSKAUG, J. O.; JACOBS JR., D. R.; BLOMHOFF, R. A Systematic Screening of Total Antioxidants in Dietary Plants. **The Journal of Nutrition**, p. 461-471, 2002.

KOSTOVA, I. Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents. **Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents**, v. 5, p. 29-46, 2005.

KUNTZ, S.; WENZEL, U.; DANIEL, H. Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines. **European Journal of Nutrition**, v. 38, i. 3, p. 133–142, 1999.

LINDSAY, D. G.; ASTLEY, S. B. European research on the functional effects of dietary antioxidants – EUROFEDA. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 23, p. 1–38, 2002.

MARTINEZ-CORREA, H. A.; MAGALHÃES, P. M.; QUEIROGA, C. L.; PEIXOTO, C. A.; OLIVEIRA, A. L.; CABRAL, F. A. Extracts from pitanga (*Eugenia uniflora* L.) leaves: Influence of extraction process on antioxidant properties and yield of phenolic compounds. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 55(3), p. 998–1006, 2011.

MENDES, J. F., MARTINS, H. H. A., OTONI, C. G., SANTANA, N. A., SILVA, R. C. S., DA SILVA, A. G., OLIVEIRA, J. E. Chemical composition and antibacterial activity of *Eugenia brejoensis* essential oil nanoemulsions against *Pseudomonas fluorescens*. **LWT**, v. 93, p. 659–664, 2018.

PATWARDHAN, J. and PURVI, B. Ultraviolet-B Protective Effect of Flavonoids from *Eugenia caryophyllata* on Human Dermal Fibroblast Cells. **Pharmacognosy magazine** v. 11, s 3, 2015.

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**, v. 269, p. 337–341, 1999.

PISOSCHI, M. A.; NEGULESCU, G. P. Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. **Biochemistry & Analytical Biochemistry**, v. 1, 2011.

RAMFUL, D.; AUMJAUD, B.; NEERGHEEN, V. S.; SOOBRATTEE, M. A.; GOOGOLYE, K.; ARUOMA, O. I.; BAHORUN, T. Polyphenolic content and antioxidant activity of *Eugenia pollicina* leaf extract in vitro and in model emulsion systems. **Food Research International**, v. 44(5), p. 1190–1196, 2011.

RATTMANN, Y. D.; DE SOUZA, L. M.; MALQUEVICZ-PAIVA, S. M.; DARTORA, N.; SASSAKI, G. L.; GORIN, P. A. J.; IACOMINI, M. Analysis of Flavonoids from *Eugenia uniflora* Leaves and Its Protective Effect against Murine Sepsis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1–9, 2012.

SOUSA, R. M. F. **Estudo químico de *Eugenia calycina* Cambess e avaliação das atividades antimicrobiana, antioxidante e inibidora da alfa-amilase**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

SILVA, A. G.; ALVES, R. C. C.; BEZERRA FILHO, C. M.; BEZERRA-SILVA, P. C.; SANTOS, L. M. M.; FOGLIO, M. A.; NAVARRO, D. M. A. F.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S. Chemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oil from Leaves of *Eugenia brejoensis* Mazine (Myrtaceae). **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, p. 1141–1147, 2015.

STANKOVIC, M. S. Total Phenolic Content, Flavonoid Concentration and Antioxidant Activity of *Marrubium peregrinum* L. Extracts. **Kragujevac J. Sci.** v. 33, p. 63–72, 2011.

SULTANA, B.; ANWAR, F.; PRZYBYLSKI, R. Antioxidant activity of phenolic components present in barks of *Azadirachta indica*, *Terminalia arjuna*, *Acacia nilotica*, and *Eugenia jambolana* Lam. trees. **Food Chemistry**, v. 104(3), p. 1106–1114, 2007.

TEIXEIRA, L. L.; BERTOLDI, F. C.; LAJOLO, F. M.; HASSIMOTTO, N. M. A. Identification of Ellagitannins and Flavonoids from *Eugenia brasilienses* Lam. (Grumixama) by HPLC-ESI-MS/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63(22), p. 5417–5427, 2015.

VICTORIA, F. N., LENARDÃO, E. J., SAVEGNAGO, L., PERIN, G., JACOB, R. G., ALVES, D., NASCENTE, P. da S. Essential oil of the leaves of *Eugenia uniflora* L.: Antioxidant and antimicrobial properties. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50(8), p. 2668–2674, 2012.

WAGNER, H. and BLADT, S. Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas. 2nd Edition, **Springer-Verlag**, Berlin, 1996.

WOISKY, R.; SALATINO, A. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. **J. Apic. Res.**, v. 37, p. 99-105, 1998.

ZVEZDANOVIC, J.; MARKOVIC, D.; CVETKOVIC, D.; STANOJEVIC, J. UV-induced change in quercetin antioxidant activity toward benzophenone initiated lipid peroxidation. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 77(11), p. 1571–1588, 2012.

5 CONCLUSÃO

Espécies vegetais tradicionalmente utilizadas como medicamento normalmente carregam em sua constituição moléculas bioativas com as mais diversas aplicações na saúde humana. A Caatinga é um verdadeiro reduto de plantas dotadas de propriedades medicinais muito devido à sua característica ambiental rígida para as espécies que nela habitam. Este estudo teve foco na espécie *E. brejoensis*, constatando, por meio de técnicas convencionais e avançadas, que esta representante da família Myrtaceae possui compostos fenólicos que lhe garantem atividades biológicas como antioxidante, além de apresentar ação antimicrobiana e citotóxica, fornecendo dados para fomentar futuras pesquisas acerca do potencial farmacológico da espécie.

REFERÊNCIAS

- AGRA, M.F.; SILVA, K.N.; BASÍLIO, I.J.L.D.; FRANÇA, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.3, p. 472-508, 2008.
- ALKO, M.; RHODES, C. J.; MONCOL, J.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, p. 1-40, 2006.
- AMARANTE, C. B.; MÜLLER, A. H.; PÓVOA, M. M.; DOLABELA, M. F. Estudo fitoquímico biomonitorado pelos ensaios de toxicidade frente à *Artemia salina* e de atividade antiplasmódica do caule de aninga (*Montrichardia linifera*). **Acta. Amazonica**, v. 41(3), 2011.
- AMIC, D.; DAVIDOVIC-AMIC, D.; BESLO, D.; TRINAJSTIC, N. Structure radical scavenging activity relationships of flavonoids. **Croatica Chemica Acta**, v. 76, n. 1, p. 55-61, 2003.
- 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.**, v. 4, n. 4, p. 01-14, 2010.
- ANDRADE, E. A. A floresta tropical seca, Caatinga: as certezas e incertezas das águas. **TRIM**, v. 12, p. 11-20, 2017.
- ARANDA-SOUZA, M. A. ; SOUZA, R. M. ; SILVA JÚNIOR, C. A. ; SILVA, L. C. N.; PEREIRA, D. S. T. ; SILVA, M. V. ; CORREIA, M. T. S. . Antioxidant potential and total phenolic content of leaf extracts from *Parkinsonia aculeata* L. cultivated in Brazilian Caatinga biome. **Current Topics in Phytochemistry**, v. 11, p. 95-101, 2012.
- ARAÚJO, E. L.; CASTRO, C. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Dynamics of Brazilian Caatinga - A Review Concerning the Plants, Environment and People. **Functional Ecosystems and Communities**, v.1, n.1, p.15-28, 2007.
- ARNAO, M. B.; CANO, A.; ACOSTA, M. The hydrophilic and lipophilic contribution to total antioxidant activity. **Food Chemistry**, v. 73, i. 2, p. 239-244, 2001.
- AZEVEDO, P. R.; SILVA, L. C. N.; SILVA, A. G.; MACEDO, A. J.; ARAÚJO, J. M.; SILVA, M. V. Antimicrobial activity and phytochemical screening of branches, fruits and leaves of *Eugenia brejoensis*. **Scientia Plena**, v. 8, n. 1, 2012.
- BARBOSA, M. R.V.; PEIXOTO, A. L. **Coleções botânicas brasileiras: situação atual e perspectivas**. In: PEIXOTO, et al. (ed.). **Coleções biológicas de apoio ao inventário, uso sustentável e conservação da biodiversidade**. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisas Jardim Botânico. p. 113- 125, 2003.
- BELL, E. A.; CHARLWOOD, B. V. **Secondary Plant Products**. Springer, Heidelberg, 1980.

- BELTING, M.; PETERSSON, P. Protective role for proteoglycans against cationic lipid cytotoxicity allowing optimal transfection efficiency in vitro. **Biochemical Journal**, v. 342, p. 281-286, 1999.
- BERNARDES, N. R.; PESSANHA, F. F.; OLIVEIRA, D. B. Alimentos funcionais: Uma breve revisão. **Rev. Científica Multidisciplinar do centro universitário da FEB**, 2010.
- BEZERRA FILHO, C. M. **Avaliação do efeito protetor de Óleos Essenciais extraídos de *Eugenia brejoensis* *Croton* sp. contra a morte celular induzida pelo estresse oxidativo**. 2014, Dissertação (Mestrado em Buiquímica e Fisiologia) – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2014.
- BONDET, V.; BRAND-WILLIAMS, W.; BERSET, C. Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH Free Radical Method. **Lebensm.-Wiss. u.-Technol.**, v. 30, p. 609–615, 1997.
- BOISDE, P. M., E MEULY, W. C. **Coumarin**. In John Wiley e Sons Ltd. (Ed.), Encyclopedia of Chemical Technology (5a ed.). Chichester, 2005.
- BURQUE, R. K.; FRANCESCONI, L. P.; VICTORINO, A. T.; MASCARENHAS, M. A.; CERESER, K. M. Determination of phenolic and evaluation of antioxidant activity of *Lafoensia pacari* (lythraceae). **Rev. Eletronica de Farmácia**, v. XII (1), p. 1-10, 2015.
- CAI, Y.; LUO, Q.; SUN, M.; CORKE, H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. **Life Sciences**, v.74, p. 2157-2184, 2004.
- CARDOSO C. M. V.; SAJO, M.G. Nervacao foliar em especies brasileiras de Myrtaceae Adans. **Acta Bot Bras**, v. 20(3), p. 657-669, 2006.
- CASTELLETTI, C. H. M.; SANTOS, A. M. M.; TABARELLI, M.; SILVA, J. M. C. Quanto ainda resta da Caatinga? Uma estimativa preliminar. In: LEAL, I. R.; TABARELLI, M.; SILVA, J. M. C. (eds.). Ecologia e conservação da Caatinga. Recife: EDUFPE, 2005.
- CHAICHI, M.J.; KARAMI, A.R.; SHOCKRAVI, A.; SHAMSIPUR, M. Chemiluminescence characteristics of coumarin derivatives as blue fluorescers in peroxyoxalate–hydrogen peroxide system. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 59, n.6, p. 1145-1150, 2003.
- COOK, NC.; SAMMAN, S. Flavonoids- Chemistry, metabolism, cardioprotective, effects, and dietary sources. **Nutricional Biochemistry**, v.7, p.66-76, 1996.
- DE MORAIS, S. M.; CRAVEIRO, A. A.; MACHADO, M. I. L.; ALENCAR, J. W.; MATOS, F. J. A. Volatile constituents of *Eugenia uniflora* leaf oil from Northeastern Brazil. **Journal of Essential Oil Research**, v. 8, p. 449–451, 1996.
- DE RIJK, M. C.; BRETELIER, M. M. B.; BREEIJEN, J. H. D. Dietary Antioxidants and Parkinson Disease The Rotterdam Study. **Arch Neurol**, v. 54(6), p. 762-765, 1997.

DESMARCHELIER, C.; CICCIA, G.; COUSSIO, J. Recent advances in the search for antioxidant activity in South American plants. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 22, p. 343-367, 2000.

FILIZOLA, B. C.; SAMPAIO, M. B. **Boas Práticas de Manejo para o Extrativismo Sustentável de Cascas**. Brasília: Instituto; Sociedade, População e Natureza; 2015. ISBN 978-85-63288-17-2

FIUZA, T. S.; REZENDE, M. H.; SABOIA-MORAIS, S. M. T.; BARA, M. T. F.; TRESVENZOL, L. M. F.; DE PAULA, J. R. Caracterização farmacognóstica das folhas de *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae). **Rev. Eletrônica de Farmácia**, v. V (2), p. 01 - 11, 2008.

FONTELLES, M. J.; SIMÕES, M. G.; FARIAS, S. H.; FONTELLES, R. G. S. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. **Revista Paraense de Medicina**, 2009.

FRASSON, A. P.; SANTOS, O. ; DUARTE, M. ; TRENTIN, D. S. ; GIORDANI, R. B.; Silva, A. G. ; SILVA, M. V. ; TASCA, T. ; MACEDO, A. J. . First report of anti-Trichomonas vaginalis activity of the medicinal plant *Polygala decumbens* from the Brazilian semi-arid region, Caatinga. *Parasitology Research* (1987. Internet), v. 110, p. 2581-2587, 2012.

GEORGIEV V., ANANGA A., TSOLOVA V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. **Nutrients**, v. 6(1), p. 391-415, 2014.

GOMES, A. P. S.; RODAL, M. J. N.; MELO, A. L. Florística e fitogeografia da vegetação arbustiva subcaducifólia da Chapada de São José, Buíque, PE, Brasil. **Acta bot. Bras**, v. 20(1), p. 37-48, 2006.

GOMES, E. C. S.; BARBOSA, J.; VILAR, F. C. R.; PEREZ, J. O.; RAMALHO, R. C. Plantas da Caatinga de uso terapêutico: levantamento etnobotânico. In: CONGRESSO DE PESQUISA E INOVAÇÃO DA REDE NORTE NORDESTE DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA, 2., 2007, João Pessoa. Anais. João Pessoa: CEFET-PB, 2007.

GUEDES, R. S. et al. Caracterização Florístico-Fitossociológica do Componente Lenhoso de um trecho de Caatinga no semiárido paraibano. **Revista Caatinga**, v. 25, n. 2, p.99-108, 2012.

<http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Myrtaceae/> acesso em março de 2020.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford University Press: Oxford, 2001.

HOLLMAN, P. C. H.; KATAN, M. B. Absorption, metabolism, and health effects of dietary flavonoids in man. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 51, p. 305-310, 1997.

HUSSEIN, S. A. M.; HASHEM, A. N. M.; SELIEM, M. A.; LINDEQUIST, U.; NAWWAR, M. A. M. **Phytochemistry**, n. 64, p. 883–889, 2003.

JOSHI, B.; SAH, G. P.; BASNET, B. B.; BHATT, M. R.; SHARMA, D.; SUBEDI, K.; PANDEY, J.; MALLA, R. Phytochemical extraction and antimicrobial properties of different medicinal plants: *Ocimum sanctum* (Tulsi), *Eugenia caryophyllata* (Clove), *Achyranthes bidentata* (Datiwan) and *Azadirachta indica* (Neem). **Journal of Microbiology and Antimicrobials**, v. 3(1), p. 1-7, 2011.

JUDD, W. S.; CAMPBELL, C. S.; KELLOGG, E. A. & STEVENS, P. F. **Plantsystematics: a phylogenetic approach**. Sunderland, Sinauer Associates, Inc. p. 464, 1999.

KANAZAWA, A.; PATIN, A.; GREENE, A. E. Efficient, Highly Enantioselective Synthesis of Selina-1, 3, 7 (11)-trien-8-one, a Major Component of the Essential Oil of *Eugenia uniflora*. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 1292–1294, 2000.

KATALINIC, V.; MILOS, M.; KULISIC, T.; JUKIC, M. Screening of 70 medicinal plant extracts for antioxidant capacity and total phenols. **Food Chemistry**, v.94, p. 550-557, 2006.

KOSTOVA, I. Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents. **Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents**, v. 5, p. 29-46, 2005.

KUNTZ, S.; WENZEL, U.; DANIEL, H. Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines. **European Journal of Nutrition**, v. 38, i. 3, p. 133–142, 1999.

LAKE, B. G. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. **Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 37(4), p. 423– 453, 1999.

LAZARY V.M.D. **Efeitos do consumo do isoflavona na prevenção do câncer de mama**. [Monografia]. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Núcleo de Estudos em Educação e Promoção da Saúde, NESPROM, Brasília, 2010.

LEAL, I. R.; VICENTE, A.; TABARELLI, M. Herbivoria por caprinos na Caatinga da região de xingó: uma análise preliminar. In: LEAL, I. R.; TABARELLI, M.; SILVA, J. M. C. **Ecologia e conservação da Caatinga**. Recife: Ed. Universitária da UFPE, p. 822, 2003.

LEE, M.; NISHIMOTO, S.; YANG, L.; YEN, K.; HATANO, T.; YOSHIDA, T.; OKUDA, T. **Phytochemistry**, n. 44, p. 1343–1349, 1997.

LIMA, T. B.; SILVA, O. N.; SILVA, L. P.; ROCHA, T. L.; GROSSI-DE-SÁ, M. F.; FRANCO, O. L.; LEONARDECZ, E. In Vivo effects of Cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) leaf extracts on diarrhea treatment. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2011, 2011.

LOPES R.M., OLIVEIRA T.D., NAGEM T.J., PINTO A.D.S. Flavonoides. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v. 3(14), 2010.

MAISUTHISAKUL, P.; SUTTAJIT, M.; PONGSAWATMANIT, R. Assessment of phenolic content and free radical-scavenging capacity of some Thai indigenous plants. **Food Chemistry**, v. 100, p. 1409-1418, 2007.

MARTINEZ-CORREA, H. A.; MAGALHÃES, P. M.; QUEIROGA, C. L.; PEIXOTO, C. A.; OLIVEIRA, A. L.; CABRAL, F. A. Extracts from pitanga (*Eugenia uniflora* L.) leaves: Influence of extraction process on antioxidant properties and yield of phenolic compounds. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 55(3), p. 998–1006, 2011.

MAZINE, F. F.; SOUZA, V.C. New species of *Eugenia* (Myrtaceae) from north-eastern Brazil. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 158, p. 775–777, 2008.

McLEAN, J. A.; KARADAS, F.; SURAI, P.; McDEVITTI, R.; SPEAKE, B. Lipid-soluble and water-soluble antioxidant activities of the avian intestinal mucosa at different sites along the intestinal tract. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 141, n. B, p. 366- 372, 2005

MENDES, J. F., MARTINS, H. H. A., OTONI, C. G., SANTANA, N. A., SILVA, R. C. S., DA SILVA, A. G., OLIVEIRA, J. E. Chemical composition and antibacterial activity of *Eugenia brejoensis* essential oil nanoemulsions against *Pseudomonas fluorescens*. **LWT**, v. 93, p. 659–664, 2018.

MILIAUSKAS, G.; VENSKUTONIS, P.R.; VAN BEEK, T.A. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. **Food Chemistry**, v.85, p.231-237, 2004.

MMA-Ministério do Meio Ambiente, 2018. Disponível em:
<http://www.mma.gov.br/biomas/Caatinga> Acesso em 10/08/2018

MORO, G. V.; SCHEFFER-BASSO, S. M.; ABDALLA, A. L.; REGINATTO, F. H.; PEÇANHA, M. R.; COSTA, G. M. Aspectos químicos do gênero *Lotus* L. com ênfase em metabólitos secundários. **ARS Veterinaria, Jaboticabal**, v. 26, p 113-119, 2010.

MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

NG, T.B.; LIU, F.; WANG, Z.T. Antioxidative activity of natural products from plants. **Life Sciences**, v.66, n. 8, p. 709-723, 2000.

O'BRIEN, P.; CARRASCO-POZO, C.; SPEISKY, H. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. **Chemico-Biological Interactions**, v. 159, i. 1, p. 1-17, 2006.

OGUNWANDE, I.; OLAWORE, N.; EKUNDAYO, O.; WALKER, T.; SCHMIDT, J.; SETZER, W. Studies on the essential oils composition, antibacterial and cytotoxicity of *Eugenia uniflora* L. **International Journal of Aromatherapy**, v. 15, p. 147–152, 2005.

OLIVEIRA, V. C.; SANTOS, A. R.; SOUZA, G. S.; LIMA, G. R. F.; ALVES, P. B.; SANTOS, H. V. Metabólitos secundários e características anatômicas de folhas de orégano (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum*) cultivado sob malhas coloridas. **Rev. de Ciências Agrárias**, v.39, p.1, 2016.

PAREJO, I.; VILADOMAT, F.; BASTIDA, J.; ROSAS-ROMERO, A.; SAAVEDRA, G.; MURCIA, M.A.; JIMÉNEZ, A.M.; CODINA, C. Investigation of Bolivian plant extracts for

their radical scavenging activity and antioxidant activity. **Life Sciences**, v.73, p. 1667-1681, 2003.

PASA, M.C.; SOARES, J.J.; GUARIM, G.N. Estudo etnobotânico na comunidade de Conceição-Açu (alto da bacia do rio Aricá Açu, MT, Brasil). **Acta Botanica Brasilica**, v.19, n.2, p.195-207, 2005.

PATWARDHAN, J. and PURVI, B. “Ultraviolet-B Protective Effect of Flavonoids from *Eugenia caryophyllata* on Human Dermal Fibroblast Cells.” **Pharmacognosy magazine** vol, v. 11, Suppl 3, 2015.

PAULINO, G. M.; ALVES, B. J. R.; BARROSO, D. G.; URQUIAGA, S.; ESPINOLA, J. A. A. Fixação biológica e transferência de nitrogênio por leguminosas em pomar orgânico de mangueira e gravioleira. **Pesq. agropec. bras.**, v.44, n.12, p. 1598-1607, 2011.

PEGAS, F. V.; CASTLEY, J. G.; Private reserves in Brazil: Distribution patterns, logistical challenges, and conservation contributions. **Journal for Nature Conservation**, v. 29, p. 14-24, 2016.

PIETTA, P. G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 1035-1042, 2000.

PRADO, D. As Caatingas da América do sul. In: LEAL, I. R.; TABARELI, M.; SILVA, J. M. C. (Eds.). **Ecologia e conservação da Caatinga**. Editora Universitária, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, p. 3-73, 2003.

RAMOS, M. F. D. S.; MONTEIRO, S. D. S.; DA SILVA, V. P.; NAKAMURA, M. J.; Siani, A. C. **Journal of Essential Oil Research**, v. 22, p. 109–113, 2010.

RAHAL, A., KUMAR, A., SINGH, V., YADAV, B., TIWARI, R., CHAKRABORTY, S., & DHAMA, K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1, 2014.

RAMFUL, D.; AUMJAUD, B.; NEERGHEEN, V. S.; SOOBRATTEE, M. A.; GOOGOLYE, K.; ARUOMA, O. I.; BAHORUN, T. Polyphenolic content and antioxidant activity of *Eugenia pollicina* leaf extract in vitro and in model emulsion systems. **Food Research International**, v. 44(5), p. 1190–1196, 2011.

ROQUE, A. A., ROCHA, R. M., LOIOLA, M. I. B. Uso e diversidade de plantas medicinais da Caatinga na comunidade rural de Labinhas, município de Caicó, Rio Grande do Norte (Nordeste do Brasil). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 12, p. 31–42, 2010.

SAMPAIO, E.V.S.B.; GIULIETTI, A.M.; VIRGINIO, J.; GAMARRA-ROJAS, C.F.L. Vegetação e flora da Caatinga. **Associação de Plantas do Nordeste**, p. 49–90, 2002.

SANTOS, M. O.; RIBEIRO, D. A.; MACÊDO, D. G.; MACÊDO, M. J. F.; MACEDO, J. G. F.; LACERDA, M. N. S.; MACÊDO, M. S.; SOUZA, M. M. A.. Medicinal Plants: versatility and concordance of use in the caatinga area, Northeastern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90(3), p. 2767-2779, 2018.

SEN, K. BAGCHI, P. Studies on the Ultraviolet Absorption Spectra of Coumarins and Chromones. **Hydroxy Derivatives**, v. II, 1959.

SIKORA, E.; CIESLIK, E.; LESZCZYNSKA, T.; FILIPIAK-FLORKIWUACZ, A.; PISULEWSKI, P. M. The antioxidant activity of selected cruciferous vegetables subjected to aquathermal processing. **Food Chemistry**, v. 107, p. 50-55, 2008.

SILVA, J. M. C.; LEAL, I.R.; TABARELLI, M. Caatinga: The Largest Tropical Dry Forest Region in South America. **Springer**, 2017.

SOBRATTEE, M. A.; NEERGHEEN, V. S.; LUXIMON-RAMMA, A.; ARUOMA, O. I.; BAHORUN, T. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions. **Mutation Research**, v. 579, p. 200-213, 2005.

SOUSA, R. M. F. **Estudo químico de *Eugenia calycina* Cambess e avaliação das atividades antimicrobiana, antioxidante e inibidora da alfa-amilase**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, 2015.

GOMES, E. C. S. **Engenharia Ambiental** - Espírito Santo do Pinhal, v. 5, n. 2, p. 074-085, 2008.

STANKOVIC, M. S. Total Phenolic Content, Flavonoid Concentration and Antioxidant Activity of *Marrubium peregrinum* L. Extracts. **Kragujevac J. Sci**, v. 33, p. 63-72, 2011.

SULTANA, B., ANWAR, F., & PRZYBYLSKI, R. Antioxidant activity of phenolic components present in barks of *Azadirachta indica*, *Terminalia arjuna*, *Acacia nilotica* and *Eugenia jambolana* Lam. trees. **Food Chemistry**, v. 104(3), p. 1106–1114, 2007.

TEIXEIRA, M. G. **Unidades de conservação da Caatinga: Distribuição e contribuições para conservação**. Dissertação (Mestrado em Ecologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2016.

TIMBOLA, A K.; SZPOGANICZ, B.; BRANCO, A; MONACHE, F. D.; PIZZOLATTI, M. A new flavonol from leaves of *Eugenia jambolana*. **G. Fitoterapia**, v. 73, p. 174–6, 2002.

TRENTIN, D. S.; GIORDANI, R. B.; ZIMMER, K. R.; SILVA, A. G.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S; BAUMVOL, I. J. R.; MACEDO, A. J. Potential of medicinal plants from the Brazilian semi-arid region (Caatinga) against *Staphylococcus epidermidis* planktonic and biofilm lifestyles. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, p. 327–335, 2011.

VELIOGLU, Y. S.; MAZZA, G.; GAO, L.; OOMAH, B. D. Antioxidant Activity and Total Phenolics in Selected Fruits, Vegetables, and Grain Products. **J. Agric. Food Chem.**, v. 46 (10), p. 4113–4117, 1998.

VENUGOPALA, K. N., RASHMI, V., E ODHAV, B. (2013). Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. **BioMed Research International**, 2013.

VICTORIA, F. N., LENARDÃO, E. J., SAVEGNAGO, L., PERIN, G., JACOB, R. G., ALVES, D., NASCENTE, P. da S. Essential oil of the leaves of *Eugenia uniflora* L.:

Antioxidant and antimicrobial properties. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50(8), p. 2668–2674, 2012.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant Drug Analysis: A thin layer chromatography atlas**. Second edition, Springer, 1996.

WILLCOX, J. K.; ASH, S. L.; CATGNANI, G. L. Antioxidant and prevention of chronic disease. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v 44, p. 275-295, 2004.

WOISKY, R. G.; SALATINO, A. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. **J Apicult Res**, v. 37, p. 99-115, 1998.

ZHENG, W.; WANG, S. Y. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, p. 5165-5170, 2001.

ZVEZDANOVIĆ, J. B.; STANOJEVIĆ, J. S.; MARKOVIĆ, D. Z.; CVETKOVIĆ, D. J. Irreversible UV-induced quercetin and rutin degradation in solution studied by UV spectrophotometry and HPLC chromatography. **J. Serb. Chem. Soc.**, v. 77 (3), p. 297–312, 2012.