

Kátia Pereira dos Santos

Perfil químico e atividades biológicas de *Hyptis* Jacq. seção *Peltodon* de ocorrência nos domínios fitogeográficos dos Cerrados e Tropical Atlântico.



Chemical profile and biological activities of *Hyptis* Jacq. section *Peltodon* of occurrence in the phytogeographical domains of Cerrados and Tropical Atlantic.

São Paulo

2018

Kátia Pereira dos Santos

**Perfil químico e atividades biológicas de *Hyptis* Jacq. seção *Peltodon*
de ocorrência nos domínios fitogeográficos dos Cerrados e Tropical
Atlântico.**

**Chemical profile and biological activities of *Hyptis* Jacq. section
Peltodon of occurrence in the phytogeographical domains of Cerrados
and Tropical Atlantic.**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências
da Universidade de São Paulo, para a
obtenção de Título de Doutor em Ciências
Biológicas, na Área de Botânica.

Orientadora: Profa Dra Cláudia Maria Furlan

Resumo

Desde os primórdios da medicina, substâncias derivadas de animais, plantas e microrganismos têm sido utilizadas no tratamento e cura de diversas doenças. Especificamente o uso de plantas medicinais pela população como terapia alternativa no tratamento de doenças, tem sido uma prática comum desde milhares de anos antes da era presente (a.p.). Atualmente, sabe-se que muitos dos metabólitos secundários estão diretamente envolvidos nos mecanismos que permitem a adaptação das plantas ao seu habitat. Dessa forma, e pensando-se em espécies de uso medicinal, é esperado que o potencial biológico também sofra variações de acordo com os fatores bióticos e abióticos. *Hyptis* (Lamiaceae) constitui um gênero altamente promissor para estudos de prospecção de substâncias farmacologicamente ativas, favorecidos pela grande diversidade de espécies que ocorrem nos domínios fitogeográficos brasileiros, sendo, portanto, escolhido como modelo para responder às questões deste trabalho. O objetivo geral foi a expansão das análises fitoquímicas e do potencial biológico de quatro espécies de *Hyptis* pertencentes à seção *Peltodon*, além de verificar uma possível variação fitoquímica (quantitativa e/ou qualitativa) entre as espécies estudadas e coletadas não só em diferentes domínios, mas em diferentes fitofisionomias. Como resultado, *Hyptis* seção *Peltodon* apresentou composição química semelhante às espécies da subfamília Nepetoideae em relação à constituição fenólica, destacando a presença do ácido cafeico, ácido rosmarínico e nepetoidinas, corroborando estudos já existentes. Também reportamos que *Hyptis* seção *Peltodon* possui flavonoides derivados da flavona apigenina, sendo que identificação de flavonas C-glicosiladas nos extratos brutos sugerem o uso das mesmas como importantes marcadores taxonômicos no nível de seção. As espécies que apresentaram maior potencial antioxidante e anti-HIV-1 foram *H. comaroides* e *H. meridionalis*. Com relação às espécies coletadas nos dois domínios fitogeográficos propostos concluímos que para o grupo estudado e para as substâncias analisadas, populações que se encontrem no domínio Tropical Atlântico são as melhores candidatas como fonte de antioxidantes naturais. Entretanto, futuras pesquisas são necessárias a fim de investigar e compreender melhor os efeitos sinérgicos de múltiplos fatores ambientais no metabolismo secundário bem como no potencial biológico de espécies vegetais.

Palavras-chave: substâncias fenólicas; Lamiaceae; domínios fitogeográficos; antioxidantes; anti-HIV-1.

Abstract

Since the beginning of medicine, substances derived from animals, plants, and microorganisms have been used in the treatment and cure of various diseases. The use of medicinal plants by the population as an alternative therapy in the treatment of diseases has been a common practice for thousands of years before the present (b.p.). Nowadays we know that many of the plant secondary metabolites are directly involved in the mechanisms that allow adaptation to their habitat. Considering species of medicinal use, it is expected that the biological potential also suffers variations according to the biotic and abiotic factors. *Hyptis* (Lamiaceae) is a highly promising genus for prospective studies of bioactive substances, favored by the great diversity of species that occur in the Brazilian phytogeographical domains, being therefore chosen as a model to answer the questions of this work. The objective of this study was to contribute with chemical data and the biological potential of four *Hyptis* species belonging to the *Peltodon* section, as well as to verify a possible phytochemical variation (quantitative and/or qualitative) between species naturally occurring in two different phytogeographical domains. As results of this work, *Hyptis* section *Peltodon* presented phenolic composition similar to species of the subfamily Nepetoideae, with the presence of caffeic acid, rosmarinic acid, and nepetoidins, corroborating existing studies. We also reported that *Hyptis* section *Peltodon* possesses flavonoids derived from the flavone apigenin, and the identification of *C*-glycosylated flavones in the crude extracts suggest the use of these as important taxonomic markers at the section level. We observed that in general, the species that presented the highest antioxidant and anti-HIV-1 potential were *H. comaroides* and *H. meridionalis*. Regarding the influence of the phytogeographic domains we concluded that for the group studied and for the substances analyzed, populations that occurs in the Tropical Atlantic domain are the best candidates as source of natural antioxidants. Future research, however, is necessary to better understand the synergistic effects of multiple environmental factors on secondary metabolism, as well as the biological potential of plant species.

Keywords: phenolic compounds; Lamiaceae; phytogeographical domains; antioxidants; anti-HIV-1.

Introdução geral: escolha do tema, abordagens propostas e características dos locais e espécies vegetais

1. Um breve histórico sobre as plantas medicinais

Desde os primórdios da medicina, substâncias derivadas de animais, plantas e microrganismos têm sido utilizadas no tratamento e cura de diversas doenças (Koehn e Carter 2005; Schmidt et al. 2008). Especificamente o uso de plantas medicinais pela população como terapia alternativa no tratamento de doenças, tem sido uma prática comum desde milhares de anos antes da era presente (a.p.) (Dutra et al., 2016).

Com base nisso, um estudo realizado por Hardy et al. (2012) sugere que os Neandertais não se alimentavam somente de proteína animal, mas também de uma série de vegetais cozidos. Além disso, também percebiam o valor nutricional e medicinal de alguns deles. Tal pesquisa foi baseada na análise de placas dentárias fossilizadas, que datam de 47 e 51 mil anos (a.p.), de cinco Neandertais provenientes da gruta de *El Sidrón*, nas Astúrias. A metodologia dessa pesquisa foi realizada combinando técnicas avançadas de análises químicas com a análise morfológica dos microfósseis vegetais, o que possibilitou aos pesquisadores identificar na placa dentária dos Neandertais: grânulos de amido, carboidratos e vestígios de nozes, ervas e verduras. O fato mais interessante foi a identificação de fragmentos de duas plantas: o milefólio e a camomila, que além de não possuírem valor nutricional, contém um desagradável sabor amargo. Tais espécies vegetais são conhecidas por possuírem azuleno, substância conhecida pela sua ação anti-inflamatória e antifebril; e cumarinas, substâncias que aliviam os edemas. Com essas observações sugere-se que os Neandertais que viviam em El Sidrón tinham um conhecimento sofisticado do seu meio natural, incluindo a capacidade de selecionar e utilizar certas plantas pelo seu valor nutricional e medicinal, mostrando assim que a medicina tradicional é uma prática muito mais antiga do que imaginávamos (Hardy et al., 2012).

Entretanto, acredita-se que a evolução do conhecimento das plantas medicinais teve início efetivamente a partir do século I com o grego Dioscórides, que buscou conhecer as plantas que até então eram usadas no tratamento e cura de diversos males. Em sua obra *De Materia Médica*, ele reuniu desenhos e informações etnobotânicas sobre espécies vegetais utilizadas na parte oriental da região mediterrânea e parte da Ásia ocidental. Por um longo período, o conhecimento de tais plantas foi baseado nesta importante obra até o surgimento de um trabalho de identificação destas mesmas espécies, no ano de 1735 (século XVIII), pelo naturalista sueco Carlos Lineu (ou Carl von Linné ou Carolus Linnaeus). Em sua obra *Species plantarum*, Lineu procurou criar um sistema de classificação das plantas afim de facilitar sua identificação e conseqüentemente abrir novos caminhos para posteriores pesquisas (Camargo, 2014).

Devido aos grandes avanços tecnológicos na área de química e farmacologia no século XIX, Friedrich Serturmer, em 1806, foi pioneiro ao isolar o alcaloide morfina da papoula (*Papaver somniferum* L.) (Hamilton e Baskett 2000; Li e Vederas 2009). A partir daí, iniciou-se uma busca contínua por outros medicamentos derivados de plantas. Em 1824, Pierre-Jean Robiquet isolou também da papoula, o alcaloide codeína, um antitússico. Em 1848, George Merck Fraz isola o alcaloide papaverina, utilizado como antiespasmódico. Outros exemplos importantes de constituintes ativos isolados de plantas medicinais incluem a atropina isolada de *Atropa belladonna* L. por Mein em 1831; a cafeína obtida por Runge em 1820 de *Coffea arabica* L.; a digoxina isolada por Claude-Adolphe Nativelle em 1869 de *Digitalis lanata* Ehrh.; e o curare (relaxante muscular) isolado por Winstersteiner e Dutcher em 1943 de *Chondrodendron tomentosum* Ruiz & Pav., entre muitos outros exemplos (Dutra et al., 2016).

O marco histórico no desenvolvimento global da indústria farmacêutica foi a descoberta da salicina (analgésica e antipirética) por Rafaele Piria, em 1832, isolada de *Salix alba* L. Em 1839, foi elucidada a primeira modificação estrutural da salicina, produzindo o ácido salicílico que passou a ser utilizado no tratamento de artrite reumatoide. Do ácido salicílico, Felix Hoffman sintetizou a aspirina (ácido acetilsalicílico) em 1897. Assim, nasceu a famosa e poderosa indústria farmacêutica da Bayer na Alemanha, bem como a primeira patente na área de drogas (Mackowiak, 2000; Dutra et al., 2016).

O Prêmio Nobel de Medicina de 2015 foi compartilhado pela descoberta de duas terapias baseadas em produtos naturais: a artemisinina e a ivermectina. O extrato bruto das folhas de *Artemisia annua* L., conhecido na Medicina Tradicional Chinesa como *qinghaosu*, foi capaz de inibir completamente o parasita da malária de roedores *Plasmodium berghei* e mais tarde foi igualmente eficaz quando administrado em humanos (Tu, 2011). A avermectina foi descoberta no início dos anos 70 por meio de uma triagem de produtos derivados do solo com potencial medicinal (Campbell et al., 1983). O produto da fermentação de *Streptomyces avermitilis*, uma bactéria do solo, avermectina foi altamente eficaz na eliminação de larvas parasitas sendo então modificada a em ivermectina, a fim de potencializar seu efeito e assegurar seu uso em humanos e animais. Juntos, esses exemplos tem destaque na história da busca de produtos naturais por suas propriedades medicinais e os diversos alvos que se beneficiaram de tais pesquisas (Cary e Peterlin, 2018).

No ano de 2016, Newman e Cragg reuniram dados de 34 anos de pesquisas (1981 a 2014) envolvendo produtos naturais como fonte de novas drogas. Em todos esses anos, um total de 1.562 drogas foram aprovadas para uso farmacêutico sendo que 320 moléculas, ou seja, 21% são provenientes de espécies vegetais (Newman e Cragg, 2016).

Em virtude da importância das plantas com potencial medicinal, programas de pesquisa têm sido desenvolvidos no mundo, como a *National Cooperative Natural Products Drug Discovery*

Groups, sob o amparo do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos e o Programa de Pesquisas com Plantas Medicinais (PPPM), organizado pela Central de Medicamentos do Brasil (CEME), que visam ampliar os conhecimentos fisiológicos, fitoquímicos e taxonômicos de grupos de plantas medicinais, bem como encontrar novas substâncias com potencial fitoterápico e estabelecer sua eficácia e formas de controle e comercialização (Calixto, 2005).

No Brasil, no ano de 2006, o governo federal criou a “Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos” por meio do Decreto nº 5.813 (Brasil, 2006), ao qual, em 2008, foi aprovado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Além de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional, tal programa também visa regulamentar todas as etapas da cadeia produtiva deste tipo de medicamento, além de ampliar e melhorar as condições para a pesquisa científica nesse segmento, protegendo o patrimônio genético e o conhecimento tradicional associado às plantas com propriedades medicinais.

Inserido na “Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos” encontra-se o RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - SUS) que atualmente possui uma lista de 71 gêneros e espécies de plantas medicinais, sendo que dentre estas, 42 são nativas do Brasil: cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), abacaxi [*Ananas comosus* (L.) Merr.], cajuru [*Arrabidaea chica* (Bonpl.) B. Verl.], carqueja [*Baccharis trimera* (Less.) DC.], pata-de-vaca (*Bauhinia* spp. L.), picão (*Bidens pilosa* L.), andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.), guaçatonga (*Casearia sylvestris* Sw.), *Copaifera* spp., erva-baleeira (*Cordia* spp.), *Costus* spp., *Croton* spp., verônica (*Dalbergia subcymosa* Ducke), alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.), espinheira-santa (*Maytenus* spp.), guaco (*Mikania* spp.), melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia* L.), alfavaca (*Ocimum gratissimum* L.), babaçu [*Orbignya speciosa* (Mart. Ex Spreng.) Barb. Rodr.], maracujá (*Passiflora* spp.), *Persea* spp., *Phyllanthus* spp., tanchagem (*Plantago major* L.), *Polygonum* spp., alecrim-de-são-josé (*Portulaca pilosa* L.), goiabeira (*Psidium guajava* L.), cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.), salgueiro-branco (*Salix alba* L.), aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi), marupazinho (*Eleutherine plicata* Herb.), mulungú (*Erythrina mulungu* Mart. Ex Benth.), pitanga (*Eugenia uniflora* L.), pinhão-roxo (*Jatropha gossypifolia* L.), chambá (*Justicia pectoralis* Jacq.), jurubeba (*Solanum paniculatum* L.), arnica-brasileira (*Solidago microglossa* DC.), barbatimão-verdadeiro [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville], ipê-roxo (*Tabebuia avellanadae* Lorentz ex Griseb.), cravo-de-defunto (*Tagetes minuta* L.), trevo-dos-prados (*Trifolium pratense* L.), unha-de-gato [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.], alumã *Vernonia* spp..

Ao falarmos em plantas medicinais vale a pena termos em mente algumas definições. Segundo a Organização Mundial da Saúde, “*planta medicinal é uma espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos* (World Health Organization, 2003). Chama-se planta

fresca aquela coletada no momento de uso e planta seca a que foi precedida de secagem, equivalendo a droga vegetal (Brasil, 2006).”

Ainda segundo as definições da Organização Mundial da Saúde (2003), “*as drogas à base de plantas são principalmente inteiras, fragmentadas ou cortadas, plantas, partes de plantas, algas, fungos, líquens em estado não processado, geralmente em forma seca mas por vezes frescas. Certos exsudados que não foram submetidos a um tratamento específico também são considerados fitoterápicos. As drogas fitoterápicas são precisamente definidas pelo nome científico botânico de acordo com o sistema binomial (gênero, espécie, variedade e autor)”*.

A fim de melhorar o enquadramento regulatório de plantas medicinais no Brasil, foi realizada uma revisão do padrão nacional e internacional no que diz respeito a medicamentos à base de plantas. A Anvisa verificou que o Brasil vem alterando seus padrões legais para medicamentos à base de plantas, com base na harmonização com os requisitos praticados internacionalmente e as características do mercado brasileiro, facilitando o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e seus produtos para a população brasileira (Bezerra Carvalho et al., 2014).

A grande maioria das espécies vegetais nunca foi analisada química e farmacologicamente e por isso, a conservação de áreas de vegetação nativa torna-se um assunto de extrema importância, visto que estes locais podem abrigar um vasto potencial farmacológico ainda inexplorado (Gurib-Fakim, 2006).

O Brasil resguarda aproximadamente 20 a 22% de embriófitas do planeta (Dutra et al., 2016), com mais de 46 mil espécies vegetais, sendo 30 de gminospermas, 1.253 de samambaias e licófitas, 1.524 de briófitas e 32.830 de angiospermas (<http://www.sibbr.gov.br>). Desse modo, o Brasil possui uma flora riquíssima, considerada uma fonte inesgotável de metabólitos secundários de interesse (Gottlieb et al., 1998; Valli et al., 2013).

Os cientistas brasileiros vêm fazendo grandes esforços para estudar a biodiversidade brasileira, especialmente entre as embriófitas. De fato, mais de 10 mil artigos envolvendo espécies vegetais foram publicados em revistas científicas internacionais entre 2011 e 2013. Entretanto, apesar desses esforços, da extensa biodiversidade brasileira e do grande interesse da população no uso da medicina tradicional, atualmente o mercado brasileiro de fitoterápicos é pouco relevante, representando cerca de 261 milhões de dólares americanos. Isso representa menos de 5% do mercado global de medicamentos brasileiros, estimado em cerca de 28 bilhões de dólares americanos em 2014 (Dutra et al., 2016).

Ao realizar uma busca de periódicos no “google acadêmico” (mês de maio de 2018) entre os anos de 2016 e 2017, utilizando o termo *medicinal plants*, são disponibilizados aproximadamente 102.000 artigos a respeito do assunto. Se filtrarmos essa busca para: *brazilian medicinal plants*, verificamos que 22,7%, ou seja, aproximadamente 23.200 artigos publicados nos últimos dois anos

referem-se ao potencial biológico de espécies brasileiras. Deste último, 14,4% ou 3.340 artigos equivalem ao potencial biológico de representantes de Lamiaceae.

2. *Hyptis* Jacq. (Lamiaceae)

Atualmente, Lamiaceae possui cerca de 236 gêneros e 6.900 a 7.200 espécies. As plantas dessa família são caracterizadas pelo porte herbáceo, arbustivo ou arbóreo, frequentemente aromáticas e com grande abundância de óleos voláteis. Em corte transversal o caule geralmente apresenta formato quadrangular. Seus representantes apresentam folhas opostas, geralmente decussadas; inflorescências geralmente compostas de cimeiras terminais ou axilares, com flores bissexuadas, comumente zigomorfas, com 2 ou 4 estames e filetes adnatos à corola; geralmente possuem 2 carpelos, com ovário súpero e 2 óvulos por carpelo; o disco nectarífero geralmente é presente; fruto em forma de drupa ou esquizocarpo e endosperma escasso ou ausente (Silva-Luz et al., 2012).

Muitos membros de Lamiaceae são amplamente cultivados, devido não só às suas qualidades aromáticas, mas também à sua facilidade de cultivo. Seus usos vão desde fins alimentícios, como as sementes de chia (*Salvia hispanica* L.), até aos ornamentais como o cóleus (*Solenostemon* Thonn. spp.). Originalmente, o nome da família era Labiatae, pois as flores geralmente possuem pétalas fundidas em um lábio superior e um lábio inferior. Embora, este ainda seja considerado um nome alternativo aceitável, a maioria dos botânicos utiliza Lamiaceae ao se referir a esta família (Raja, 2012).

Tratando-se de pesquisas que tem como objetivo avaliar o potencial biológico, facilmente encontramos representantes de Lamiaceae descritos na literatura. É o caso por exemplo do poejo (*Cunila galioides* Benth.), alfazema (*Lavandula officinalis* Chaix), cordão-de-frade (*Leonotis nepetifolia* (L.) R.Br.), rubim ou mamangava (*Leonurus sibiricus* L.), melissa ou cidreira (*Melissa officinalis* L.), hortelã (*Mentha* sp.), alfavaca (*Ocimum selloi* Benth.), manjerona (*Origanum vulgare* L.), boldo (*Plectranthus barbatus* Andrews), alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), anador ou fontol (*Salvia mycrophilla* Kunth), sálvia (*Salvia officinalis* L.), pulmonária (*Stachys byzantina* K.Koch.) e tomilho (*Thymus vulgaris* L.) (Mahady et al., 2005; Wang e Huang, 2005; Castillo-Juárez et al., 2009; Fernandes e Boff, 2017).

Segundo Harley e colaboradores (2004), dos 236 gêneros que compõem Lamiaceae, os maiores em número de espécies são *Salvia* L. (900 spp.), *Clerodendrum* L. (500 spp.), *Scutellaria* L. (360 spp.), *Stachys* L. e *Plectranthus* L'Hér (300 spp. cada), *Hyptis* Jacq. (280 spp.), *Teucrium* L. e *Vitex* L. (250 spp. cada), *Thymus* L. (220 spp.) e *Nepeta* L. (200 spp.). Entretanto, vários estudos utilizando técnicas genômicas vêm mudando a circunscrição de alguns gêneros, por exemplo, *Clerodendrum* L. que, conforme citado já foi um gênero de mais de 400 espécies, em 2010 foi

reduzido para cerca de 150 (McKay e Blumberg, 2002; Raja, 2012). O mesmo ocorreu com *Hyptis*, que em 2012 foi apontado por Harley e Pastore como um grupo monofilético com base em estudos moleculares (Pastore, 2010) com a circunscrição de espécies a gêneros próximos e redução do tamanho de *Hyptis*. Por este motivo, várias espécies conhecidas por serem usadas na medicina popular para o tratamento de diversas doenças estão atualmente incluídas em gêneros próximos como por exemplo as espécies mais estudadas: *H. suaveolens* e *H. pectinata*, atualmente circunscritas a *Mesosphaerum* P. Brownie, também pertencente à subtribo Hyptidinae (Harley e Pastore, 2012).

Hyptis Jacq. é um gênero pertencente à subfamília Nepetoideae (Dumort.) Luerssen, tribo Ocimeae Dumort., subtribo Hyptidinae Endlicher. O gênero é composto por herbáceas, arbustos e subarbustos anuais ou perenes fortemente aromáticos, de hábito variável, hastes quadrangulares, capítulos de cimose com um involúcro de bractéolas e suportados isoladamente nas axilas de brácteas foliáceas ou reduzidas e, às vezes, formando inflorescências complexas. Flores pedunculadas a sésseis geralmente pequenas, com cálices estreitos e cilíndricos, muitas vezes aumentadas em frutos, geralmente com lobos sub-iguais; estames epipélicos, corola pequena frequentemente branca ou ocasionalmente lilás e com lábio posterior manchado, tubo cilíndrico; sementes ovoides ou estreitamente elipsoides (Basílio et al., 2006; Harley e Pastore, 2012).

O interesse fitoquímico, biológico e farmacológico de *Hyptis* iniciou-se em 1952, quando *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. sinônimo de *Mesosphaerum suaveolens* (L.) Kuntze, uma entre as primeiras espécies de *Hyptis* estudadas quimicamente, teve seu óleo volátil utilizado para o tratamento de várias infecções (Nayak e Guha 1952). Desde então, o interesse pelo gênero foi ocorrendo devido aos seus usos na medicina tradicional, apresentando diversas propriedades medicinais e sendo utilizado como condimentos, por exemplo *Hyptis oblongifolia* Benth e *Hyptis pectinata* (L.) Poit. sinônimo de *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze (Pereda-Miranda e Delgado, 1990; Pereda-Miranda et al., 1993), repelentes de insetos como *Hyptis spicigera* Lam. sinônimo de *Cantinoa americana* (Aubl.) Harley & J.F.B. Pastore (Pereda-Miranda e Delgado 1990, Kini et al., 1993) e fungicida, como *Hyptis ovalifolia* Benth. sinônimo de *Gymneia interrupta* (Pohl ex enth.) Harley & J.F.B. Pastore (Souza et al. 2003).

Quanto aos usos de *Hyptis* na medicina popular, várias espécies foram relatadas como efetivas para o tratamento de gripe e constipação, embora a maioria já reportada esteja circunscrita a outros gêneros, como *Hyptis fruticosa* Salzm. Ex Benth. sinônimo de *Eplingiella fruticosa* (Salzm. ex Benth.) Harley & J.F.B. Pastore; doenças respiratórias como *Hyptis macrostachys* Benth. sinônimo de *Leptohyptis macrostachys* (Benth.) Harley & J.F.B. Pastore; distúrbios estomacais, intestinais e bactericidas como *Hyptis martiusii* Benth. sinônimo de *Medusantha martiusii* (Benth.) Harley & J.F.B. Pastore; cólicas e doenças do fígado como *M. pectinatum*; distúrbios nasais como *Hyptis*

umbrosa Salzm. ex Benth. sinônimo de *Mesosphaerum sidifolium* (L'Hérit.) Harley & J.F.B. Pastore; e para combater a febre como *M. suaveolens* (Judd et al., 2002; Agra et al., 2008; Coutinho et al., 2008).

O gênero também foi comumente utilizado no tratamento de infecções gastrointestinais, como analgésicos e antifúngicos (De Oliveira et al., 2004; Silva et al., 2006). Estudos avaliaram o potencial farmacológica do extrato aquoso das folhas de *M. suaveolens* (Santos et al., 2007), bem como do extrato em solventes orgânicos (hexano, clorofórmio ou acetato de etila) e aquoso das folhas de *M. pectinatum* (Bispo et al., 2001; Lisboa et al., 2006) indicando efeitos analgésicos, anti-edematogênicos e reduzida toxicidade aguda em animais de laboratório. Em *M. pectinatum* foram encontrados diversos terpenoides, como monoterpenos, sesquiterpenos e triterpenos, além de lactonas sesquiterpênicas. A espécie apresentou potencialmente moluscicida, antimicrobiana, anti-edematogênica e antinociceptiva. Em *M. suaveolens* também foram descritos diterpenos. A espécie apresentou potencial antimicrobiano, antifúngico, antitumoral, hipoglicemiante, hipotensivo, vasodilatador, espasmogênico e, contraditoriamente, espasmolítico (Basílio et al., 2006).

H. lacustris A.St.-Hil. ex Benth. é tradicionalmente usada por uma tribo do Peru chamada Yanasha para o tratamento de feridas causadas por leishmaniose cutânea. Neste uso extremamente tradicional, os Yanasha cortam a folha e aplicam o exsudato sobre a área afetada uma vez ao dia até que se obtenha a cura (Céline et al., 2009). *Hyptis capitata* Jacq. é usada de forma semelhante pela tribo Anak Dalam da província de Jambi na Indonésia onde o exsudato de suas folhas é aplicado em feridas externas e também ingeridos para tratamento de feridas internas (Rupa et al., 2017).

Nos dias de hoje os estudos continuam. Entre os anos de 2016 e 2017, aproximadamente 350 artigos foram publicados relatando os diversos potenciais biológicos que são encontrados em *Hyptis* e espécies afins. Alguns deles são: efeito anti-hiperalgésico (Quintans-Júnior et al., 2017) e antioxidante de *M. pectinatum* (Serafini et al., 2017); efeito analéptico, analgésico, anti-eczemático, antiprurítico, alérgico, antiprotozoário (Leishmania), antifúngico, antiparasitário e anti-inflamatório de *M. suaveolens* (Azhagu et al., 2017); efeito anti-acetilcolinesterase e tóxico de *Hyptis dilatata* Benth. (Almeida et al., 2017).

O Brasil é o principal centro de diversidade de *Hyptis* (Harley et al. 2010; Harley, 2012), com a ocorrência de espécies em diferentes formações vegetativas, especialmente no grande domínio Tropical Atlântico e no domínio dos Cerrados. De acordo com Harley (2012), dentre as Lamiaceae, *Hyptis* é o gênero com maior número de espécies ocorrendo no Brasil, sendo 69% endêmicas. As análises moleculares de Harley e Pastore (2012) propõem uma redução considerável de espécies para o gênero *Hyptis* e a inclusão de *Peltodon* Pohl como uma seção, resultando em monofilia para *Hyptis*. Portanto, atualmente, *Hyptis* encontra-se subdividido em 10 seções e conta com cerca de 140 espécies, que ocorrem nas regiões tropicais e subtropicais, desde a América do Norte ao Caribe

e ao Sul até a Argentina, com poucas espécies de ocorrência no Velho Mundo (Harley e Pastore, 2012).

2.1. *Hyptis* Jacq. seção *Peltodon*

Hyptis seção *Peltodon* são caracterizadas por serem subarbustos ou ervas, muitas vezes fortemente geoxílicos (tronco principal subterrâneo e apenas os ramos terminais emergindo do solo), não aromáticos; folhas simples, dentadas, muitas vezes buladas (com a superfície contendo bolhas arredondadas ou globulares); inflorescência solitária, de muitas flores, axilar ou terminal, capítulo longo-pediculado, brácteas e bractéolas persistentes, involucradas, ovaladas, verdes ou coloridas; flores sésseis; cálice tubular, reto, actinomórfico, tornando-se campanulado em fruto, 5-lóbulos, lóbulos subulados, rígido, ereto com ápices se espalhando e minuciosamente foliáceos, muitas vezes colorido; corola com 2 lábios, 5-lóbulos (2/3), creme a amarelo e/ ou vináceos, lobos do lábio posterior triangular, lábio anterior com lobo mediano alongado, lóbulos laterais voltados para baixo, tubo da corola estreito, alargando-se acima; estames inseridos a partir do tubo, filamentos peludos; estilo sem estilopódio; disco fracamente desenvolvido; semente arredondada, fracamente trigonais, ligeiramente mucilaginosos (Harley et al., 2004).

Hyptis seção *Peltodon* compreende cinco espécies, ocorrendo principalmente em regiões de Cerrado ou outras formações savânicas similares ou nas margens da Mata Atlântica, no leste e sul do Brasil, estendendo-se até o Leste do Paraguai e Argentina. Todas nativas, entretanto, não endêmicas (Harley et al., 2010). São elas: *Hyptis campestris* Harley & J. F. B. Pastore, *Hyptis comaroides* (Briq.) Harley & J. F. B. Pastore, *Hyptis meridionalis* Harley & J. F. B. Pastore, *Hyptis pusilla* (Pohl) Harley & J. F. B. Pastore e *Hyptis radicans* (Pohl) Harley & J. F. B. Pastore (Harley e Pastore, 2012).

Uma característica comum das espécies pertencentes à esta seção e que foi fundamental para a identificação das mesmas em campo foram os lobos do cálice com um apêndice conspicuo expandido e achatado no ápice (Figura 1) (Harley et al., 2004).

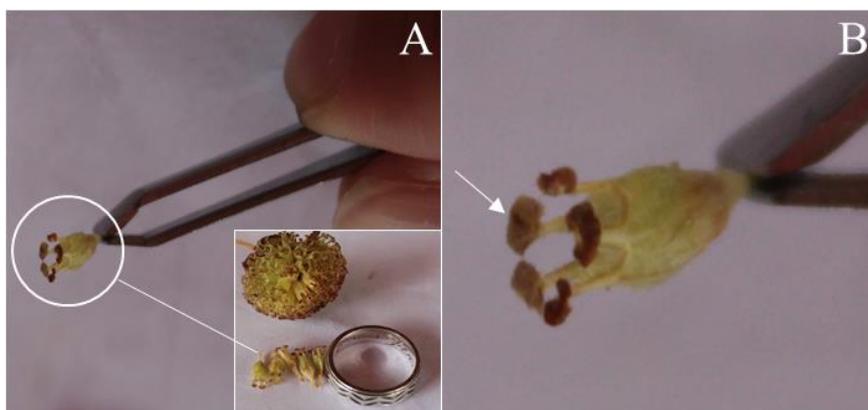


Figura 1 – A: Cálice de *Hyptis* seção *Peltodon*; B: Detalhe para o achatamento do ápice do cálice de *Hyptis* seção *Peltodon* (Fotos: Furlan C., Santos K).

A princípio, um dos objetivos do trabalho era o de coletar todas as cinco espécies da seção nos dois domínios fitogeográficos propostos: Cerrados e Tropical Atlântico. Entretanto, durante as expedições, verificamos que de acordo com nossas buscas, certas espécies ocorriam somente em um ou outro domínio, como foi o caso de *H. comaroides* e *H. campestris*, sendo a primeira encontrada no domínio Tropical Atlântico e a segunda em Cerrado, fato este que já havia sido relatado por Harley e Pastore (2012). *H. radicans* e *H. meridionalis* foram encontradas nos dois domínios e a espécie *H. pusilla* não foi encontrada em campo.

3. Domínios fitogeográficos do Brasil

Em 1986, Heinrichi Walter apresenta uma definição de biomas que, segundo Coutinho (2006) é a definição mais moderna, principalmente levando em conta sua abordagem ecológica e prática. Portanto, conforme definido por Walter, considera-se como bioma uma área do espaço geográfico, com dimensões até superiores a um milhão de quilômetros quadrados, representada por um tipo uniforme de ambiente, identificado e classificado de acordo com o macroclima, a fitofisionomia, o solo e a altitude, os principais elementos que caracterizam os diversos ambientes continentais (Walter 1986). Essa definição engloba pontos importantes e que são determinantes na distribuição da vida na Terra: como a influência marcante da temperatura, fatores que são associados aos gradientes latitudinais e altitudinais e a vegetação como componente determinante da aparência geral do bioma no ambiente terrestre (Walter, 1986; Coutinho, 2006; Santos e Brandimarte, 2014).

O geólogo Aziz Ab'Saber definiu que um domínio morfoclimático e fitogeográfico é um conjunto especial de certa ordem de grandeza territorial onde haja um esquema coerente de feições de relevo, tipos de solo, formas de vegetação e condições climático-hidrológicas. De acordo com essa definição, Aziz Ab'Saber considera seis, os grandes domínios paisagísticos e macroecológicos do Brasil: domínio das terras baixas florestadas da Amazônia, domínio das depressões interplanáticas semiáridas do Nordeste, domínio dos “mares de morros” florestados (onde está inserido o domínio Tropical Atlântico), domínio dos chapadões recobertos por Cerrados (onde está inserido o domínio dos Cerrados), domínio dos planaltos das araucárias e domínio das pradarias mistas do Rio Grande do Sul (Ab'Saber, 1977; 2003).

Segundo Coutinho (2006), os termos biomas e domínio não são sinônimos pois o bioma é um tipo de ambiente bem mais uniforme em suas características gerais e em seus processos ecológicos, enquanto que o domínio é muito mais heterogêneo. Portanto, em uma interpretação pessoal, pela ordem de magnitude encontramos primeiramente os grandes domínios, seguido pelos biomas e inseridas nos biomas, as diferentes fitofisionomias vegetais.

Para a definição do local de coleta, adotamos os termos “Domínio Tropical Atlântico” e “Domínio dos Cerrados” proposto por Ab'Saber (1977, 2003) que aqui chamaremos de “domínio

fitogeográfico” pois foram definidos a partir das características do clima, relevo e vegetação. Como os biomas estão geralmente inseridos nos grandes domínios, ou seja, são partes menores destes, conforme mencionado anteriormente, utilizamos a classificação do IBGE para, por sua vez, determinar a fitofisionomia no qual as espécies do presente estudo estão inseridas. Portanto, achamos coerente e optamos por adotar os termos “domínios fitogeográficos” e “fitofisionomias” quando nos referirmos aos locais de coleta. Entretanto, em alguns trechos do texto a seguir, o termo bioma também será encontrado.

Dentro do grande domínio Tropical Atlântico, a Mata Atlântica é um complexo de formações variadas que inclui florestas úmidas, florestas de araucária e florestas costeiras. Este domínio tem um índice de precipitação com valores anuais médios variando entre 1.800 e 3.600 mm. A temperatura e a precipitação variam de acordo com a altitude. Por exemplo, a cada 100 metros, a temperatura pode diminuir em 0,6 graus e a precipitação aumentar até 200 mm. A temperatura média anual na costa é de 22°C, mas pode atingir valores abaixo de zero no topo da montanha de Agulhas Negras (Itatiaia-RJ), que tem 2.800 m de altura. A precipitação anual média no nível do mar é de 1.600 mm. Neste domínio fitogeográfico, ocorrem cerca de 20.000 espécies de angiospermas. Além disso, possui um alto grau de endemismo e é considerado um dos cinco pontos mais importantes da biodiversidade no planeta, permanecendo apenas 7% de sua cobertura original e sendo portanto, considerado um dos 25 *hotspots* de biodiversidade do mundo (Myers et al., 2000; Santos e Brandimarte, 2014).

O Decreto Federal 750/93 (Brasil, 1993) considera floresta Atlântica “*as formações florestais e ecossistemas associados inseridos no domínio Tropical Atlântico, com as respectivas delimitações estabelecidas pelo Mapa de biomas do Brasil do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (disponível em www.ibge.gov.br): floresta ombrófila densa, floresta ombrófila mista, floresta ombrófila aberta, floresta estacional semidecidual, floresta estacional decidual, manguezais, restingas, campos de altitude, brejos interioranos e encaves florestais do Nordeste*”. Excetuando-se as fitofisionomias de manguezais, restingas, brejos interioranos e encaves florestais do Nordeste, falaremos brevemente sobre as demais.

A floresta ombrófila densa (ou floresta tropical pluvial) está presente em toda a faixa litorânea, desde o Rio Grande do Norte até o Rio Grande do Sul. Essa fitofisionomia ocorre sob um clima ombrófilo sem períodos biologicamente secos durante o ano e excepcionalmente com até 2 meses de baixa umidade sendo que, mesmo nesses casos, há uma alta umidade concentrada em ambientes de serras. Tal paisagem é constituída por espécies arbóreas de grande e médio porte, sendo este último mais comum em encostas marítimas. As temperaturas médias oscilam entre 22°C e 25°C (IBGE, 2004a; 2004b).

A floresta ombrófila mista (ou floresta de Araucária) ocorre desde o sul de São Paulo até o Rio Grande do Sul e disjunções na Serra da Mantiqueira entre o sul de Minas Gerais e São Paulo. Este tipo de vegetação é exclusivo do Planalto Meridional Brasileiro e ocorre sob um clima ombrófilo, com temperatura média de 18°C e de 3 a 6 meses com médias inferiores a 15°C. Sua formação arbórea é caracterizada pela presença de *Araucaria angustifolia* (Bertol.) Kuntze e sua estrutura é bastante variada (IBGE, 2004a, 2004b).

A floresta ombrófila aberta ocorre na faixa litorânea da Paraíba, Pernambuco e Alagoas, no nordeste/leste de Minas Gerais e centro-sul do Espírito Santo. Tal fitofisionomia é composta por árvores mais espaçadas, com estrato arbustivo pouco denso e caracterizado ora pelas arbóreas rosuladas, ora pelas lianas lenhosas. Pode apresentar períodos de seca de 2 a 4 meses, com temperaturas médias entre 24°C e 25°C (IBGE, 2004a, 2004b).

A floresta estacional semidecidual (ou floresta tropical subcaducifolia), ocorre em manchas isoladas no nordeste do país desde o Rio Grande do Norte até a Bahia e no Rio Grande do Sul, em grandes extensões na faixa leste abrangendo Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo. No lado oeste abrange o noroeste do Paraná, sul do Mato Grosso do Sul, oeste de São Paulo e se estende numa estreita faixa pelo vale do Rio Paranaíba, na divisa de Goiás com Minas Gerais. Tal fitofisionomia é caracterizada pelas estações chuvosa e seca na área tropical (temperatura média de 21°C), com curto período seco acompanhado de acentuada queda na temperatura na área subtropical (temperatura média de 15°C). Devido à isso, ocorre a estacionalidade foliar de 20% a 50% dos elementos arbóreos dominantes que por sua vez, estão adaptados às estações frias ou secas (IBGE, 2004a, 2004b).

A floresta estacional decidual (ou floresta tropical caducifolia), ocorre na Bahia e no nordeste de Minas Gerais na faixa de transição com o bioma Caatinga e no sul do país, oeste de Santa Catarina, noroeste e centro do Rio Grande do Sul. Tal fitofisionomia é semelhante à anterior variando apenas na decidualidade foliar que passa a ser maior do que 50% em períodos frios ou secos justamente por estes perdurarem por mais tempo, tanto em área tropical quanto em área subtropical (IBGE, 2004a, 2004b).

Dentro do grande domínio dos Cerrados, o Cerrado é o bioma mais importante do Brasil Central e é caracterizado por diferentes paisagens com variada vegetação, solo, clima e topografia. Assim como a Mata Atlântica, o Cerrado também faz parte dos 25 *hotspots* de biodiversidade do mundo. É um bioma tropical com estações bem definidas: a estação seca durante o inverno e a estação chuvosa no verão. A temperatura média anual é de 25°C, e pode chegar a 40°C em um curto período de alguns dias. A precipitação anual é de cerca de 1.200 a 1.800 mm. A característica principal do Cerrado é o seu solo pobre, que determina a fisionomia da vegetação. Além da deficiência de vários minerais no solo, existe uma alta concentração de alumínio, um elemento

tóxico para a maioria das plantas. Apesar da aparência árida e pobre, este possui uma rica biodiversidade, sendo considerado o bioma de savana mais diversificado do planeta, apresentando mais de 10.000 espécies vegetais (Myers et al., 2000; Klink e Machado, 2005; Santos e Brandimarte, 2014).

A vegetação do bioma Cerrado apresenta fitofisionomias que englobam formações florestais, de savanas e campestres. As formações florestais são representadas por áreas em que predominam espécies arbóreas, onde há formação de dossel contínuo ou descontínuo. Tal formação por sua vez, engloba variadas fitofisionomias, sendo elas: a mata ciliar e a mata de galeria são associadas à cursos d'água, ocorrendo em terrenos bem ou mal drenados; a mata seca e o cerradão que ocorrem nos interflúvios, em terrenos bem drenados (Ribeiro e Walter, 1998).

A formação de savana refere-se a áreas com árvores e arbustos espalhados sobre um estrato gramíneo, sem formação de dossel contínuo. Esse tipo de formação engloba quatro tipos fitofisionômicos principais: o Cerrado sentido restrito que caracteriza-se pela presença dos estratos arbóreo e arbustivo-herbáceo definidos, com árvores distribuídas aleatoriamente sobre o terreno em diferentes densidades; o parque de Cerrado onde a ocorrência de árvores é concentrada em locais específicos do terreno; o Palmeiral, que pode ocorrer tanto em áreas bem ou mal drenadas, onde há a presença marcante de determinada espécie de palmeira arbórea, e vereda que também caracteriza-se pela presença de uma única espécie de palmeira: o buriti, entretanto esta ocorre em menor densidade que em um Palmeiral. Além disso, a vereda é circundada por um estrato arbustivo-herbáceo característico (Ribeiro e Walter, 1998).

O termo de formações campestres envolve áreas com predomínio de espécies herbáceas e algumas arbustivas, sendo escassa a presença de árvores na paisagem (Ribeiro e Walter, 1998). Estas englobam três tipos fitofisionômicos principais: o campo sujo que caracteriza-se pela presença de arbustos e subarbustos em meio ao estrato herbáceo; o campo rupestre possui característica similar ao campo sujo, diferenciando-se tanto pelo substrato, composto por afloramentos de rocha, quanto pela composição florística, geralmente endêmica; no campo limpo a presença de arbustos e subarbustos é praticamente inexistente (Ribeiro e Walter, 1998).

Favorecidos pelos diferentes domínios fitogeográficos que ocorrem no Brasil, além do grande e heterogêneo espaço territorial, somos, portanto, detentores de uma grande diversidade biológica e provavelmente de grande potencial fitoquímico, o que intensifica ainda mais a importância dos estudos realizados com plantas da flora do Brasil (Moura e Emery, 2001).

4. Influência de fatores abióticos no metabolismo secundário

Atualmente, sabe-se que muitos dos metabólitos secundários estão diretamente envolvidos nos mecanismos que permitem a adaptação das plantas ao seu habitat (Santos, 2004; Miranda et al.,

2013). Dessa forma, e pensando-se em espécies de uso medicinal, espera-se que o potencial biológico também sofra variações de acordo com os fatores bióticos e abióticos.

O estresse biótico trata-se de uma condição imposta por outros organismos. Já o estresse abiótico é decorrente de um excesso ou déficit no ambiente físico-químico (Shinozaki et al., 2015) que reduzem o crescimento e o rendimento abaixo dos níveis ótimos (Cramer et al., 2011). As respostas das plantas às tensões abióticas são dinâmicas e complexas (Cramer, 2010; Skirycz e Inzé, 2010); ambos são elásticos (reversíveis) e plásticos (irreversíveis).

As plantas, quando expostas a situações desfavoráveis no ambiente, como déficit ou excesso de água, estresse térmico, deficiência de oxigênio e poluição do ar, resultam em um certo grau de estresse e expressam apenas uma fração de seu potencial genético. Consequentemente, as mesmas se adaptam a condições desfavoráveis através de uma resistência ao estresse que por sua vez, é geneticamente determinada (Drew, 1998; Taiz e Zeiger, 1998; Cisneros-Zevallos, 2003; Skirycz e Inzé, 2010; Pezzopane, et al., 2015).

Kutchan (2001) comenta que os metabólitos secundários representam uma interface química entre as plantas e o meio ambiente e que, devido a isso, a síntese dessas substâncias é, muitas vezes, afetada por condições ambientais como altitude, disponibilidade de água e macro e micronutrientes no solo, temperatura relativa do ar e pH do solo. Apesar da influência reconhecida dos fatores ambientais no desenvolvimento da planta, há poucos estudos que mostram as relações e as aclimações fisiológicas das plantas ao meio ambiente (Kutchan, 2001).

Os estresses abióticos afetam as rotas biossintéticas dos três principais grupos de metabólitos secundários: terpenos, substâncias fenólicas e compostos nitrogenados. Sabe-se que estas substâncias atuam na defesa das plantas contra herbívoros e patógenos, como atrativos para polinizadores e animais dispersores de sementes, além de auxiliar na absorção da radiação ultravioleta excessiva ou a reduzir o crescimento de plantas competidoras adjacentes, entre outros (Gershenzon, 1998; Taiz e Zeiger, 1998; Gouinguene e Turlings, 2002; Cisneros-Zevallos, 2003; 5, Vitti e Brito, 2003; Gobbo-Neto e Lopes 2007; Shinozaki et al., 201).

Outros estudos indicam uma correlação positiva entre a intensidade da radiação solar e a concentração e/ ou composição e a produção de substâncias fenólicas como: flavonoides (Markham et al., 1998; Tattini et al., 2004), taninos (Dudt e Shure, 1994) e antocianinas (Jeong et al., 2004); bem como terpenoides (Karousou et al., 1998).

De acordo com Dudai e colaboradores (1992), o potencial biológico de óleos voláteis de plantas da mesma espécie pode variar consideravelmente entre populações que ocorrem ao longo de um gradiente ambiental. Fatores como temperatura e luminosidade afetam profundamente os níveis e a composição desses óleos voláteis.

Algumas plantas respondem à herbivoria, liberando uma mistura específica de voláteis que atraem inimigos naturais de seus herbívoros. Em plantas de milho (*Zea mays* L.), essa mistura de voláteis é composta principalmente por terpenoides e indol (Gouinguene e Turlings, 2002). Esses autores testaram o efeito da umidade do ar, temperatura, luz e taxa de fertilização do solo na emissão de voláteis induzidos em plantas jovens de milho e o que eles observaram foi que os níveis desses voláteis aumentavam quando as plantas se encontravam em solo seco quando comparado ao solo úmido. Para a umidade do ar, a liberação ideal foi encontrada em torno de 60% de umidade relativa. Temperaturas entre 22°C e 27°C levaram a uma maior emissão do que temperaturas mais baixas ou mais altas. Quanto à intensidade de luz, não houve liberação de voláteis no escuro enquanto que um aumento na intensidade de luz apresentou constante liberação de voláteis. A fertilização também teve um forte efeito positivo pois a emissão de voláteis foi mínima quando as plantas cresciam sob baixa nutrição. Mudanças em todos os fatores abióticos, exceto a umidade do ar, causaram alterações pequenas, mas significativas, na qualidade dos compostos na mistura de odores induzida.

Uma forte associação também é observada entre biossíntese de antocianinas e o estresse em plantas. Tanto os fatores de estresse bióticos quanto os abióticos como: herbívoros, fungos e vírus, temperaturas extremas, alta luminosidade, radiação UV, desequilíbrios de nutrientes minerais, seca, salinidade, anoxia, exposição ao ozônio e herbicidas, podem aumentar os níveis de antocianina em brotos e raízes vegetativas (Gould e Lister, 2006).

Esses estudos indicam que existe um potencial no uso de estresses para induzir o acúmulo de metabólitos direcionados, aumentando assim o potencial genético de frutas e vegetais e produzindo produtos com propriedades benéficas para a saúde. No entanto, existem poucas referências na literatura que relatam o uso de condições controladas para aumentar o acúmulo de tais substâncias (Cisneros-Zevallos, 2003). Por exemplo Kalt e colaboradores (1999), mostraram que o armazenamento de diferentes tipos de bagas a temperaturas maiores que 0°C causou uma indução na síntese de fenólicos, aumentando assim o potencial antioxidante total de morangos e framboesas.

De acordo com Gobbo-Neto e Lopes (2007), o estudo sobre a influência de fatores ambientais na produção de metabólitos secundários geralmente é limitado a um grupo restrito de espécies, muitas das quais são comercialmente importantes, com características previamente selecionadas.

A extração e purificação de metabólitos secundários, requerem um processo complexo e demorado, e mesmo assim, o rendimento do produto desejável muitas vezes fica aquém das expectativas. Consequentemente, encontrar abordagens práticas para intensificar o processo e aumentar o rendimento representa um sério desafio para os pesquisadores.

Segundo Yang e colaboradores (2018), até agora, muitos estudos sobre a pesquisa das espécies de plantas de maior rendimento e otimização das condições de cultivo foram realizados,

mas poucos enfatizaram diretamente a adaptabilidade dos metabólitos secundários das plantas em resposta a perturbações e estímulos ambientais.

Dessa forma, é de extrema importância a utilização de plantas ainda não conhecidas e promissoras para estudos de prospecção de substâncias farmacologicamente ativas, a fim de ampliarmos o conhecimento de espécies nativas, além de verificar possíveis variações fitoquímicas (quantitativa e/ou qualitativa) entre espécies coletadas em domínios fitogeográficos distintos, otimizando assim o conhecimento de sua composição e isolamento de substâncias de interesse.

5. Questões que pretendemos responder ao final do trabalho

A evolução dos metabólitos secundários de plantas é atualmente vista dentro de uma perspectiva filogenética (Agrawal, 2007): a maquinaria biossintética necessária para produzir a defesa da planta deve ser bem conservada e essa origem deve ser monofilética. Entretanto, surgem algumas questões que gostaríamos de responder com o resultado deste trabalho:

1. Uma espécie que ocorre em diferentes domínios fitogeográficos e/ ou fitofisionomias, apresenta diferentes níveis de metabólitos secundários?
2. E se assim for, também representará uma diferença em seu potencial biológico?

5.1. Objetivos

Hyptis constitui um gênero altamente promissor para estudos de prospecção de substâncias farmacologicamente ativas, favorecidos pela grande diversidade de espécies que ocorrem nos domínios fitogeográficos brasileiros, sendo escolhido como modelo para responder as questões acima propostas.

O objetivo geral deste trabalho foi a expansão das análises fitoquímicas e do potencial biológico de quatro espécies de *Hyptis* pertencentes à seção *Peltodon*, bem como verificar uma possível variação fitoquímica (quantitativa e/ou qualitativa) entre as espécies estudadas e coletadas não só em diferentes domínios, mas em diferentes fitofisionomias. Além disso, avaliamos o potencial antioxidante e anti-HIV de seus extratos e fases.

6. Caracterização das espécies e locais de coleta

Para a determinação dos pontos de coletas para as quatro espécies, o primeiro passo foi consultar a plataforma *speciesLink* (<http://splink.cria.org.br/>), onde foi possível obter informações como local, coordenadas, descrição da planta e características do ambiente de acordo com registros de coletas anteriores, inclusive fotos de exsicatas. Esse banco de dados possui aproximadamente 9 milhões de registros e é alimentado pelos herbários que disponibilizam informações sobre suas coleções.

Após a consulta inicial pela plataforma *speciesLink*, foi realizada a busca dos mesmos locais no mapa de biomas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2004a) a fim de determinar classificação do domínio fitogeográfico no qual a espécie está inserida. Da mesma forma, consultamos também o mapa de vegetação do IBGE (IBGE, 2004b) para a determinação da fitofisionomia do local de coleta. Além disso, próximo à cada local de coleta, existem estações meteorológicas cujo os dados de temperatura e precipitação foram disponibilizados pelos órgãos responsáveis.

O mapa de biomas e de vegetação do IBGE tornou-se uma ferramenta minuciosamente fundamentada, especialmente após um estudo realizado por Arruda e colaboradores (2017), o qual teve como objetivo caracterizar o espaço ambiental dos biomas mais representativos do Brasil e prever sua cobertura, utilizando indicadores climáticos e indicadores relacionados ao solo, resultando em dados altamente coerentes com a cobertura real do país que por sua vez é baseada em uma junção de vários estudos realizados ao longo do tempo.

As espécies alvo do presente estudo foram coletadas entre os meses de novembro (2014) e maio (2015) para coincidir com a época chuvosa e consequente floração das espécies. Em média, foram coletados cinco indivíduos de uma mesma população para cada espécie, totalizando 57 amostras. Exsiccatas foram preparadas no momento de cada coleta e posteriormente identificadas e depositadas pela especialista Cíntia Luíza da Silva-Luz no Herbário do Instituto de Biociências (SPF) (Tabela 1).

Em posse das autorização de acesso e de remessa de amostra de componente do patrimônio genético número 010894/2014-4 obtida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e licença para transporte de material biológico número 47075 obtida pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO), foram coletadas folhas, caules e flores (quando presentes) das espécies *H. campestris*, *H. comaroides*, *H. meridionalis* e *H. radicans*, todas pertencentes à seção *Peltodon*.

A Tabela 1 nos informa detalhes sobre as coletas como: espécie e autor, número do voucher após depósito no herbário SPF da Universidade de São Paulo, domínio fitogeográfico e fitofisionomia do local de coleta, data e número de indivíduos coletados, cidade e estado.

A partir deste trecho do presente trabalho, ao serem apresentados resultados em tabelas, iremos nos referir às espécies e aos locais de coleta pelas abreviações utilizadas na Tabela 1. Além disso, essas abreviações serão lembradas nos rodapés de cada página, quando for conveniente.

Tabela 1 – Espécies de *Hyptis* seção *Peltodon* coletadas nos Estados de São Paulo, Paraná e Mato Grosso entre novembro (2014) e maio (2015) e abreviações que serão utilizadas ao longo do texto.

Espécie ¹	Voucher	Domínio fitogeográfico ^{2,3,4}	Fitofisionomia do local de coleta	Data coleta	Cidade/ Estado	Abreviações			
						Espécie	Local de coleta	Domínio fitogeográfico	Fitofisionomia
<i>H. campestris</i> Harley & J. F. B. Pastore	Santos 31	Cerrado	Cerradão ⁵	18/04/2015	Chapada dos Guimarães (Buriti)/ MT	Hcamp	Bur	C	ce
	Santos 8	Cerrado	Mata seca ⁵	11/03/2015	Pirassununga/ SP		Pir	C	ms
	Santos 39	Cerrado	Cerradão ⁵	20/04/2015	Chapada dos Guimarães (Distrito Rio da Casca)/ MT		RC	C	ce
<i>H. comaroides</i> (Briq.) Harley & J. F. B. Pastore	Santos 21	Tropical Atlântico	Campo com ação antrópica ⁶	27/01/2015	Curitiba/ PR	Hcom	Cur	TA	cam/at
<i>H. meridionalis</i> Harley & J. F. B.	Santos 45	Tropical Atlântico	Floresta ombrófila mista com ação antrópica ⁶	21/05/2015	Balsa Nova/ PR	Hmer	BN	TA	om/at
	Santos 46	Cerrado	Savana ⁵	22/05/2015	Jaguariaíva/ PR	Hmer	Jag	C	sav
<i>H. radicans</i> (Pohl) Harley & J. F. B. Pastore	Silva-Luz 308	Cerrado e Tropical Atlântico	Floresta estacional semidecidual ⁶	21/11/2014	Avaré/ SP	Hrad	Av	ZT (zona de transição)	es
	Santos 14	Cerrado	Mata seca ⁵	08/01/2015	Mogi Guaçu/ SP		MG	C	ms
	Santos 15	Tropical Atlântico	Floresta ombrófila mista ⁶	26/01/2015	Campina Grande do Sul/ PR		CGS	TA	om
	Santos 3	Tropical Atlântico	Floresta estacional semidecidual ⁶	10/12/2014	Mogi das Cruzes/ SP		MC	TA	es
	Silva-Luz 295	Tropical Atlântico	Floresta ombrófila densa ⁶	27/11/2014	Santo André/ SP		SA	TA	od

¹: Harley e Pastores (2012); ^{2,3,4}: Aziz Ab'Saber (1977, 2003); IBGE (2004a); ⁵: Ribeiro e Walter (1998), ⁶: IBGE (2004b).

H. campestris tem sua ocorrência confirmada nos Estados de Rondônia, Tocantins, Bahia, Maranhão, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, São Paulo e Paraná (Harley et al., 2010) e foi coletada nos Estados de São Paulo e Mato Grosso em regiões de Cerrado com fitofisionomia de cerradão e mata seca, respectivamente. *H. campestris* possui flor amarelada com estames vináceos e folhas opostas e alongadas (Figura 2).

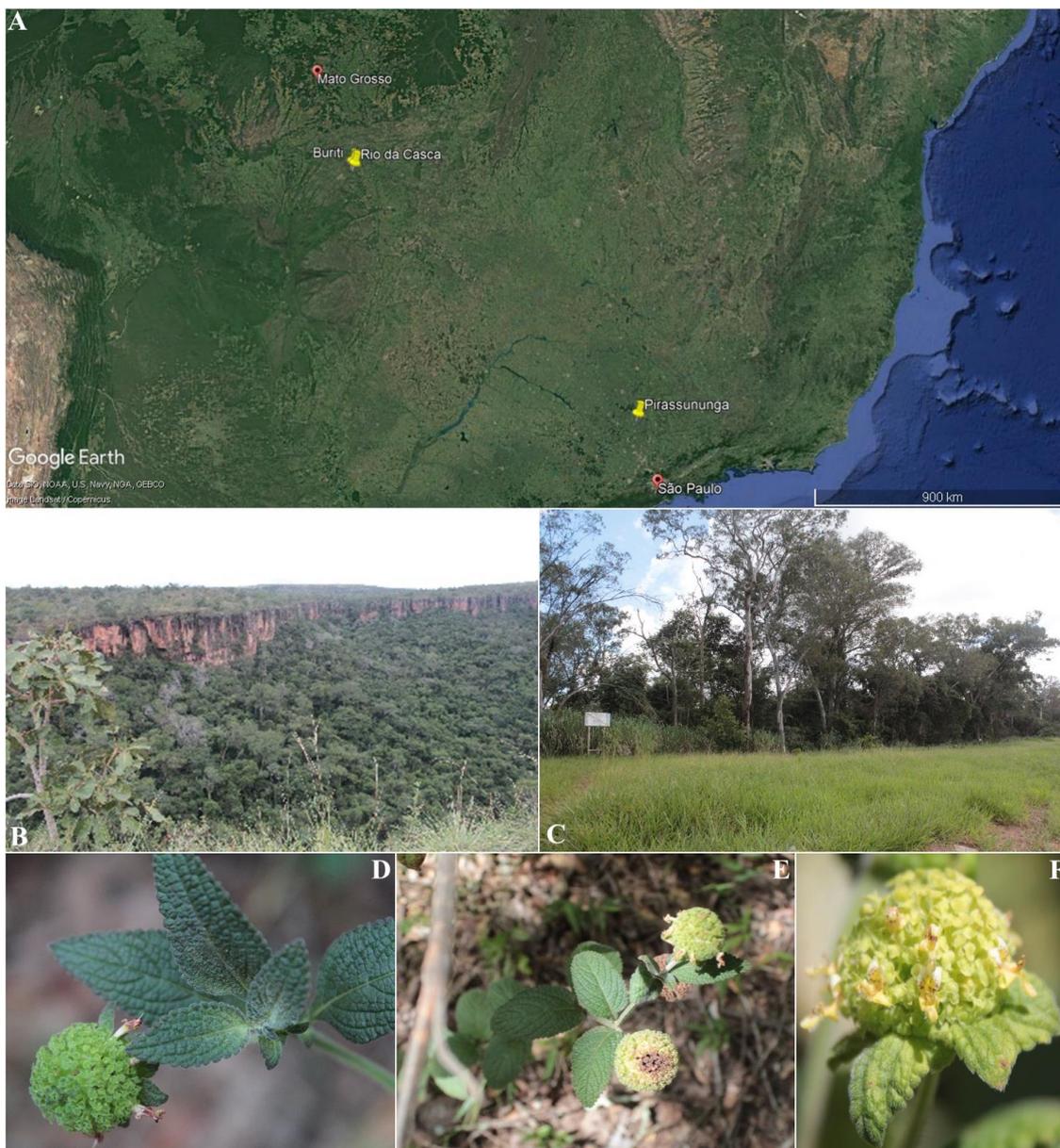


Figura 2 – *Hyptis campestris*: A. Locais de coleta: Rio da Casca (RC); Buriti (Bur); Pirassununga (Pir); Fitofisionomia dos locais de coleta: B. Cerradão (Chapada dos Guimarães - MT) e C. Mata seca (Pirassununga - SP); Características morfológicas de *H. campestris*: D. Folhas alongadas e opostas, E e F. Inflorescência com flor amarelada com estames vináceos (Fotos: Furlan C., Santos K. P.).

H. comaroides ocorre nos Estados de Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina (Harley et al., 2010) e para este trabalho foram coletadas populações no Estado do Paraná em área afetada por ação antrópica. *H. comaroides* possui flor rosa claro com estames avermelhados e folhas opostas grandes, coriáceas e pedúnculo bem alongado e hábito rastejante (Figura 3).



Figura 3 – *Hyptis comaroides*: A. Local de coleta: Curitiba (Cur); Fitofisionomia do local de coleta: B e C – Campo com ação antrópica (Curitiba - PR); Características morfológicas de *H. comaroides*: D – Inflorescência com flor rosa claro com estames avermelhados, E – folhas opostas grandes e coriáceas, F – pedúnculo bem alongado (Fotos: B, C, E e F: Furlan C., Santos K. P.; D: Instituto Darwiniano).

H. meridionalis ocorre nos Estados de São Paulo e Paraná (Harley et al., 2010) e suas coletas foram realizadas no Estado do Paraná em regiões de Mata e Cerrado com o tipo de fitofisionomia de floresta ombrófila mista com ação antrópica e savana. *H. meridionalis* possui flor branca com estames amarelados e folhas opostas alongadas e coriáceas (Figura 4).

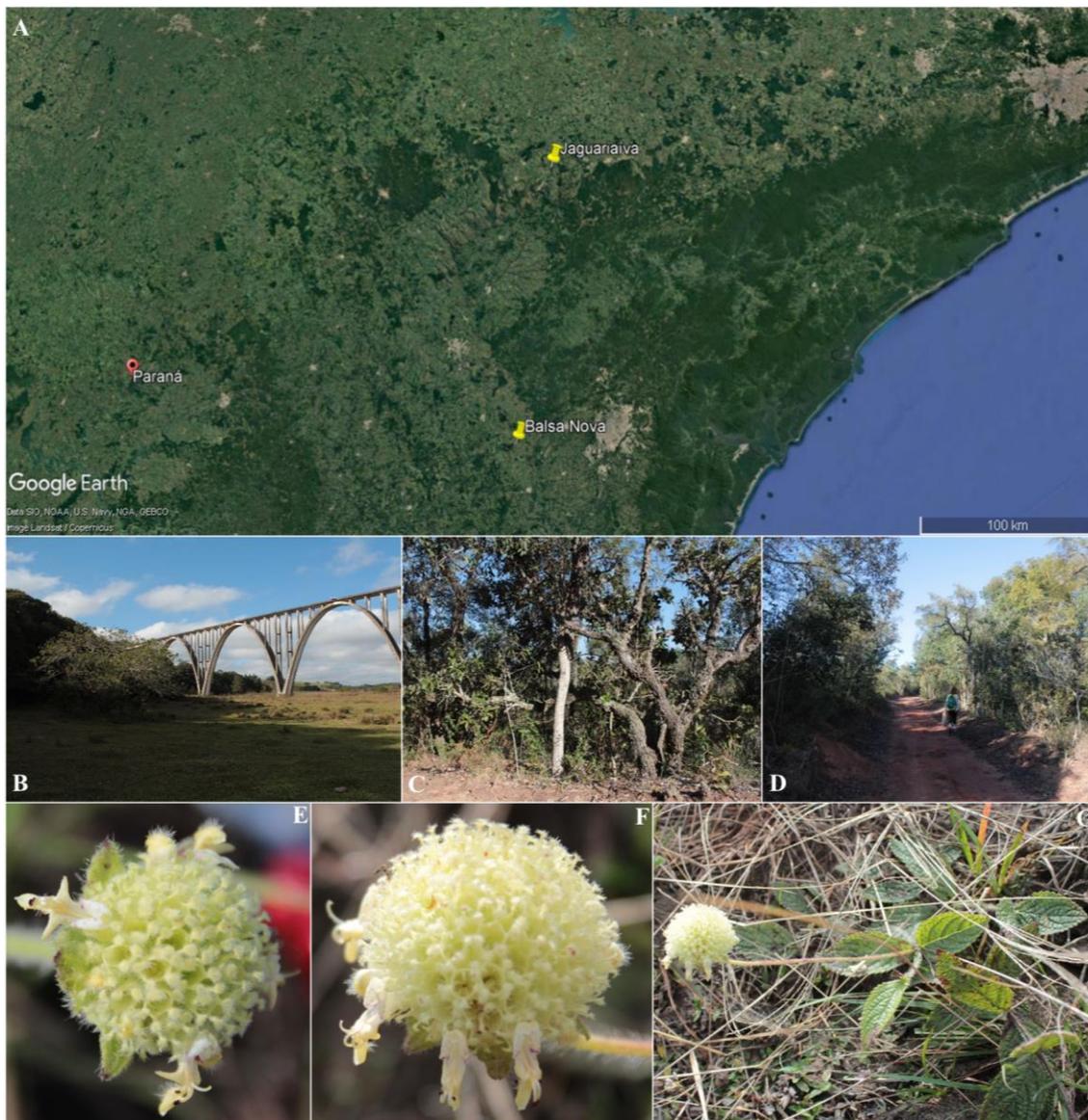


Figura 4 – *Hyptis meridionalis*: A. Locais de coleta: Balsa Nova (BN); Jaguariaíva (Jag); Fitofisionomia dos locais de coleta: B – Floresta ombrófila mista com ação antrópica (Balsa Nova - PR), C e D – Savana (Jaguariaíva - PR); Características morfológicas de *H. meridionalis*: E e F. Inflorescência com flor branca com estames amarelados; G. folhas alongadas, opostas e coriáceas (Fotos: Furlan C., Santos K. P.).

H. radicans tem sua ocorrência confirmada nos Estados de Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Santa Catarina (Harley et al., 2010) e para esta pesquisa sua coleta foi realizada nos Estados de São Paulo e Paraná. Tal espécie ocorre em variadas fitofisionomias como a floresta estacional semidecidual, floresta ombrófila densa e mista, e mata seca podendo ser considerada uma espécie generalista. Possui flor amarelada com estames vináceos, folhas opostas e hábito rastejante (Figura 5).



Figura 5 – *Hyptis radicans*: A. Locais de coleta: Avaré (Av); Campina Grande do Sul (CGS); Mogi das Cruzes (MC); Mogi Guaçu (MG), Santo André (SA); Fitofisionomia dos locais de coleta: B e C. Floresta estacional semidecidual (Mogi das Cruzes - SP e Avaré - SP, respectivamente), D. Mata seca (Mogi Guaçu - SP), E. Floresta ombrófila densa (Santo André - SP), F. Floresta ombrófila mista (Campina Grande do Sul – PR); Características morfológicas e hábito de *H. radicans*: G. Inflorescência com flor amarelada com estames vináceos, H. folhas opostas, I. hábito rastejante (Fotos: Furlan C., Santos K. P.).

7. Dados meteorológicos dos locais de coleta

Os dados de temperatura e precipitação acumuladas dos períodos e locais de coleta foram disponibilizados pelos seguintes órgãos: Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), Estação Meteorológica da Universidade de São Paulo *campus* Pirassununga, Centro Nacional de Monitoramento e Alertas de Desastres Naturais (CEMADEN), Sistema Meteorológico do Paraná (SIMEPAR) e Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas da Universidade de São Paulo (USP – IAG) (Tabela 2). Vale ressaltar, que os dados climáticos obtidos são correspondentes aos trinta dias que antecederam a coleta das espécies vegetais.

Tabela 2 – Dados meteorológicos dos locais de coleta para o período dos 30 dias que antecederam a coleta.

Espécie, local de coleta, domínio fitogeográfico e fitofisionomia	Data de coleta	Temperatura média (°C)	Precipitação acumulada (mm)	Precipitação média (mm)	Estação meteorológica
Hcamp (Bur, C, ce)	18/04/2015	24,8	212,4	0,3	ICMBio e CEMADEN
Hcamp (Pir, C, ms)	11/03/2015	24,0	1,6	0,1	USP - Pirassununga
Hcamp (RC, C, ce)	20/04/2015	23,2	212,4	0,3	INMET e CEMADEN
Hcom (Cur, TA, cam/ at)	27/01/2015	23,0	6,0	0,2	CEMADEN e INMET
Hmer (BN, TA, om/ at)	21/05/2015	15,3	7,5	0,2	INMET
Hmer (Jag, C, sav)	22/05/2015	16,8	12,8	0,4	SIMEPAR
Hrad (Av, ZT, es)	21/11/2014	21,7	2,3	0,1	CEMADEN e INMET
Hrad (MG, C, ms)	08/01/2015	24,5	10,1	0,3	CEMADEN e INMET
Hrad (CGS, TA, om)	26/01/2015	22,1	3,4	0,1	CEMADEN e INMET
Hrad (MC, TA, es)	10/12/2014	21,1	3,4	0,1	INMET
Hrad (SA, TA, od)	27/11/2014	27,1	151,6	5,6	USP - IAG

Hcamp: *H. campestris*, Hcom: *H. comaroides*, Hmer: *H. meridionalis*, Hrad: *H. radicans*; Bur: Buriti (MT), Pir: Pirassununga (SP), RC: Rio da Casca (MT), Cur: Curitiba (PR), BN: Balsa Nova (PR), Jag: Jaguariaíva (PR), CGS: Campina Grande do Sul (PR), MC: Mogi das Cruzes (SP), SA: Santo André (SP), Av: Avaré (SP), MG: Mogi Guaçu (SP); C: cerrado, TA: Tropical Atlântico; ce: cerradão, ms: mata seca, camp/at: campo com ação antrópica, om/at: floresta ombrófila mista com ação antrópica, sav: savana, es: floresta estacional semidecidual, om: floresta ombrófila mista, od: floresta ombrófila densa; INMET: Instituto Nacional de Meteorologia, ICMBio: Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, USP: Estação Meteorológica da Universidade de São Paulo *campus* Pirassununga, CEMADEN: Centro Nacional de Monitoramento e Alertas de Desastres Naturais, SIMEPAR: Sistema Meteorológico do Paraná, USP: Universidade de São Paulo, IAG: Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas.

As temperaturas médias variaram de 15°C a 27°C, sendo as médias mais baixas registradas no estado do Paraná durante as coletas de *H. meridionalis*. Para *H. radicans*, espécie que foi coletada em mais locais, a variação da temperatura média foi maior, com coletas apresentando média dos últimos 30 dias de 21°C e outras com média de 27°C. O fator precipitação foi o que mais variou

entre as coletas, com valores mínimos de precipitação acumulada de 1,6 mm e máximo de 212,4 mm. Para todas as espécies coletadas em mais do que uma área, houve variação da precipitação acumulada de acordo com o local, como por exemplo *H. campestris* coletada em Buriti (C, ce), Pirassununga (C, ms) e Rio da Casca (C, ce) que apresentaram valores médios acumulados de 212,40 mm, 1,58 mm e 212,40 mm, respectivamente; e *H. radicans* coletada em 5 locais diferentes com diferentes valores médios de precipitação acumulada, sendo o menor em Avaré (2,29 mm) e o maior em Santo André (151,60 mm).

Neste capítulo, esperamos ter possibilitado ao leitor, uma breve introdução sobre diversos aspectos que serão abordados ao longo desse trabalho, principalmente sobre as espécies alvo do estudo, domínios fitogeográficos, biomas e fitofisionomias em que ocorrem; além dos fatores abióticos que afetam a produção de metabólitos secundários nas plantas, destacando assim o quão importante serão as produções geradas com esta pesquisa.

Esta tese foi dividida em 3 (três) capítulos. No capítulo 1 abordaremos a composição química das espécies alvo do estudo coletadas em diferentes locais e se há ou não alguma interferência de fatores ambientais em seus perfis químicos. Os capítulos 2 e 3 abordarão como tais amostras reagiram frente aos ensaios de potencial biológico antioxidante e anti-HIV e, ainda, se tais potenciais terão ou não alguma relação com a fitofisionomia de seu local de coleta.

Discussão geral e conclusões

Como resultados desse trabalho vimos que *Hyptis* seção *Peltodon* apresentou composição química semelhante às espécies da subfamília Nepetoideae em relação à constituição fenólica, destacando a presença do ácido cafeico, ácido rosmarínico e nepetoidinas, corroborando estudos já existentes.

Também reportamos que *Hyptis* seção *Peltodon* possui flavonoides derivados da flavona apigenina, sendo que a identificação de flavonas C-glicosiladas nos extratos brutos sugere o uso das mesmas como importantes marcadores taxonômicos no nível de seção.

Vimos que as espécies que apresentaram maior potencial antioxidante e anti-HIV-1 foram *H. comaroides* e *H. meridionalis*, com destaque para *H. meridionalis* coletada no domínio Tropical Atlântico.

Voltamos então às perguntas apresentadas no início desta tese: uma espécie que ocorre em diferentes domínios fitogeográficos e/ou fitofisionomias, apresenta diferentes níveis de metabólitos secundários? E se assim for, também representará uma diferença em seu potencial biológico?

Há vários estudos na literatura que relacionam o aumento e/ou diminuição de classes de metabólitos secundários frente aos estresses ambientais. O que vimos no presente trabalho foi o perfil químico de diferentes populações da mesma espécie, inseridas em diferentes fitofisionomias, podendo este apresentar flutuações de certas classes de substâncias, entretanto não apresentando grandes variações nos seus teores totais de constituintes fenólicos. Cremos que a coleta em diferentes domínios fitogeográficos pode não refletir uma situação de estresse para as populações já ali estabelecidas.

Também notamos que *H. campestris*, encontrada apenas em fitofisionomias de Cerrado, destacou-se por conter um maior número de constituintes fenólicos e maior teor de derivados flavonoídicos no extrato bruto. Entretanto, a relação da fitofisionomia e conseqüentemente, dos dados meteorológicos com a composição fitoquímica das espécies aqui estudadas parecem não seguir um mesmo padrão, visto que houve uma variação diferente nas populações, para cada espécie. Devemos levar em conta que outros fatores bióticos, além dos abióticos, podem contribuir para esta variação. De qualquer forma, vimos que há uma correlação estabelecida positivamente entre a precipitação acumulada e teor de derivados flavonoídicos.

Com relação ao potencial antioxidante das espécies coletadas nos dois domínios fitogeográficos propostos concluímos que para o grupo estudado e para as substâncias analisadas, populações que se encontram no domínio Tropical Atlântico são as melhores candidatas. Com relação ao potencial anti-HIV-1, ao analisar espécies coletadas em diferentes domínios fitogeográficos, como foi o caso de *H. radicans* e *H. meridionalis*, a primeira parece não ter variação

na capacidade antiviral independentemente do local de coleta. Entretanto, com relação a *H. meridionalis*, a população presente no domínio Tropical Atlântico, apresentou maior potencial antirretroviral. Porém, um estudo mais detalhado com várias populações, se faz necessário para confirmação.

A abordagem que relaciona fatores abióticos com a composição química, bem como o potencial biológico de espécies vegetais é relativamente recente. Vimos aqui que há uma variação na síntese de metabólitos secundários de acordo com o ambiente, entretanto variam de espécie para espécie, portanto um conhecimento prévio do perfil químico da espécie é necessário se o objetivo é prospectar substâncias de interesse, principalmente se a intenção é melhorar a qualidade e reduzir as pressões de colheita excessiva de espécies com aplicações comerciais como drogas, cosméticos, inseticidas entre outros.

Este estudo visou principalmente a expansão das análises fitoquímicas e do potencial biológico de quatro espécies de *Hyptis* pertencentes à seção *Peltodon* e creio que obtivemos êxito em atingir esse objetivo. Entretanto, futuras pesquisas sempre serão necessárias a fim de investigar e compreender melhor os efeitos sinérgicos de múltiplos fatores ambientais no metabolismo secundário bem como no potencial biológico de espécies vegetais.

Referências bibliográficas

- Ab'Saber, A.N., 1977. Domínios morfoclimáticos na América do Sul - Primeira aproximação (No. 52), Geomorfologia. São Paulo.
- Ab'Sáber, A.N., 2003. Os domínios de natureza no Brasil : potencialidades paisagísticas. Natureza.
- Abedini, A., Roumy, V., Mahieux, S., Biabiany, M., Standaert-Vitse, A., Rivière, C., Sahpaz, S., Bailleul, F., Neut, C., Hennebelle, T., 2013. Rosmarinic Acid and Its Methyl Ester as Antimicrobial Components of the Hydromethanolic Extract of *Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae). Evidence-Based Complement. Altern. Med. 2013, 1–11. doi:10.1155/2013/604536
- Agostini-Costa, T. da S., Vieira, R.F.V., Bizzo, H.R., Silveira, D., Gimenes, M.A., 2012. Secondary Metabolites, Chromatography and Its Applications. InTech.
- Agra, M. de F., Silva, K.N., Basílio, I.J.L.D., Freitas, P.F. de, Barbosa-Filho, J.M., 2008. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. Rev. Bras. Farmacogn. 18, 472–508. doi:10.1590/S0102-695X2008000300023
- Agrawal, A.A., 2007. Macroevolution of plant defense strategies. Trends Ecol. Evol. 22, 103–109. doi:10.1016/j.tree.2006.10.012
- Al-dhabi, N.A., Arasu, M.V., Park, C.H., Park, S.U., 2014. Recent studies on rosmarinic acid and its biological and pharmacological activities. EXCLI J. 13, 1192–1195.
- Alimi, H., Hfaiedh, N., Bouoni, Z., Sakly, M., Ben Rhouma, K., 2011. Evaluation of antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. *inermis* flowers extract in rats. Environ. Toxicol. Pharmacol. 32, 406–416. doi:10.1016/j.etap.2011.08.007
- Almeida, P.S., Mozombite, D.M.S., Filho, A.A. de M., Laranjeira, A.G. de A., Melo, A.C.G.R. de, Martins, R.M.G., Takahashi, J.A., Ferraz, V.P.F., Duarte, O.R.D., Tadei, W.P.T., 2017. Chemical composition, antiacetylcholinesterase inhibition and toxicity activities of essential oil from *Hyptis dilatata* (Lamiaceae) flowers. J. Med. Plants Res. 11, 275–283. doi:10.5897/JMPR2017.6343
- Almtorp, G.T., Hazell, A.C., Torrsell, K.B.G., 1991. A lignan and pyrone and other constituents from *Hyptis capitata*. Phytochemistry 30, 2753–2756. doi:10.1016/0031-9422(91)85137-O
- Alvarenga, S.A.V., Gastmans, J.P., Rodrigues, G. do V., Moreno, P.R.H., Emerenciano, V. de P., 2001. A computer-assisted approach for chemotaxonomic studies — diterpenes in Lamiaceae.

Phytochemistry 56, 583–595. doi:10.1016/S0031-9422(00)00424-6

Andrae-Marobela, K., Ghislain, F.W., Okatch, H., Majinda, R.R.T., 2013. Polyphenols: a diverse class of multi-target anti-HIV-1 agents. *Curr. Drug Metab.* 14, 392–413.

Andréola, M.L., 2009. Therapeutic potential of peptide motifs against HIV-1 reverse transcriptase and integrase. *Curr. Pharm. Des.* 15, 2508–19.

Ángel, M.H., González, E.A.P., 1999. Plantas que contienen polifenoles. Antioxidantes dentro del estilo de vida. *Rev. Cuba. Investig. Biomed.* 18, 12–14.

Arango, H.G., 2009. Bioestatística: teórica e computacional: com banco de dados reais em disco., 3. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

Arion, D., Kaushik, N., McCormick, S., Borkow, G., Parniak, M.A., 1998. Phenotypic Mechanism of HIV-1 Resistance to 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT): Increased Polymerization Processivity and Enhanced Sensitivity to Pyrophosphate of the Mutant Viral Reverse Transcriptase †. *Biochemistry* 37, 15908–15917. doi:10.1021/bi981200e

Arruda, D.M., Fernandes-Filho, E.I., Solar, R.R.C., Schaefer, C.E.G.R., 2017. Combining climatic and soil properties better predicts covers of Brazilian biomes. *Sci. Nat.* 104, 32. doi:10.1007/s00114-017-1456-6

Asres, K., Seyoum, A., Veeresham, C., Bucar, F., Gibbons, S., 2005. Naturally derived anti-HIV agents. *Phyther. Res.* 19, 557–581. doi:10.1002/ptr.1629

Awaad, A.S., Al-Jaber, N.A., Moses, J.E., El-Meligy, R.M., Zain, M.E., 2013. Antiulcerogenic Activities of the Extracts and Isolated Flavonoids of *Euphorbia cuneata* Vahl. *Phyther. Res.* 27, 126–130. doi:10.1002/ptr.4872

Azhagu, R.R., Gomathi, M., Prakasam, A., Priya, K., Narayanayyar, V., Mahesh, P., Subramanian, S.S., 2017. Preliminary phytochemical analysis and biological activity of *Hyptis suaveolens* (L.) (Lamiaceae). *Pharma Innov. J.* 6, 1032–1038.

Bampi, C., Bibillo, A., Wendeler, M., Divita, G., Gorelick, R.J., Le Grice, S.F.J., Darlix, J.-L., 2006. Nucleotide Excision Repair and Template-independent Addition by HIV-1 Reverse Transcriptase in the Presence of Nucleocapsid Protein. *J. Biol. Chem.* 281, 11736–11743. doi:10.1074/jbc.M600290200

Barberan, F., 1985. An HPLC study of flavones from some Spanish *Sideritis* species. *Phytochemistry* 24, 1285–1288. doi:10.1016/S0031-9422(00)81116-4

- Basílio, I.J.L.D., Agra, M.D.F., Rocha, E.A., Leal, C.K. a, Abrantes, H.F., 2006. Estudo farmacobotânico comparativo das folhas de *Hyptis pectinata* (L.) Poit. e *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. (Lamiaceae). *Acta Farm. Bonaer.* 25, 518–525.
- Bedoya, L.M., Abad, M.J., Sánchez-Palomino, S., Alcami, J., Bermejo, P., 2010. Ellagitannins from *Tuberaria lignosa* as entry inhibitors of HIV. *Phytomedicine* 17, 69–74. doi:10.1016/j.phymed. 2009.08.008
- Benzie, I.F., Strain, J.J., 1996. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 239, 70–6. doi:10.1006/abio.1996.0292
- Bergeron, C., Marston, A., Gauthier, R., Hostettmann, K., Pharmacognosie, I. De, Lausanne, U. De, Lausanne, C.-, 1997. Iridoids and secoiridoids from *Gentiana linearis*. *Phytochemistry* 44, 633–637.
- Bezerra Carvalho, A.C., Ramalho, L.S., de Oliveira Marques, R.F., Silvério Perfeito, J.P., 2014. Regulation of herbal medicines in Brazil. *J. Ethnopharmacol.* 158, 503–506. doi:10.1016/j.jep. 2014.08.019
- Bispo, M.D., Mourão, R.H.V., Franzotti, E.M., Bomfim, K.B.R., Arrigoni-Blank, M. d. F., Moreno, M.P.N., Marchioro, M., Antonioli, A.R., 2001. Antinociceptive and antiedematogenic effects of the aqueous extract of *Hyptis pectinata* leaves in experimental animals. *J. Ethnopharmacol.* 76, 81–86. doi:10.1016/S0378-8741(01)00172-6
- Blunden, G., Yang, M., Yuan, Z.-X., Smith, B.E., Patel, A., Cegarra, J.A., JR, I.M., Janicsak, G., 1996. Betaine distribution in the Labiatae. *Biochem. Syst. Ecol.* 24, 71–81.
- Bowers, M.D., Collinge, S.K., Gamble, S.E., Schmitt, J., 1992. Effects of genotype, habitat, and seasonal variation on iridoid glycoside content of *Plantago lanceolata* (Plantaginaceae) and the implications for insect herbivores. *Oecologia* 91, 201–207. doi:10.1007/BF00317784
- Bowles, B.L., Miller, A.J., 1994. Caffeic Acid Activity Against *Clostridium botulinum* Spores. *J. Food Sci.* 59, 905–908. doi:10.1111/j.1365-2621.1994.tb08154.x
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C., 1995. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Sci. Technol.* 28, 25–30. doi:10.1016/S0023-6438(95)80008-5
- Brandão, M.G.L., Cosenza, G.P., Grael, C.F.F., Netto Junior, N.L., Monte-Mór, R.L.M., 2009. Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev. Bras. Farmacogn.* 19, 478–487. doi:10.1590/S0102-

695X2009000300023

- Brasil, 2006. Decreto n. 5.813, de 22 de jun. de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras diretrizes.
- Brasil, 1993. Decreto n. 750/93, de 10 de fev. de 1993. Dispõe sobre o corte, a exploração e a supressão de vegetação primária ou nos estágios avançado e médio de regeneração da Mata Atlântica, e dá outras providências.
- Brik, A., Wong, C., 2003. HIV-1 protease: mechanism and drug discovery. *Org. Biomol. Chem.* 1, 5–14.
- Calixto, J.B., 2005. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America. *J. Ethnopharmacol.* 100, 131–134. doi:10.1016/j.jep.2005.06.004
- Camargo, M.T.L. A., 2014. *As plantas medicinais e o sagrado.*, 1st ed. Icone, São Paulo.
- Campbell, W., Fisher, M., Stapley, E., Albers-Schonberg, G., Jacob, T., 1983. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* (80-.). 221, 823–828. doi:10.1126/science.6308762
- Cao, G., Alessio, H.M., Cutler, R.G., 1993. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 14, 303–311. doi:10.1016/0891-5849(93)90027-R
- Carmona, F., Pereira, A.M.S., 2013. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. *Rev. Bras. Farmacogn.* 23, 379–385. doi:10.1590/S0102-695X2013005000018
- Cary, D.C., Peterlin, B.M., 2018. Natural Products and HIV/AIDS. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 34, 31–38. doi:10.1089/aid.2017.0232
- Casanova, L.M., Da Silva, D., Sola-Penna, M., De Magalhães Camargo, L.M., De Moura Celestrini, D., Tinoco, L.W., Costa, S.S., 2014. Identification of chicoric acid as a hypoglycemic agent from *Ocimum gratissimum* leaf extract in a biomonitoring *in vivo* study. *Fitoterapia* 93, 132–141. doi:10.1016/j.fitote.2013.12.024
- Castillo-Juárez, I., González, V., Jaime-Aguilar, H., Martínez, G., Linares, E., Bye, R., Romero, I., 2009. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. *J. Ethnopharmacol.* 122, 402–405. doi:10.1016/j.jep.2008.12.021
- Castro-Gamboa, I., Castro, O., 2004. Iridoids from the aerial parts of *Verbena littoralis* (Verbenaceae). *Phytochemistry* 65, 2369–2372. doi:10.1016/j.phytochem.2004.07.008
- Céline, V., Adriana, P., Eric, D., Joaquina, A., Yannick, E., Augusto, L.F., Rosario, R., Dionicia,

- G., Michel, S., Denis, C., Geneviève, B., 2009. Medicinal plants from the Yanesha (Peru): Evaluation of the leishmanicidal and antimalarial activity of selected extracts. *J. Ethnopharmacol.* 123, 413–422. doi:10.1016/j.jep.2009.03.041
- Cerqueira, F., Medeiros, M. de, Augusto, O., 2007. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Quim. Nova* 30, 441–449.
- César, G.-Z.J., Alfonso, M.-G.G., Marius, M.-M., Elizabeth, E.-M., Angel, C.-B.M., Maira, H.-R., Guadalupe, C.-L.M., Manuel, J.-E., Ricardo, R.-C., 2011. Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase, toxicological and chemical profile of *Calophyllum brasiliense* extracts from Chiapas, Mexico. *Fitoterapia* 82, 1027–34. doi:10.1016/j.fitote.2011.06.006
- Chen, L., Dou, J., Su, Z., Zhou, H., Wang, H., Zhou, W., Guo, Q., Zhou, C., 2011. Synergistic activity of baicalein with ribavirin against influenza A (H1N1) virus infections in cell culture and in mice. *Antiviral Res.* 91, 314–320. doi:10.1016/j.antiviral.2011.07.008
- Chen, L., Teng, H., Xie, Z., Cao, H., Cheang, W.S., Skalicka-Woniak, K., Georgiev, M.I., Xiao, J., 2016. Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure–activity relationship. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 8398, 1–15. doi:10.1080/10408398.2016.1196334
- Choi, Oksik, Cheng-Zhu Wu, Sun Young Kang, Jong Seog Ahn, Tai-Boong Uhm, and Young-Soo Hong. 2011. “Biosynthesis of Plant-Specific Phenylpropanoids by Construction of an Artificial Biosynthetic Pathway in *Escherichia Coli*.” *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology* 38 (10): 1657–65. doi:10.1007/s10295-011-0954-3.
- Chou, T.C., 2006. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol. Rev.* 58, 621–681. doi:10.1124/pr.58.3.10
- Cisneros-Zevallos, L., 2003. The Use of Controlled Postharvest Abiotic Stresses as a Tool for Enhancing the Nutraceutical Content and Adding-Value of Fresh Fruits and Vegetables. *J. Food Sci.* 68, 1560–1565.
- Clifford, M.N., Johnston, K.L., Knight, S., Kuhnert, N., 2003. Hierarchical Scheme for LC-MSⁿ Identification of Chlorogenic Acids. *J. Agric. Food Chem.* 51, 2900–2911. doi:10.1021/jf026187q
- Cole, A.L., Hossain, S., Cole, A.M., Phanstiel, O., 2016. Synthesis and bioevaluation of substituted chalcones, coumaranones and other flavonoids as anti-HIV agents. *Bioorganic Med. Chem.* 24, 2768–2776. doi:10.1016/j.bmc.2016.04.045

- Collins, C.H., Braga, G.L., Bonato, P.S., 2006. Fundamentos de cromatografia. Editora Unicamp, Campinas.
- Cos, P., Vlietinck, A.J., Berghe, D. Vanden, Maes, L., 2006. Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger *in vitro* 'proof-of-concept.' J. Ethnopharmacol. 106, 290–302. doi:10.1016/j.jep.2006.04.003
- Couladis, M., Tzakou, O., Verykokidou, E., Harvala, C., 2003. Screening of some Greek aromatic plants for antioxidant activity. Phyther. Res. 17, 194–195. doi:10.1002/ptr.1261
- Coutinho, H.D.M., Costa, J.G.M., Siqueira-Júnior, J.P., Lima, E.O., 2008. *In vitro* anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* Benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA strains. Rev. Bras. Farmacogn. 18, 670–675. doi:10.1590/S0102-695X2008000500005
- Coutinho, L.M., 2006. O conceito de bioma. Acta Bot. Brasilica 20, 13–23. doi:10.1590/S0102-33062006000100002
- Cramer, G.R., 2010. Abiotic stress and plant responses from the whole vine to the genes. Aust. J. Grape Wine Res. 16, 86–93. doi:10.1111/j.1755-0238.2009.00058.x
- Cramer, G.R., Urano, K., Delrot, S., Pezzotti, M., Shinozaki, K., 2011. Effects of abiotic stress on plants: a systems biology perspective. BMC Plant Biol. 11, 163. doi:10.1186/1471-2229-11-163
- Cushnie, T.P.T., Lamb, A.J., 2011. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. Int. J. Antimicrob. Agents 38, 99–107. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.02.014
- da Costa, H.N.R., dos Santos, M.C., Alcântara, A.F. de C., Silva, M.C., França, R.C., Piló-Veloso, D., 2008. Constituintes químicos e atividade antiedematogênica de *Peltodon radicans* (Lamiaceae). Quim. Nova 31, 744–750.
- Dai, J., Mumper, R.J., 2010. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. Molecules 15, 7313–7352. doi:10.3390/molecules15107313
- Darbour, N., Baltassat, F., Raynaud, J., 1986. Sur la présence d'un O-hétéroside et d'un C-hétéroside d'apigénine dans les feuilles de *Ballota foetida* Lamk. (Labiées). Pharmazie 605–606.
- De Lira Mota, K.S., Dias, G.E.N., Pinto, M.E.F., Luiz-Ferreira, Â., Souza-Brito, A.R.M., Hiruma-Lima, C.A., Barbosa-Filho, J.M., Batista, L.M., 2009. Flavonoids with gastroprotective activity. Molecules 14, 979–1012. doi:10.3390/molecules14030979

- De Oliveira, C.M.A., Silva, M.D.R.R., Kato, L., Da Silva, C.C., Ferreira, H.D., Souza, L.K.H., 2004. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Hyptis ovalifolia* Benth. (Lamiaceae). J. Braz. Chem. Soc. 15, 756–759. doi:10.1590/S0103-50532004000500023
- de Sotillo, D.V.R., Hadley, M., 2002. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. J. Nutr. Biochem. 13, 717–726. doi:10.1016/S0955-2863(02)00231-0
- Demasi, S., Caser, M., Lonati, M., Cioni, P.L., Pistelli, L., Najar, B., Scariot, V., 2018. Latitude and Altitude Influence Secondary Metabolite Production in Peripheral Alpine Populations of the Mediterranean Species *Lavandula angustifolia* Mill. Front. Plant Sci. 9. doi:10.3389/fpls.2018.00983
- Dewick, P.M., 2009. Medicinal natural products: a biosynthetic approach. John Wiley & Sons, New York.
- Dhanalakshmi, S., Agarwal, P., Glode, L.M., Agarwal, R., 2003. Silibinin sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to cisplatin- and carboplatin-induced growth inhibition and apoptotic death. Int. J. Cancer 106, 699–705. doi:10.1002/ijc.11299
- dos Santos, K.P., Sedano-Partida, M.D., Sala-Carvalho, W.R., Loureiro, B.O.S.J., da Silva-Luz, C.L., Furlan, C.M., 2018. Biological activity of *Hyptis* Jacq. (Lamiaceae) is determined by the environment. Ind. Crops Prod. 112, 705–715. doi:10.1016/j.indcrop.2017.12.065
- Drew, M., 1998. Stress physiology, in: Taiz, L., Zeiger, E. (Eds.), Plant Physiology. Sunderland, MA, pp. 725–757.
- Dubois, M., Bailly, F., Mbemba, G., Mouscadet, J.F., Debyser, Z., Witvrouw, M., Cotelle, P., 2008. Reaction of rosmarinic acid with nitrite ions in acidic conditions: Discovery of nitro- and dinitrorosmarinic acids as new anti-HIV-1 agents. J. Med. Chem. 51, 2575–2579. doi:10.1021/jm7011134
- Dudai, N., Putievsky, E., Ravid, U., Palevitch, D., Halevy, A.H., 1992. Monoterpene content in *Origanum syriacum* as affected by environmental conditions and flowering. Physiol. Plant. 84, 453–459. doi:10.1111/j.1399-3054.1992.tb04690.x
- Dudonné, S., Vitrac, X., Coutière, P., Woillez, M., Mérillon, J.M., 2009. Comparative study of antioxidant properties and total phenolic content of 30 plant extracts of industrial interest using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC assays. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57(5), 1768–74. doi:10.1021/jf803011r

- Dudt, J.F., Shure, D.J., 1994. The Influence of Light and Nutrients on Foliar Phenolics and Insect Herbivory. *Ecology* 75, 86–98.
- Dutra, R.C., Campos, M.M., Santos, A.R.S., Calixto, J.B., 2016. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. *Pharmacol. Res.* 112, 4–29. doi:10.1016/j.phrs.2016.01.021
- Edziri, H., Jaziri, R., Aissaoui, F., Verschaeve, L., Flamini, G., Chehab, H., Laameri, S., Chihou, B., Mahjoub, Z., Sfina, H., Abdrrahman, A., Mastouri, M., Boujnah, D., 2018. Impact of water deficit on physiological parameters, bioactive content and antioxidant activity of three olive cultivars. *South African J. Bot.* 118, 268–273. doi:10.1016/j.sajb.2018.07.031
- Erdtman, G., 1945. Pollen morphology and plant taxonomy IV. Labiatae, Verbenaceae, and Avicenniaceae. *Sven. Bot. Tidskr.* 29, 279–285.
- Farhoosh, R., Johnny, S., Asnaashari, M., Molaahmadibahraseman, N., Sharif, A., 2016. Structure–antioxidant activity relationships of o-hydroxyl, o-methoxy, and alkyl ester derivatives of p-hydroxybenzoic acid. *Food Chem.* 194, 128–134. doi:10.1016/j.foodchem.2015.08.003
- Fauci, A., 1987. AIDS: immunopathogenic mechanisms and research strategies. *Clin Res* 35, 503–510.
- Feng, C.-P., Tang, H.-M., Huang, S., Hou, S.-Z., Liang, J., Huang, W., Lai, X.-P., 2016. Evaluation of the effects of the water-soluble total flavonoids from *Isodon lophanthoides* var. *gerardianus* (Benth.) H. Hara on apoptosis in HepG2 cell: Investigation of the most relevant mechanisms. *J. Ethnopharmacol.* 188, 70–79. doi:10.1016/j.jep.2016.04.042
- Fernandes, P., Boff, P., 2017. Medicinal plants in the family farms of rural areas in southern Brazil : ecological and ethnobotanical aspects 16, 493–505.
- Ferreira, J.F.S., Luthria, D.L., Sasaki, T., Heyerick, A., 2010. Flavonoids from *Artemisia annua* L. as Antioxidants and Their Potential Synergism with Artemisinin against Malaria and Cancer. *Molecules* 15, 3135–3170. doi:10.3390/molecules15053135
- Ferrer-Gallego, R., Pérez-Gregorio, R., Hernández-Hierro, J.M., Quijada-Morín, N., García-Estévez, I., 2017. Polyphenols and Food Quality. *J. Food Qual.* 2017, 1–2. doi:10.1155/2017/1640519
- Ferreira, M.L.F., Rius, S.P., Casati, P., 2012. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front. Plant Sci.* 3, 1–15. doi:10.3389/fpls.2012.00222
- Filho, J.R., de Sousa Falcão, H., Batista, L.M., Filho, J.M.B., Piuvezam, M.R., 2010. Effects of

- plant extracts on HIV-1 protease. *Curr. HIV Res.* 8, 531–44.
- Floegel, A., Kim, D.-O., Chung, S.-J., Koo, S.I., Chun, O.K., 2011. Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *J. Food Compos. Anal.* 24, 1043–1048. doi:10.1016/j.jfca.2011.01.008
- Fraga, B.M., 2012. Phytochemistry and chemotaxonomy of *Sideritis* species from the Mediterranean region. *Phytochemistry* 76, 7–24. doi:10.1016/j.phytochem.2012.01.018
- Fronza, M., Murillo, R., Ślusarczyk, S., Adams, M., Hamburger, M., Heinzmann, B., Laufer, S., Merfort, I., 2011. In vitro cytotoxic activity of abietane diterpenes from *Peltodon longipes* as well as *Salvia miltiorrhiza* and *Salvia sahendica*. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 4876–4881. doi:10.1016/j.bmc.2011.06.067
- Furlan, C.M., Santos, K.P., Sedano-Partida, M.D., Motta, L.B. da, Santos, D.Y.A.C., Salatino, M.L.F., Negri, G., Berry, P.E., van Ee, B.W., Salatino, A., 2015. Flavonoids and antioxidant potential of nine Argentinian species of Croton (Euphorbiaceae). *Brazilian J. Bot.* 38, 693–702. doi:10.1007/s40415-014-0115-9
- Gallo, M.B.C., Vieira, P.C., Fernandes, J.B., da Silva, M.F. das G.F., Salimena-Pires, F.R., 2008. Compounds from *Vitex polygama* active against kidney diseases. *J. Ethnopharmacol.* 115, 320–322. doi:10.1016/j.jep.2007.09.020
- Gallo, R.C., Montagnier, L., 1988. AIDS in 1988. *Sci. Am.* 259, 40–51.
- Ganiari, S., Choulitoudi, E., Oreopoulou, V., 2017. Edible and active films and coatings as carriers of natural antioxidants for lipid food. *Trends Food Sci. Technol.* 68, 70–82. doi:10.1016/j.tifs.2017.08.009
- García-Risco, M.R., Mouhid, L., Salas-Pérez, L., López-Padilla, A., Santoyo, S., Jaime, L., Ramírez de Molina, A., Reglero, G., Fornari, T., 2017. Biological Activities of Asteraceae (*Achillea millefolium* and *Calendula officinalis*) and Lamiaceae (*Melissa officinalis* and *Origanum majorana*) Plant Extracts. *Plant Foods Hum. Nutr.* 72, 96–102. doi:10.1007/s11130-016-0596-8
- Gershenzon, J., 1998. Plant defenses: surface protection and secondary metabolites., in: Taiz, L., Zeiger, E. (Eds.), *Plant Physiology*. Sunderland, MA, pp. 347–376.
- Gil, M.I., Ferreres, F., Marrero, A., Tomás-Lorente, F., Tomas-Barberan, F.A., 1993. Distribution of flavonoid aglycones and glycosides in *Sideritis* species from the canary islands and madeira. *Phytochemistry* 34, 227–232. doi:10.1016/S0031-9422(00)90809-4

- Gobbo-Neto, L., Lopes, N.P., 2007. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quim. Nov.* 30, 374–381.
- Gottlieb, O.R., Borin, M.R.D.M.B., Pagotto, C.L.A.C., Zocher, D.H.T., 1998. Biodiversidade: o enfoque interdisciplinar brasileiro. *Cien. Saude Colet.* 3, 97–102. doi:10.1590/S141381231998000200009
- Gouinguene, S.P., Turlings, T.C.J., 2002. The Effects of Abiotic Factors on Induced Volatile Emissions in Corn Plants. *PLANT Physiol.* 129, 1296–1307. doi:10.1104/pp.001941
- Gould, K.S., Lister, C., 2006. Flavonoid Functions in Plants, in: Andersen, Ø.M., M.K.R. (Ed.), *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group, NW, pp. 397–443.
- Gowan, E., Lewis, B.A., Turgeon, R., 1995. Phloem transport of antirrhinoside, an iridoid glycoside, in *Asarina scandens* (Scrophulariaceae). *J. Chem. Ecol.* 21, 1781–1788. doi:10.1007/BF02033676
- Grayer, R.J., Eckert, M.R., Veitch, N.C., Kite, G.C., Marin, P.D., Kokubun, T., Simmonds, M.S., Paton, A.J., 2003. The chemotaxonomic significance of two bioactive caffeic acid esters, nepetoidins A and B, in the Lamiaceae. *Phytochemistry* 64, 519–528. doi:10.1016/S0031-9422(03)00192-4
- Grayer, R.J., Kite, G.C., Goldstone, F.J., Bryan, S.E., Paton, A., Putievsky, E., 1996. Intraspecific taxonomy and essential oil chemotypes in sweet basil, *Ocimum basilicum*. *Phytochemistry* 43, 1033–1039. doi:10.1016/S0031-9422(96)00429-3
- Grayer, R.J., Veitch, N.C., Kite, G.C., Price, A.M., Kokubun, T., 2001. Distribution of 8-oxygenated leaf-surface flavones in the genus *Ocimum*. *Phytochemistry* 56, 559–567. doi:10.1016/S0031-9422(00)00439-8
- Gupta, V., Sharma, S., 2006. Plants as natural antioxidants. *Nat. Prod. Rad* 5, 326–334.
- Gurib-Fakim, A., 2006. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol. Aspects Med.* 27, 1–93. doi:10.1016/j.mam.2005.07.008
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 2007. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford.
- Hamilton, G.R., Baskett, T.F., 2000. History of Anesthesia: In the arms of Morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. *Can. J. Anesth.* 47, 367–374.

- Harborne, J.B., Tomás-Barberán, F.A., Williams, C.A., Gil, M.I., 1986. A chemotaxonomic study of flavonoids from european *Teucrium* species. *Phytochemistry* 25, 2811–2816. doi:10.1016/S0031-9422(00)83747-4
- Harborne, J.B., Williams, C.A., 2000. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 55, 481–504. doi:10.1016/S0031-9422(00)00235-1
- Hardy, K., Buckley, S., Collins, M.J., Estalrich, A., Brothwell, D., Copeland, L., García-Tabernero, A., García-Vargas, S., de la Rasilla, M., Lalueza-Fox, C., Huguet, R., Bastir, M., Santamaría, D., Madella, M., Wilson, J., Cortés, A.F., Rosas, A., 2012. Neanderthal medics? Evidence for food, cooking, and medicinal plants entrapped in dental calculus. *Naturwissenschaften* 99, 617–26. doi:10.1007/s00114-012-0942-0
- Harley, R., França, F., Santos, É.P., Santos, J.S. dos, 2010. Lamiaceae, in: *Catálogo de Plantas e Fungos Do Brasil. Volume 2. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro*, pp. 1130–1146.
- Harley, R., Pastore, J., 2012. A generic revision and new combinations in the Hyptidinae (Lamiaceae), based on molecular and morphological evidence. *Phytotaxa* 58, 1–55.
- Harley, R.M., 2012. Checklist and key of genera and species of the Lamiaceae of the Brazilian Amazon. *Rodriguésia* 63, 129–144. doi:10.1590/S2175-78602012000100010
- Harley, R.M., Atkins, S., Budantsev, A.L., Cantino, P.D., Conn, B.J., Grayer, R., Harley, M.M., Kok, R. de, Krestovskaja, T., Morales, R., Paton, A.J., Upson, T., Ryding, O., 2004. Labiateae, in: Kadereit, J.W. (Ed.), *The Families and Genera of Vascular Plants*. Springer, pp. 167–276.
- Hasrat, J.A., Pieters, L., Claeys, M., Vlietinck, A., De Backer, J.-P., Vauquelin, G., 1997. Adenosine-1 Active Ligands: Cirsimarín, a Flavone Glycoside from *Microtea debilis* 1. *J. Nat. Prod.* 60, 638–641. doi:10.1021/np970025k
- Hegnauer, R., 1989. Labiateae, in: *Chemotaxonomie Der Pflanzen. Lehrbücher Und Monographien Aus Dem Gebiete Der Exakten Wissenschaften*. Birkhäuser, Basel, p. 579.
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobilya, D.J., 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J. Nutr. Biochem.* 13, 572–584.
- Holst, B., Williamson, G., 2008. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Curr. Opin. Biotechnol.* 19, 73–82. doi:10.1016/j.copbio.2008.03.003
- Horner, J.D., 1990. Nonlinear effects of water deficits on foliar tannin concentration. *Biochem. Syst. Ecol.* 18, 211–213. doi:10.1016/0305-1978(90)90062-K

- Hossain, M.B., Rai, D.K., Brunton, N.P., Martin-Diana, A.B., Barry-Ryan, C., 2010. Characterization of phenolic composition in Lamiaceae spices by LC-ESI-MS/MS. *J. Agric. Food Chem.* 58, 10576–10581. doi:10.1021/jf102042g
- Hrazdina, G., Borzell, A.J., Robinson, W.B., 1970. Studies on the Stability of the Anthocyanidin-3,5-Digucosides. *Am. J. Enol. Vitic.* 21, 201–204.
- Hsieh, C.L., Yen, G.C., Chen, H.Y., 2005. Antioxidant activities of phenolic acids on ultraviolet radiation-induced erythrocyte and low density lipoprotein oxidation. *J. Agric. Food Chem.* 53, 6151–6155. doi:10.1021/jf050707a
- Hu, G., Li, X., Li, Y., Sun, X., Liu, G., Li, W., Huang, J., Shen, X., Tang, Y., 2012. Inhibitors of HIV-1 Integrase-Human LEDGF/p75 Interaction Identified from Natural Products via Virtual Screening. *Chinese J. Chem.* 30, 2752–2758. doi:10.1002/cjoc.201200897
- Husain, S.Z., Markham, K.R., 1981. The glycoflavone vicenin-2 its distribution in related genera within the Labiatae. *Phytochemistry* 20, 1171–1173. doi:10.1016/0031-9422(81)83062-2
- IBGE, 2004a. MAPA de biomas do Brasil: primeira aproximação. Rio de Janeiro: IBGE, 2004a. 1 mapa, color. Escala 1:5 000 000. Projeção policônica.
- IBGE, 2004b. MAPA de vegetação do Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2004b. 1 mapa, color. Escala 1:5 000 000. Projeção policônica.
- Jaleel, C.A., Manivannan, P., Wahid, A., Farooq, M., Somasundaram, R., Panneerselvam, R., 2009. Drought Stress in Plants: A Review on Morphological Characteristics and Pigments Composition. *Int J Agric* 11, 100–105.
- Jassim, S.A.A., Naji, M.A., 2003. Novel antiviral agents: A medicinal plant perspective. *J. Appl. Microbiol.* 95, 412–427. doi:10.1046/j.1365-2672.2003.02026.x
- Javanmardi, J., 2003. Antioxidant activity and total phenolic content of Iranian *Ocimum* accessions. *Food Chem.* 83, 547–550. doi:10.1016/S0308-8146(03)00151-1
- Jensen, S., 2002. Chemotaxonomy of the Oleaceae: iridoids as taxonomic markers. *Phytochemistry* 60, 213–231. doi:10.1016/S0031-9422(02)00102-4
- Jeong, S.T., Goto-Yamamoto, N., Kobayashi, S., Esaka, M., 2004. Effects of plant hormones and shading on the accumulation of anthocyanins and the expression of anthocyanin biosynthetic genes in grape berry skins. *Plant Sci.* 167, 247–252. doi:10.1016/j.plantsci.2004.03.021
- Judd, W., Campbell, C., Kellogg, E., Stevens, P., Donoghue, M., 2002. *Plant systematics: a*

- phylogenetic approach, Second. ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA.
- Junior, P., 1991. Exaltoside and 7-Epiexaltoside, Two Novel Acylated Secoiridoid Glucosides from *Villarsia exaltata* *. *Planta Med.* 57, 181–183. doi:10.1055/s-2006-960061
- Kalt, W., Forney, C.F., Martin, A., Prior, R.L., 1999. Antioxidant Capacity, Vitamin C, Phenolics, and Anthocyanins after Fresh Storage of Small Fruits. *J. Agric. Food Chem.* 47, 4638–4644. doi:10.1021/jf990266t
- Kapravelou, G., Martínez, R., Andrade, A.M., López Chaves, C., López-Jurado, M., Aranda, P., Arrebola, F., Cañizares, F.J., Galisteo, M., Porres, J.M., 2015. Improvement of the antioxidant and hypolipidaemic effects of cowpea flours (*Vigna unguiculata*) by fermentation: results of *in vitro* and *in vivo* experiments. *J. Sci. Food Agric.* 95, 1207–1216. doi:10.1002/jsfa.6809
- Karousou, R., Grammatikopoulos, G., Lanaras, T., Manetas, Y., Kokkini, S., 1998. Effects of enhanced UV-B radiation on *Mentha spicata* essential oils. *Phytochemistry* 49, 2273–2277. doi:10.1016/S0031-9422(98)00385-9
- Karthikesan, K., Pari, L., Menon, V.P., 2010. Protective effect of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetes. *J. Funct. Foods* 2, 134–142. doi:10.1016/j.jff.2010.04.001
- Kelley, C.J., Mahajan, J.R., Crooks, L., Neubert, L., Breneman, W.R., Carmack, M., 1975. Polyphenolic Acids of *Lithospermum ruderale* Dougl. ex Lehm.(Boraginaceae). 1. Isolation and Structure Determination of Lithospermic Acid. *J. Org. Chem.* 40, 1804–1815. doi:10.1021/jo00900a028
- Kharytonchyk, S., King, S.R., Ndongmo, C.B., Stilger, K.L., An, W., Telesnitsky, A., 2016. Resolution of Specific Nucleotide Mismatches by Wild-Type and AZT-Resistant Reverse Transcriptases during HIV-1 Replication. *J. Mol. Biol.* 428, 2275–2288. doi:10.1016/j.jmb.2016.04.005
- Kim, G.-D., Park, Y.S., Jin, Y.-H., Park, C.-S., 2015. Production and applications of rosmarinic acid and structurally related compounds. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 99, 2083–2092. doi:10.1007/s00253-015-6395-6
- Kim, H.J., Woo, E.-R., Shin, C.-G., Park, H., 1998. A New Flavonol Glycoside Gallate Ester from *Acer okamotoanum* and Its Inhibitory Activity against Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Integrase. *J. Nat. Prod.* 61, 145–148. doi:10.1021/np970171q
- Klink, C.A., Machado, R.B., 2005. Conservation of the Brazilian Cerrado. *Conserv. Biol.* 19, 707–

713. doi:10.1111/j.1523-1739.2005.00702.x

- Koehn, F.E., Carter, G.T., 2005. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 206–20. doi:10.1038/nrd1657
- Kooiman, P., 1972. The occurrence of iridoid glycosides in the Labiatae. *Acta Bot. Neerl.* 21, 417–427.
- Kosar, M., Dorman, H.J.D., Bachmayer, O., Baser, K.H.C., Hiltunen, R., 2003. An improved on-line HPLC-DPPH* method for the screening of free radical scavenging compounds in water extracts of Lamiaceae plants. *Chem. Nat. Compd.* 39, 161–166. doi:10.1023/A:1024853628326
- Kuhn, A.W., Tedesco, M., Boligon, A.A., Frescura, V.D.-S., Athayde, M.L., Tedesco, S.B., 2015. Genotoxic and chromatographic analyses of aqueous extracts of *Peltodon longipes* Kunth ex Benth. (hortelã-do-campo). *Brazilian J. Pharm. Sci.* 51, 533–540. doi:10.1590/S1984-82502015000300005
- Kumar, S., Pandey, A.K., 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal.* 2013, 162750. doi:10.1155/2013/162750
- Kumar, S., Sati, O.P., Semwal, V.D., Nautiyal, M., Sati, S., Takeda, Y., 2000. Iridoid glycosides from *Lonicera quinquelocularis*. *Phytochemistry* 53, 499–501. doi:10.1016/S0031-9422(99)00426-4
- Kutchan, T.M., 2001. Ecological Arsenal and Developmental Dispatcher. The Paradigm of Secondary Metabolism. *PLANT Physiol.* 125, 58–60. doi:10.1104/pp.125.1.58
- Kwon, H.S., Park, J.A., Kim, J.-H., You, J.C., 2012. Identification of anti-HIV and anti-reverse transcriptase activity from *Tetracera scandens*. *BMB Rep.* 45, 165–70.
- Larrosa, M., García-Conesa, M.T., Espín, J.C., Tomás-Barberán, F.A., 2010. Ellagitannins, ellagic acid and vascular health. *Mol. Aspects Med.* 31, 513–539. doi:10.1016/j.mam.2010.09.005
- Lee, S.-A., Hong, S.-K., Suh, C.-I., Oh, M.-H., Park, J.-H., Choi, B.-W., Park, S.-W., Paik, S.-Y., 2010. Anti-HIV-1 efficacy of extracts from medicinal plants. *J. Microbiol.* 48, 249–52. doi:10.1007/s12275-009-0176-9
- Leitner, J., 1942. Ein Beitrag zur Kenntniss der Pollenkorner der Labiatae. *OG sterr Bot. Z.* 91, 29.
- Leteane, M.M., Ngwenya, B.N., Muzila, M., Namushe, A., Mwinga, J., Musonda, R., Moyo, S.,

- Mengestu, Y.B., Abegaz, B.M., Andrae-Marobela, K., 2012. Old plants newly discovered: *Cassia sieberiana* D.C. and *Cassia abbreviata* Oliv. Oliv. root extracts inhibit in vitro HIV-1c replication in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) by different modes of action. *J. Ethnopharmacol.* 141, 48–56. doi:10.1016/j.jep.2012.01.044
- Li, B.Q., Fu, T., Dongyan, Y., Mikovits, J.A., Ruscetti, F.W., Wang, J.M., 2000. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 276, 534–538. doi:10.1006/bbrc.2000.3485
- Li, H.-B., Wong, C.-C., Cheng, K.-W., Chen, F., 2008. Antioxidant properties *in vitro* and total phenolic contents in methanol extracts from medicinal plants. *LWT - Food Sci. Technol.* 41, 385–390. doi:10.1016/j.lwt.2007.03.011
- Li, J.W.-H., Vederas, J.C., 2009. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? *Science* (80-.). 325, 161–165. doi:10.1126/science.1168243
- Li, Y., Shi, W., Li, Y., Zhou, Y., Hu, X., Song, C., Ma, H., Wang, C., Li, Y., 2008. Neuroprotective effects of chlorogenic acid against apoptosis of PC12 cells induced by methylmercury. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 26, 13–21. doi:10.1016/j.etap.2007.12.008
- Lila, M., Raskin, I., 2005. Health related Interactions of Phytochemicals. *J. Food Sci.* 70, R20–R27.
- Limtrakul, P., Khantamat, O., Pintha, K., 2005. Inhibition of P-glycoprotein function and expression by kaempferol and quercetin. *J. Chemother.* 17, 86–95. doi:10.1179/joc.2005.17.1.86
- Lin, Y.-M., Anderson, H., Flavin, M.T., Pai, Y.-H.S., Mata-Greenwood, E., Pengsuparp, T., Pezzuto, J.M., Schinazi, R.F., Hughes, S.H., Chen, F.-C., 1997. *In Vitro* Anti-HIV Activity of Biflavonoids Isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*. *J. Nat. Prod.* 60, 884–888. doi:10.1021/np9700275
- Lisboa, A.C.C.D., Mello, I.C.M., Nunes, R.S., dos Santos, M.A., Antonioli, A.R., Marçal, R.M., Cavalcanti, S.C. de H., 2006. Antinociceptive effect of *Hyptis pectinata* leaves extracts. *Fitoterapia* 77, 439–442. doi:10.1016/j.fitote.2006.06.001
- Liu, R.H., Zhang, W.D., Gu, Z.B., Zhang, C., Su, J., Xu, X.K., 2006. Two new iridoids from roots of *Patrinia scabra* Bunge. *Nat. Prod. Res.* 20, 866–870. doi:10.1080/14786410500463494
- Lopes, S., von Poser, G.L., Kerber, V.A., Farias, F.M., Konrath, E.L., Moreno, P., Sobral, M.E., Zuanazzi, J.A.S., Henriques, A.T., 2004. Taxonomic significance of alkaloids and iridoid glucosides in the tribe Psychotrieae (Rubiaceae). *Biochem. Syst. Ecol.* 32, 1187–1195.

doi:10.1016/j.bse.2004.04.015

- Ma, C.M., Kully, M., Khan, J.K., Hattori, M., Daneshtalab, M., 2007. Synthesis of chlorogenic acid derivatives with promising antifungal activity. *Bioorganic Med. Chem.* 15, 6830–6833. doi:10.1016/j.bmc.2007.07.038
- Mackowiak, P. a, 2000. Brief History of Antipyretic Therapy. *Clin. Infect. Dis.* 31, S154–S156. doi:10.1086/317510
- Mahady, G.B., Pendland, S.L., Stoia, A., Hamill, F.A., Fabricant, D., Dietz, B.M., Chadwick, L.R., 2005. *In Vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phyther. Res.* 19, 988–991. doi:10.1002/ptr.1776
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L., 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 727–47.
- Markham, K. R., 1982. Techniques of flavonoid identification. Vol. 31. London: Academic press.
- Markham, K.R., Tanner, G.J., Caasi-Lit, M., Whitecross, M.I., Nayudu, M., Mitchell, K.A., 1998. Possible protective role for 3', 4' - dihydroxyflavones Induced by enhanced UV-B in a UV-tolerant rice cultivar. *Phytochemistry* 49, 1913–1919. doi:10.1016/S0031-9422(98)00438-5
- Martins, N., Barros, L., Ferreira, I.C.F.R., 2016. *In vivo* antioxidant activity of phenolic compounds: Facts and gaps. *Trends Food Sci. Technol.* 48, 1–12. doi:10.1016/j.tifs.2015.11.008
- Matkowski, A., Piotrowska, M., 2006. Antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants from the Lamiaceae. *Fitoterapia* 77, 346–353. doi:10.1016/j.fitote.2006.04.004
- Matsuse, I.T., Nakabayashi, T., Lim, Y.A., Hussein, G.M.E., Miyashiro, H., Kakiuchi, N., Hattori, M., Stardjo, S., Shimotohno, K., 1997. A human immunodeficiency virus protease inhibitory substance from *Swietenia mahagoni*. *Phyther. Res.* 11, 433–436. doi:10.1002/(SICI)1099-1573(199709)11:6<433::AID-PTR122>3.0.CO;2-#
- Mattson, W.J., Haack, R.A., 1987. The role of drought stress in provoking outbreaks of phytophagous insects. *Insect Outbreaks.*
- Maxwell, S.R.J., 1995. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 49, 345–361.
- Mazumder, A., Neamati, N., Sunder, S., Schulz, J., Pertz, H., Eich, E., Pommier, Y., 1997. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical

- mechanisms of drug action. *J. Med. Chem.* 40, 3057–3063. doi:10.1021/jm970190x
- McKay, D.L., Blumberg, J.B., 2002. The role of tea in human health: an update. *J. Am. Coll. Nutr.* 21, 1–13.
- Medeiros, K.C.P., Monteiro, J.C., Diniz, M.F.F.M., Medeiros, I.A., Silva, B.A., Piuvezam, M.R., 2007. Effect of the activity of the Brazilian polyherbal formulation: *Eucalyptus globulus* Labill, *Peltodon radicans* Pohl and *Schinus terebinthifolius* Radd in inflammatory models. *Rev. Bras. Farmacogn.* 17, 23–28. doi:10.1590/S0102-695X2007000100006
- Medina E., O.E. and . D.M., 1984. Water stress and light intensity effects on growth and nocturnal acid accumulation in a terrestrial CAM bromeliad (*Bromelia humilis* Jacq.) under natural conditions. *Oecologia* 70, 441–446.
- Messana, I., Ferrari, F., de Moraes e Souza, M.A., Gács-Baitz, E., 1990. (–)-Salzol, an isopimarane diterpene, and a chalcone from *Hyptis salzmanii*. *Phytochemistry* 29, 329–332. doi:10.1016/0031-9422(90)89065-H
- Metlen, K.L., Aschehoug, E.T., Callaway, R.M., 2009. Plant behavioural ecology: dynamic plasticity in secondary metabolites. *Plant. Cell Environ.* 32, 641–653. doi:10.1111/j.1365-0402.2008.01910.x
- Min, B., McClung, A.M., Chen, M.-H., 2011. Phytochemicals and antioxidant capacities in rice brans of different color. *J. Food Sci.* 76, C117-26. doi:10.1111/j.1750-3841.2010.01929.x
- Miranda, G.S., Santana, G.S., Machado, B.B., Coelho, F.P., Carvalho, C.A., 2013. Atividade antibacteriana *in vitro* de quatro espécies vegetais em diferentes graduações alcoólicas. *Rev. Bras. Plantas Med.* 15, 104–111. doi:10.1590/S1516-05722013000100015
- Moon, J., Shibamoto, T., 2009. Antioxidant Assays for Plant and Food Components Antioxidant Assays for Plant and Food Components 57, 1655–1666. doi:10.1021/jf803537k
- Moura, K. De, Emery, F., 2001. Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: a review from an interdisciplinary study. *J. Braz. Chem. Soc.* 12, 325–338.
- Myers, N., Mittermeier, R.A., Mittermeier, C.G., da Fonseca, G.A.B., Kent, J., 2000. Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature* 403, 853–858. doi:10.1038/35002501
- Nacif de Abreu, I., Mazzafera, P., 2005. Effect of water and temperature stress on the content of active constituents of *Hypericum brasiliense* Choisy. *Plant Physiol. Biochem.* 43, 241–248. doi:10.1016/j.plaphy.2005.01.020

-
- Newman, D.J., Cragg, G.M., 2016. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* 79, 629–661. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b01055
- Ng, T., Huang, B., Fong, W., Yeung, H., 1997. Anti-human immunodeficiency virus (anti-HIV) natural products with special emphasis on HIV reverse transcriptase inhibitors. *Life Sci.* 61, 933–949.
- Oh, M.-M., Trick, H.N., Rajashekar, C.B., 2009. Secondary metabolism and antioxidants are involved in environmental adaptation and stress tolerance in lettuce. *J. Plant Physiol.* 166, 180–191. doi:10.1016/j.jplph.2008.04.015
- Oliveira, A. de, Valentim, I., Goulart, M., 2009. Fontes vegetais naturais de antioxidantes. *Quim. Nova* 32, 689–702.
- Ou, B., Hampsch-woodill, M., Prior, R.L., 2001. Development and validation of an improved Oxygen Radical Absorbance Capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *J. Agric. Food Chem* 49, 4619–4626. doi:10.1021/jf010586o
- Partida, M., Santos, K., Loureiro, B., Furlan, C., 2015. Anti-HIV activity of *Hyptis* Jacq. (Lamiaceae). *Planta Med.* 81, 1. doi:10.1055/s-0035-1565465
- Pastore, J.F.B., 2010. Filogenia molecular da subtribo Hyptidinae Endl. (Labiatae) e suas implicações taxonômicas. Tese de Doutorado. Universidade estadual de Feira de Santana.
- Pavarini, D.P., Pavarini, S.P., Niehues, M., Lopes, N.P., 2012. Exogenous influences on plant secondary metabolite levels. *Anim. Feed Sci. Technol.* 176, 5–16. doi:10.1016/j.anifeedsci.2012.07.002
- Paynter, N.P., Yeh, H.-C., Voutilainen, S., Schmidt, M.I., Heiss, G., Folsom, A.R., Brancati, F.L., Kao, W.H.L., 2006. Coffee and Sweetened Beverage Consumption and the Risk of Type 2 *Diabetes Mellitus*: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Epidemiol.* 164, 1075–1084. doi:10.1093/aje/kwj323
- Peçanha, E., Antunes, O., Tanuri, A., 2002. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. *Quim. Nova* 25, 1108–1116.
- Pedersen, J.A., 2000. Distribution and taxonomic implications of some phenolics in the family Lamiaceae determined by ESR spectroscopy. *Biochem. Syst. Ecol.* 28, 229–253.
- Pereda-Miranda, R., Delgado, G., 1990. Triterpenoids and Flavonoids from *Hyptis albida*. *J. Nat. Prod.* 53, 182–185. doi:10.1021/np50067a028
-

- Pereda-Miranda, R., Hernández, L., Villavicencio, M.J., Novelo, M., Ibarra, P., Chai, H., Pezzuto, J.M., 1993. Structure and Stereochemistry of Pectinolides A-C, Novel Antimicrobial and Cytotoxic 5,6-Dihydro- α -pyrones from *Hyptis pectinata*. *J. Nat. Prod.* 56, 583–593. doi:10.1021/np50094a019
- Pereira, E.B., Martins, F.R., Abreu, S.L. De, Rütther, R., 2006. Brazilian Atlas of Solar Energy.
- Petersen, M., Simmonds, M.S.J., 2003. Rosmarinic acid. *Phytochemistry* 62, 121–125. doi:10.1016/S0031-9422(02)00513-7
- Pietta, P.G., 2000. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 63, 1035–1042. doi:10.1021/np9904509
- Piñeros-Hernandez, D., Medina-Jaramillo, C., López-Córdoba, A., Goyanes, S., 2017. Edible cassava starch films carrying rosemary antioxidant extracts for potential use as active food packaging. *Food Hydrocoll.* 63, 488–495. doi:10.1016/j.foodhyd.2016.09.034
- Poljšak, B., Raspor, P., 2008. The antioxidant and pro-oxidant activity of vitamin C and trolox *in vitro*: a comparative study. *J. Appl. Toxicol.* 183–188. doi:10.1002/jat
- Potterat, O., Msonthi, J.D., Hostettmann, K., 1988. Four iridoid glucosides and a phenylpropanoid glycoside from *Sesamum angolense*. *Phytochemistry* 27, 2677–2679. doi:10.1016/0031-9422(88)87042-0
- Quintans-Júnior, L.J., Brito, R.G., Quintans, J.S.S., Santos, P.L., Camargo, Z.T., Barreto, P.A., Arrigoni-Blank, M.F., Lucca-Júnior, W., Scotti, L., Scotti, M.T., Kolker, S.J., Sluka, K.A., 2017. Nanoemulsion Thermoreversible Pluronic F127-Based Hydrogel Containing *Hyptis pectinata* (Lamiaceae) Leaf Essential Oil Produced a Lasting Anti-hyperalgesic Effect in Chronic Noninflammatory Widespread Pain in Mice. *Mol. Neurobiol.* 1–11. doi:10.1007/s12035-017-0438-1
- Rahman, I., Biswas, S.K., Kode, A., 2006. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 533, 222–239. doi:10.1016/j.ejphar.2005.12.087
- Raja, R.R., 2012. Medicinally Potential Plants of Labiatae (Lamiaceae) Family: An Overview. *Res. J. Med. Plant* 6, 203–213. doi:10.3923/rjmp.2012.203.213
- Razzaghi-Asl, N., Garrido, J., Khazraei, H., Borges, F., Firuzi, O., 2013. Antioxidant Properties of Hydroxycinnamic Acids: A Review of Structure- Activity Relationships. *Curr. Med. Chem.* 20, 4436–4450. doi:10.2174/09298673113209990141
- Reginatto, F.H., 2017. Introdução à análise fitoquímica., in: Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., Mello, J.C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R. (Eds.), *Farmacognosia: Do Produto Natural Ao*

Medicamento. Artmed, Porto Alegre, p. 486.

- Regnault-Roger, C., Ribodeau, M., Hamraoui, A., Bateau, I., Blanchard, P., Gil-Munoz, M.I., Barberan, F.T., 2004. Polyphenolic compounds of Mediterranean Lamiaceae and investigation of orientational effects on *Acanthoscelides obtectus* (Say). J. Stored Prod. Res. 40, 395–408. doi:10.1016/S0022-474X(03)00031-6
- Ribeiro, J.F., Walter, B.M.T., 1998. Fitofisionomias do bioma Cerrado, in: Sano, S.M., Almeida, S.P. de (Eds.), Cerrado: Ambiente e Flora. pp. 89–166.
- Ricardo, L.M., Paula-Souza, J. de, Andrade, A., Brandão, M.G.L., 2017. Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812–1881). Rev. Bras. Farmacogn. 27, 388–400. doi:10.1016/j.bjp. 2017.01.002
- Rice-Evans, C., Miller, N., Paganga, G., 1996. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radic. Biol. Med. 20, 933–956.
- Robinson, W.E., Reinecke, M.G., Abdel-Malek, S., Jia, Q., Chow, S. a, 1996. Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93, 6326–6331. doi:10.2307/ 39304
- Rodrigues, V.E.G., Carvalho, D.A. de, 2001. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais do domínio do Cerrado na região do Alto Rio Grande-Minas Gerais. Ciência e Agrotecnologia 25, 102–123.
- Rubió, L., Motilva, M.-J., Romero, M.-P., 2013. Recent Advances in Biologically Active Compounds in Herbs and Spices: A Review of the Most Effective Antioxidant and Anti-Inflammatory Active Principles. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 53, 943–953. doi:10.1080/10408398.2011.574802
- Ruiz, A.L.T.G., Magalhães, E.G., Magalhães, A.F., Faria, A.D., Amaral, M.C.E., Serrano, D.R., Zanotti-Magalhães, E.M., Magalhães, L.A., 2005. Avaliação da atividade tóxica em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata* de extratos de quatro espécies do gênero *Eleocharis* (Cyperaceae). Rev. Bras. Farmacogn. 15, 98–102. doi:10.1590/S0102-695X2005000200005
- Rupa, D., Sulistyaningsih, Y.C., Dorly, Ratnadewi, D., 2017. Identification of secretory structure, histochemistry and phytochemical compounds of medicinal plant *Hyptis capitata* Jacq. Biotropia (Bogor). 24, 94–103. doi:10.11598/btb.2017.24.2.499
- Saklani, A., Kutty, S., 2008. Plant-derived compounds in clinical trials. Drug Discov. Today 13,

161–171. doi:10.1016/j.drudis.2007.10.010

- Sala-Carvalho, W.R., 2017. Estudo in vitro dos potenciais antioxidante, antimicrobiano e anti-HIV de extratos de *Hyptis lacustris* A. St.-Hil. ex Benth. (Lamiaceae). Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo.
- Saldanha, L., 2017. Plantas medicinais: isolamento bioguiado de princípios ativos e variações de perfil químico no Cerrado brasileiro baseado em metabolômica. Tese de Doutorado. Universidade do Estado de São Paulo (UNESP).
- Sampaio, B.L., Da Costa, F.B., 2018. Influence of abiotic environmental factors on the main constituents of the volatile oils of *Tithonia diversifolia*. Rev. Bras. Farmacogn. 28, 135–144. doi:10.1016/j.bjp.2018.02.005
- Santos, D.Y.A.C., Brandimarte, A.L., 2014. Biomas e biodiversidade: biomas brasileiros (Cap. 5) em Diversidade Biológica, História da vida na Terra e Bioenergética. UNIVESP, São Paulo.
- Santos, K.P., Sedano-Partida, M.D., Motta, L.B., Cordeiro, I., Furlan, C.M., 2016. Antioxidant activity of flavonoids from *Croton sphaerogynus* Baill. Brazilian J. Bot. 39, 1021–1030. doi:10.1007/s40415-016-0302-y
- Santos, T.C., Marques, M.S., Menezes, I.A.C., Dias, K.S., Silva, A.B.L., Mello, I.C.M., Carvalho, A.C.S., Cavalcanti, S.C.H., Antonioli, Â.R., Marçal, R.M., 2007. Antinociceptive effect and acute toxicity of the *Hyptis suaveolens* leaves aqueous extract on mice. Fitoterapia 78, 333–336. doi:10.1016/j.fitote.2007.01.006
- Sarafianos, S.G., Marchand, B., Das, K., Himmel, D.M., Parniak, M.A., Hughes, S.H., Arnold, E., 2009. Structure and Function of HIV-1 Reverse Transcriptase: Molecular Mechanisms of Polymerization and Inhibition. J. Mol. Biol. 385, 693–713. doi:10.1016/j.jmb.2008.10.071
- Schmidt, B., Ribnicky, D.M., Poulev, A., Logendra, S., Cefalu, W.T., Raskin, I., 2008. A natural history of botanical therapeutics. Metabolism. 57, S3–S9. doi:10.1016/j.metabol.2008.03.001
- Scio, E., Mendes, R.F., Motta, E.V.S., Bellozi, P.M., Aragão, D.M.O., Mello, J., Fabri, R.L.F., Moreira, J.R.M., de Assis, I.V.L., Bouzada, M.L.M., 2012. Antimicrobial and antioxidant activities of some plant extracts. Phytochemicals as nutraceuticals - Global approaches to their role in nutrition and health. InTech.
- Sedano-Partida, M.D., 2018. Chemical and biological potential of *Hyptis* Jacq. (Lamiaceae). Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- Sedano-Partida, M.D., Sala-Carvalho, W.R., Santos, K.P., Furlan, C.M., 2018. *Hyptis* Jacq.: a

general chemical profile review. *Fitoterapia* (submetido).

- Sedano Partida, M., Lombello, R., Furlan, C., 2014. Anti-HIV activity of extracts from *Hyptis radicans* (Lamiaceae). *Planta Med.* 80, 1. doi:10.1055/s-0034-1395101
- Serafini, M., Vergne, D., Menezes, P., Santos, J., Rabelo, T., Saravanan, S., Alves, P., Costa, E., Jesus, H., Salvador, M., Gelain, D., Moreira, J., Rocha, R., Araújo, A., Quintans-Júnior, L., 2017. Characterization and Evaluation of the Antioxidant Activity of Calamusenone, a Major Component of *Hyptis pectinata* (L.) Poit Essential Oil. *Lett. Drug Des. Discov.* 14, 1–1. doi:10.2174/1570180814666170309130728
- Sevgi, K., Tepe, B., Sarikurkcu, C., 2015. Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids. *Food Chem. Toxicol.* 77, 12–21. doi:10.1016/j.fct.2014.12.006
- Shahidi, F., Janitha, P.K., Wanasundara, P.D., 1992. Phenolic antioxidants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 32, 67–103. doi:10.1080/10408399209527581
- Shahidi, F., Zhong, Y., 2015. Measurement of antioxidant activity. *J. Funct. Foods* 18, 757–781. doi:10.1016/j.jff.2015.01.047
- Shi, R., Huang, Q., Zhu, X., Ong, Y.-B., Zhao, B., Lu, J., Ong, C.-N., Shen, H.-M., 2007. Luteolin sensitizes the anticancer effect of cisplatin via c-Jun NH2-terminal kinase-mediated p53 phosphorylation and stabilization. *Mol. Cancer Ther.* 6, 1338–1347. doi:10.1158/1535-7163.MCT-06-0638
- Shinozaki, K., Uemura, M., Bailey-Serres, J., Bray, E.A., Weretilnyk, E., 2015. Responses to abiotic stress, in: Buchanan, B.B., Gruissem, W., Jones, R.L. (Eds.), *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*. John Wiley & Sons, Berkeley and Zurich, p. 1264.
- Silva-Luz, C.L. da, Gomes, C.G., Pirani, J.R., Harley, R.M., 2012. Flora da Serra do Cipó, Minas Gerais: Lamiaceae. *Bol. Botânica* 30, 109. doi:10.11606/issn.2316-9052.v30i2p109-155
- Silva, A.B.L., Dias, K.S., Marques, M.S., Menezes, I. a. C., Santos, T.C., Mello, I.C.M., Lisboa, A.C.C.D., Cavalcanti, S.C.H., Marçal, R.M., Antonioli, A.R., 2006. Avaliação do efeito antinociceptivo e da toxicidade aguda do extrato aquoso da *Hyptis fruticosa* Salmz. ex Benth. *Rev. Bras. Farmacogn.* 16, 475–479. doi:10.1590/S0102-695X2006000400006
- Silva, J.R.D.A., Amaral, A.C.F., Silveira, C.V. Da, Rezende, C.M., Pinto, A.C., 2007. Quantitative determination by HPLC of iridoids in the bark and latex of *Himatanthus sucuuba*. *Acta Amaz.* 37, 119–122. doi:10.1590/S0044-59672007000100014
- Silva, M.M., Santos, M.R., Carçoço, G., Rocha, R., Justino, G., Mira, L., 2002. Structure-antioxidant

- activity relationships of flavonoids: A re-examination. *Free Radic. Res.* 36, 1219–1227. doi:10.1080/198-1071576021000016472
- Singh, I.P., Bodiwala, H.S., 2010. Recent advances in anti-HIV natural products. *Nat. Prod. Rep.* 27, 1781–800. doi:10.1039/c0np00025f
- Skirycz, A., Inzé, D., 2010. More from less: plant growth under limited water. *Curr. Opin. Biotechnol.* 21, 197–203. doi:10.1016/j.copbio.2010.03.002
- Southwell, I. a, Bourke, C. a, 2001. Seasonal variation in hypericin content of *Hypericum perforatum* L. (St. John's Wort). *Phytochemistry* 56, 437–441. doi:10.1016/S0031-9422(00)00411-8
- Souza, L.K., Oliveira, C.M. de, Ferri, P.H., Oliveira Júnior, J.G. de, Souza Júnior, A.H. de, Fernandes, O. de F.L., Silva, M. do R.R., 2003. Antimicrobial activity of *Hyptis ovalifolia* towards dermatophytes. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 98, 963–965. doi:10.1590/S0074-02762003000700018
- Sulaiman, C.T., Deepak, M., Balachandran, I., 2018. Spectrophotometric and tandem mass spectroscopic analysis of Indian borage (*Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng.) for its polyphenolics characterization. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* doi:10.1016/j.bjbas.2018.04.004
- Taiz, L.; Zeiger, E. *Fisiologia vegetal*. 5ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 954 p.
- Taiz, L., Zeiger, E., 1998. *Plant Physiology*, 2nd ed. Sinauer Associates Publishers, Sunderland, Massachusetts.
- Tattini, M., Galardi, C., Pinelli, P., Massai, R., Remorini, D., Agati, G., 2004. Differential accumulation of flavonoids and hydroxycinnamates in leaves of *Ligustrum vulgare* under excess light and drought stress. *New Phytologist*, 163(3), 547-561.
- Teixeira, J., Gaspar, A., Garrido, E.M., Garrido, J., Borges, F., 2013. Hydroxycinnamic Acid Antioxidants: An Electrochemical Overview. *Biomed Res. Int.* 2013, 1–11. doi:10.1155/2013/251754
- Tomás-Barberán, F.A., Grayer-Barkmeijer, R.J., Gil, M.I., Harborne, J.B., 1988. Distribution of 6-hydroxy-, 6-methoxy- and 8-hydroxyflavone glycosides in the Labiatae, the Scrophulariaceae and related families. *Phytochemistry* 27, 2631–2645. doi:10.1016/0031-9422(88)87034-1
- Tomei, R.R., Salvador, M.J., 2007. Metodologias Analíticas Atuais Para Avaliação Da Atividade Antioxidante De Produtos Naturais. XI Encontro Lat. Am. Iniciação Científica e VII Encontro

Lat. Am. Pós-Graduação – Univ. do Val. do Paraíba 11, 1963–1967.

- Tsai, S.-F., Lee, S.-S., 2014. Neolignans as xanthine oxidase inhibitors from *Hyptis rhomboidea*. *Phytochemistry* 101, 121–127. doi:10.1016/j.phytochem.2014.01.016
- Tu, Y., 2011. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat. Med.* 17, 1217–1220. doi:10.1038/nm.2471
- Upson, T.M., J. Grayer, R., Greenham, J.R., A. Williams, C., Al-Ghamdi, F., Chen, F.-H., 2000. Leaf flavonoids as systematic characters in the genera *Lavandula* and *Sabaudia*. *Biochem. Syst. Ecol.* 28, 991–1007. doi:10.1016/S0305-1978(00)00013-2
- Valant-Vetschera, K., 1985. C- glycosylflavones in roots and aerial parts of some *Achillea* species. *Biochem. Syst. Ecol.* 13, 119–121. doi:10.1016/0305-1978(85)90069-9
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39, 44–84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
- Valli, M., dos Santos, R.N., Figueira, L.D., Nakajima, C.H., Castro-Gamboa, I., Andricopulo, A.D., Bolzani, V.S., 2013. Development of a Natural Products Database from the Biodiversity of Brazil. *J. Nat. Prod.* 76, 439–444. doi:10.1021/np3006875
- Vasconcelos, S.M.L., Goulart, M.O.F., Moura, J.B.D.F., Manfredini, V., Benfato, M.D.S., Kubota, L.T., 2007. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim. Nova* 30, 1323–1338. doi:10.1590/S0100-40422007000500046
- Vaya, J., Aviram, M., 2001. Nutritional Antioxidants Mechanisms of Action, Analyses of Activities and Medical Applications. *Curr. Med. Chem. Endocr. Metab. Agents* 1, 99–117. doi:10.2174/1568013013359168
- Verma, N., Shukla, S., 2015. Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants* 2, 105–113. doi:10.1016/j.jarmap.2015.09.002
- Vicentino, A.R.R., Menezes, F. de S., 2007. Atividade antioxidante de tinturas vegetais, vendidas em farmácias com manipulação e indicadas para diversos tipos de doenças pela metodologia do DPPH. *Rev. Bras. Farmacogn.* 17, 384–387. doi:10.1590/S0102-695X2007000300014
- Vieira, S., 2008. Introdução à Bioestatística, 4^a. ed. Elsevier, Rio de Janeiro.

- Vitti, A. M. S., Brito, J. O. 2003. Óleo essencial de eucalipto. Documentos florestais, 17, 1-26.
- Vlietinck, a J., De Bruyne, T., Apers, S., Pieters, L. a, 1998. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta Med.* 64, 97–109. doi:10.1055/s-2006-957384
- Vukovic, N., Sukdolak, S., Solujic, S., Mihailovic, V., Mladenovic, M., Stojanovic, J., Stankovic, M.S., 2011. Chemical composition and antimicrobial activity of *Teucrium arduini* essential oil and cirsimarín from Montenegro. *J. Med. Plants Res.* 5, 1244–1250.
- Walter, H. 1986. Vegetação e zonas climáticas: tratado de ecologia global. In *Vegetação e zonas climáticas: tratado de ecologia global*. EPU.
- Wang, G.-F., Shi, L.-P., Ren, Y.-D., Liu, Q.-F., Liu, H.-F., Zhang, R.-J., Li, Z., Zhu, F.-H., He, P.-L., Tang, W., Tao, P.-Z., Li, C., Zhao, W.-M., Zuo, J.-P., 2009. Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid *in vivo* and *in vitro*. *Antiviral Res.* 83, 186–190. doi:10.1016/j.antiviral.2009.05.002
- Wang, J.-H., Tam, S.-C., Huang, H., Ouyang, D.-Y., Wang, Y.-Y., Zheng, Y.-T., 2004. Site-directed PEGylation of trichosanthin retained its anti-HIV activity with reduced potency *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 317, 965–71. doi:10.1016/j.bbrc.2004.03.139
- Wang, Y.-C., Huang, T.-L., 2005. Screening of anti-*Helicobacter pylori* herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 43, 295–300. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.008
- Wang, Y.-Z., Fu, S.-G., Wang, S.-Y., Yang, D.-J., Wu, Y.-H.S., Chen, Y.-C., 2018. Effects of a natural antioxidant, polyphenol-rich rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract, on lipid stability of plant-derived omega-3 fatty-acid rich oil. *LWT* 89, 210–216. doi:10.1016/j.lwt.2017.10.055
- Waterman, P.G., Mole, S., 1994. *Analysis of Phenolic Plant Metabolites.*, 1st ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Wink, M., 2003. Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. *Phytochemistry* 64, 3–19. doi:10.1016/S0031-9422(03)00300-5
- World Health Organization, 2003. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneva.
- Wu, J.H., Wang, X.H., Yi, Y.H., Lee, K.H., 2003. Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 13, 1813–1815.

doi:10.1016/S0960-894X(03)00197-5

- Yamasaki, K., Nakano, M., Kawahata, T., Mori, H., Otake, T., Ueda, N., Oishi, I., Inami, R., Yamane, M., Nakamura, M., Murata, H., Nakanishi, T., 1998. Anti-HIV-1 Activity of Herbs in Labiatae. *Biol. Pharm. Bull.* 21, 829–833. doi:10.1248/bpb.21.829
- Yang, L., Wen, K.-S., Ruan, X., Zhao, Y.-X., Wei, F., Wang, Q., 2018. Response of Plant Secondary Metabolites to Environmental Factors. *Molecules* 23, 762. doi:10.3390/molecules23040762
- Yang, S., Cragg, G., 2001. Natural product-based anti-HIV drug discovery and development facilitated by the NCI developmental therapeutics program. *J. Nat. Prod.* 64, 265–277.
- Yanishlieva, N. V., Marinova, E., Pokorný, J., 2006. Natural antioxidants from herbs and spices. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 108, 776–793. doi:10.1002/ejlt.200600127
- Yeh, C.T., Yen, G.C., 2006. Modulation of hepatic phase II phenol sulfotransferase and antioxidant status by phenolic acids in rats. *J. Nutr. Biochem.* 17, 561–569. doi:10.1016/j.jnutbio.2005.10.008
- Yesilada, E., Gürbüz, İ., Toker, G., 2014. Anti-ulcerogenic activity and isolation of the active principles from *Sambucus ebulus* L. leaves. *J. Ethnopharmacol.* 153, 478–483. doi:10.1016/j.jep.2014.03.004
- Youssef, D., Frahm, A., 1995. Constituents of the Egyptian *Centaurea scoparia*; III. Phenolic Constituents of the Aerial Parts. *Planta Med.* 61, 570–573. doi:10.1055/s-2006-959378
- Yun, H.S., Chang, I.M., 1978. Separation and identification of cirsimarin from *Cirsium pendulum* Fisch. *Saengyak Hakhoe Chi* 9, 145–147.
- Zekri, N., Amalich, S., Boughdad, A., Alaoui, M., Belghiti, E., Zair, T., 2013. Phytochemical study and insecticidal activity of *Mentha pulegium* L. oils from Morocco against *Sitophilus Oryzae*. *Mediterr. J. Chem.* 2, 607–619. doi:http://dx.doi.org/10.13171/mjc.2.4.2013.08.11.23
- Zhang, X., Xu, Q., Xiao, H., Liang, X., 2003. Iridoid glucosides from *Strychnos nux-vomica*. *Phytochemistry* 64, 1341–1344. doi:10.1016/S0031-9422(03)00501-6
- Zheng, W., Wang, S.Y., 2001. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *J. Agric. Food Chem.* 49, 5165–70.
- Zhou, L., Liu, P., Chen, B., Wang, Y., Wang, X., Internati, M.C., Wachtel, M.S., Frezza, E.E., 2008. Silibinin restores paclitaxel sensitivity to paclitaxel-resistant human ovarian carcinoma

cells. *Anticancer Res.* 28, 1119–1127.

Zuanazzi, J.A.S., Montanha, J.A., Zucolotto, S.M., 2017. Flavonoides, in: Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., de Mello, J.C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R. (Eds.), *Farmacognosia: Do Produto Natural Ao Medicamento*. Artmed, Porto Alegre, p. 486.