

Avaliação da interferência *in vitro* do extrato aquoso de *Lippia sidoides* Cham. na determinação da glicemia plasmática

Evaluation of in vitro interference of the aqueous extract of Lippia sidoides Cham. on plasma glycemia determination

Recebido em: 20/01/2018

Aceito em: 25/06/2018

Hevyla Gonçalves dos SANTOS¹; Leonardo David Cabral BEZERRA²;
Rogério de Aquino SARAIVA³; Gustavo de Oliveira ALENCAR¹; Helenicy
Nogueira Holanda VERASI,^{4,5}

¹Faculdade de Juazeiro do Norte – FJN. Rua São Francisco, 1224, Bairro São Miguel, Juazeiro do Norte, CEP: 63010-475. Ceará, Brasil. ²Laboratório LAMIC. Rua Padre Cícero, 759, Centro, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil. ³Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE. Avenida Gregório Ferraz Nogueira, s/n. CEP 56909-535. Serra Talhada, Pernambuco, Brasil. ⁴Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO. Avenida Maria Leticia Leite Pereira, s/n, Bairro Lagoa Seca, Juazeiro do Norte, CEP: 63040-405. Ceará, Brasil. ⁵Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte - FMJ. Avenida Tenente Raimundo Rocha, 555, Cidade Universitária, Juazeiro do Norte, CEP: 63040-360. Ceará. Brasil.
E-mail: helenicy@yahoo.com.br

ABSTRACT

The use of medicinal plants is a very ancient practice in different cultures worldwide. However, the consumption of medicinal plants can interfere as in metabolic processes (*in vivo*), as in analytical methods (*in vitro*), producing false positive results, by suggesting or masking pathological processes. *Lippia sidoides*, popularly known as rosemary pepper, is a plant with antiseptic, antimicrobial, anti-inflammatory and larvicidal properties, occurring in the Brazilian Northeast and the semi-arid region of Northern Minas Gerais. Therefore, this study aimed to investigate whether aqueous extracts of *L. sidoides* by infusion (EALSI) and decoction (EALSD) were able to interfere with the enzymatic assay for quantification of blood glucose. Aliquots of the extracts (0.1, 1 and 10 mg/dL) were added to the biological samples (pool of fluoridated plasma), and glucose levels were quantified by enzymatic colorimetric assay (Trinder Reaction) after 1 hour. Phytochemical prospecting was able to identify the presence of alkaloids, flavonoids, flavonols, flavanones, xanthenes, tannins, steroids and triterpenoids in both extracts. Regarding the possible interference that these extracts could cause in the determination of glycemia, only in the concentration of 10 mg/dL of extracts a significant increase in glucose level to 321.5 ± 10.0 mg/dL (EALSI) and 304.3 ± 9.3 mg/dL (EALSD) were observed when compared to control (85.4 ± 3.6 mg/dL, one-way ANOVA and Tukey's test, $p < 0.05$). Finally, further studies are needed to elucidate which substances are responsible for this interference and the mechanism of action against biochemical tests performed routinely in a clinical laboratory.

Keywords: aqueous extract; glycemia; in vitro interference; *Lippia sidoides*.

RESUMO:

O uso de plantas para fins medicinais é uma prática muito antiga nas diferentes culturas ao redor do mundo. Contudo, o consumo de plantas medicinais pode interferir em processos metabólicos (*in vivo*) ou em métodos analíticos (*in vitro*),

produzindo resultados laboratoriais que podem sugerir ou mascarar processos patológicos. *Lippia sidoides*, conhecida popularmente como alecrim-pimenta, é uma planta com propriedades antisséptica, antimicrobiana, anti-inflamatória e larvicida e é encontrada no Nordeste brasileiro e na região semiárida do norte de Minas Gerais. Assim, esta pesquisa teve como objetivo investigar se os extratos aquosos das folhas de *L. sidoides* por infusão (EALSI) e decocção (EALSD) são capazes de interferir no ensaio enzimático para quantificação de glicose sanguínea. Aliquotas dos extratos (0,1; 1 e 10 mg/dL) foram adicionadas às amostras biológicas (*pool* de plasma fluoretado) e após 1 hora, a glicose foi quantificada por meio de ensaio colorimétrico enzimático (Reação de Trinder). A prospecção fitoquímica foi capaz de identificar a presença de alcaloides, flavonoides, flavonóis, flavanonas, xantonas, taninos, esteroides e triterpenoides em ambos os extratos. Quanto à possível interferência que esses extratos poderiam causar na determinação da glicemia, apenas na concentração de 10 mg/dL houve um aumento significativo no nível de glicose para $321,5 \pm 10,0$ mg/dL (EALSI) e $304,3 \pm 9,3$ mg/dL (EALSD) quando comparados ao controle ($85,4 \pm 3,6$ mg/dL, ANOVA de uma via e teste de Tukey, $p < 0,05$). Por fim, são necessários mais estudos a fim de elucidar qual ou quais substâncias são responsáveis por essa interferência e o mecanismo de ação frente a testes bioquímicos realizados rotineiramente em um laboratório clínico.

Palavras-chave: extrato aquoso; glicemia; interferência *in vitro*; *Lippia sidoides*.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais como tratamento complementar é uma prática muito antiga, não só no Brasil como no mundo, sendo atualmente importante na cura e prevenção de doenças. Os primeiros achados foram encontrados em registros na Mesopotâmia em 2600 a.C., mas a maioria da população do planeta, continua utilizando as plantas nos cuidados diários com a saúde (1,2).

O interesse por produtos naturais, como plantas para infusões, óleos essenciais, extratos, medicamentos, suplementos e cosméticos, continua aumentando e tornando crescente a produção de plantas medicinais. Algumas dessas plantas possuem grande potencial, e quando sua eficiência é comprovada, podem ser utilizadas pelas indústrias na produção de novos medicamentos (3).

Mesmo sendo usada para fins terapêuticos, toda planta é considerada um xenobiótico, isto é, um corpo estranho para o organismo, podendo interferir em processos metabólicos (*in vivo*) ou em métodos analíticos (*in vitro*), produzindo resultados laboratoriais que podem sugerir ou mascarar processos patológicos.

A interferência analítica, segundo Silva (2012), é qualquer interferência de uma substância que não é o analito a ser definido, podendo ocorrer por dois mecanismos: *in vitro* (analíticos), quando o composto ativo ou seus metabólitos podem influenciar na análise de um elemento em algum momento do processo analítico; ou *in vivo* (biológicos), quando há modificação de um componente biológico, devido à ação de um composto ativo ou seus metabólitos, por meio de um mecanismo fisiológico, toxicológico ou farmacológico (4).

É comum os laboratórios de análises clínicas perguntarem aos pacientes quanto ao uso de medicamentos antes da coleta de material biológico para análise, pois podem alterar os resultados dos exames. Por outro lado, sobre o uso de suplementos alimentares e plantas medicinais não há indagação, podendo dificultar a compreensão de resultados sem conformidade produzidos por interferência destes produtos em testes laboratoriais (5).

Lippia sidoides Cham., conhecida popularmente como alecrim-pimenta, pertence à família Verbenaceae, e é uma espécie medicinal e aromática, encontrada no Nordeste brasileiro e em regiões semi-áridas do norte de Minas Gerais (6). É um arbusto densamente ramificado, de aproximadamente três metros de altura, com ramos providos de folhas aromáticas e picantes (7). As folhas e as flores constituem a parte medicinal da planta, sendo o óleo essencial composto principalmente por timol e carvacrol, apresentando propriedades antioxidante, antisséptica, antimicrobiana, anti-inflamatória e larvicida (8).

Devido aos fatores citados acima, é necessário um estudo que esclareça se a utilização de *Lippia sidoides* na forma de extrato aquoso poderá ocasionar ou não alterações na determinação da glicemia plasmática, considerando que é uma planta largamente utilizada na região Nordeste tanto como condimento, quanto como remédio para algum problema patológico. Diante disso, o objetivo desse trabalho foi verificar se os extratos aquosos de *L. sidoides* podem interferir no ensaio enzimático para quantificação *in vitro* de glicose sanguínea.

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo experimental, realizado nos Laboratórios de Bioquímica da Faculdade de Juazeiro do Norte – FJN, localizado na cidade de Juazeiro do Norte, CE, e no Laboratório de Pesquisas em Produtos Naturais – LPPN da Universidade Regional do Cariri – URCA, localizado na cidade de Crato – CE.

As folhas de *L. sidoides* foram coletadas no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Regional do Cariri (URCA) no mês de setembro de 2015. Uma amostra representativa da espécie foi identificada e depositada no Herbário Dárdano de Andrade Lima da mesma Universidade, sob-registro nº 3038.

Para obtenção do extrato aquoso de *Lippia sidoides* por infusão (EALSI), 50 g de folhas foram imersas em 500 mL de água à temperatura de aproximadamente 80°C, permanecendo em repouso até atingir a temperatura de 25°C, e então foi realizada a filtração (9). O extrato aquoso de *Lippia sidoides* por decocção (EALSD) foi obtido a partir do aquecimento simultâneo das 50 g de folhas com 500 mL do solvente (água), mantendo a fervura durante 10 min, e após foi aguardado o resfriamento (10).

Por fim, os extratos foram liofilizados e submetidos a uma série de testes utilizando reagentes específicos seguindo o método descrito por Matos (2009) (11), com o intuito de elucidar as classes de metabólitos secundários como: alcaloides, antocianinas, antocianidinas, esteroides, fenóis, flavonoides, saponinas, taninos e triterpenoides. Esse método baseia-se na observação visual de variação e/ou intensificação colorimétrica ou presença de precipitado após a adição dos reagentes nas soluções.

Para definir as classes de metabólitos secundários presente, foi executada a avaliação conforme relatado a seguir: 0,3 g do extrato aquoso de *Lippia sidoides* Cham. por infusão e decocção liofilizado foi solubilizado em 9 mL de água destilada e, após, a solução foi distribuída em seis tubos de ensaio, procedendo a partir de então, com os testes para determinação dos metabólitos.

As amostras biológicas (plasma fluoretado) foram fornecidas pelo Laboratório de Análises Clínicas LA-MIC, da cidade de Juazeiro do Norte, CE. Para a execução dos testes, foi utilizado plasma de pacientes com valores de referência normais para o analito (glicose), a fim de preparar um *pool* de plasma (500 µL de cada plasma), totalizando dois mL cada *pool*. Os critérios de rejeição para as amostras biológicas foram presença de hemólise e/ou lipemia. Inicialmente, a glicemia plasmática

foi analisada no *pool* antes da adição dos extratos. Após essa determinação, foram adicionadas ao *pool* concentrações crescentes de EALSI e EALSD diretamente nas amostras, obtendo uma concentração final de 0,1, 1 e 10 mg/dL (12). As determinações da glicemia foram feitas na primeira hora após a adição dos extratos, em triplicata, pelo método enzimático colorimétrico (reação de Trinder) seguindo as instruções do fabricante (Labtest®).

Os dados obtidos foram expressos em média ± desvio padrão (DP) e submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via, seguindo-se do teste de Tukey, utilizando o programa *GraphPadPrism* 3.0. As diferenças foram consideradas significativas quando os valores de $p < 0,05$.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Juazeiro do Norte com número do parecer: 1.287.937.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os extratos foram liofilizados, com rendimento de 8,8 % para EALSI e de 10,4 % para EALSD, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Massa do material vegetal (folhas) e rendimento do extrato aquoso de *Lippia sidoides* por infusão (EALSI) e por decocção (EALSD).

	Material vegetal	Rendimento
EALSI	4,4 g	8,8%
EALSD	5,2 g	10,4%

Diversos fatores podem causar interferências quantitativas e qualitativas nas extrações de plantas medicinais, exibindo papel importante na qualidade do produto final. A composição e o rendimento dos extratos podem sofrer influência das condições climáticas, idade da planta, horário e período da coleta, cuidados durante o preparo da matéria prima, além de outros fatores (13).

Segundo Garmus e cols (2014), a extração aquosa das folhas de *L. sidoides* pode exibir rendimentos de 15,5%, podendo chegar até 36,4%, dependendo da forma de extração(14). O extrato etanólico produzido a partir das folhas secas de *Lippia sidoides* apresenta rendimento de 11,3% (15). Enquanto o óleo essencial, extraído por arraste com vapor de água, pode alcançar rendimento de 1,5 a 5,2% (16).

Foi possível identificar, nos extratos, algumas classes de compostos secundários, tais como, alcaloides,

esteroides, flavonas, flavonóis, taninos, triterpenoides e xantonas, que estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Prospecção fitoquímica do extrato aquoso de folhas de *Lippia sidoides* por Infusão (EALSI) e por Decocção (EALSD).

Classes farmacognósticas	EALSI	EALSD
Alcaloides	+	+
Antocianinas e Antocianidinas	-	-
Chaconas e Auronas	-	-
Esteroides	-	+
Fenóis	-	-
Flavonas, Flavonóis e Xantonas.	+	+
Saponinas	-	-
Taninos flobabênicos	+	+
Taninos pirogálicos	-	-
Triterpenoides	+	-

+ presença; - ausência

Estudos realizados mostraram que no extrato etanólico das folhas de *L. sidoides* é possível identificar derivados fenólicos, taninos, flavonóis, flavononóis, auronas, chalconas, flavanonas, quinonas e esteroides. No extrato hidroalcoólico foi constatada a presença de catequinas, flavonoides, flavonóis, esteroides, flavanonas, flavononóis, saponinas, xantonas e taninos. E os constituintes presentes no extrato metanólico foram alcaloides, triterpenos, taninos, flavonoides e compostos fenólicos totais (17).

Veras (2011) relatou em seus estudos que no óleo essencial de *Lippia sidoides* são encontrados muitos constituintes, sendo o timol, o carvacrol etiléter e o *p*-cimeno os marjoritários (18).

Os metabólitos secundários possuem baixo peso molecular, possuindo atividades biológicas essenciais, divergindo dos metabólitos primários, encontrando-se em pequenas concentrações em determinadas plantas. Estão envolvidos diretamente nos mecanismos que contribuem para uma melhor adaptação da planta ao seu meio (19).

Granato e cols., (2013), explicaram que os compostos secundários produzidos pelas plantas possuem funções importantes, como defesa contra microrganismos e parasitas, radiação solar e proteção contra herbívoros (20). Representam também uma fonte de substâncias farmacologicamente ativas utilizadas como medicamento, nutracêuticos e cosméticos (20).

Extratos distintos produzidos a partir das folhas, talos, raízes e cascas de *Lippia sidoides* irão exibir compostos flavonoides, quinonas, chalconas, ácidos e outros componentes (15).

Os extratos EALSI e EALSD foram adicionados ao *pool* plasmático nas concentrações definidas e foi observado que após uma hora, ocorreram alterações estatisticamente significativas em relação ao controle e entre as concentrações para os testes de glicose, conforme a Tabela 3.

Ao verificar o efeito da adição dos extratos para determinação de glicose no *pool* de plasma, foi visto que as concentrações de 0,1 mg/dL e 1 mg/dL não apresentaram diferença significativa quando comparadas entre si e entre o controle. Por outro lado, na concentração de 10 mg/dL houve um aumento considerável no nível de glicose, para 321,5±10,0 mg/dL (EALSI) e 304,3±9,3 mg/dL (EALSD) quando comparados ao controle (85,4±3,6 mg/dL).

É preciso considerar que o efeito produzido pelo uso de plantas deve-se às substâncias químicas que estas contêm, contudo para a confirmação de alterações em exames analíticos, é imprescindível a realização de análises laboratoriais (8).

As rotinas laboratoriais estão sujeitas a sofrer interferências distintas, especificamente para a dosagem glicêmica, e os interferentes mais comuns incluem exercícios físicos, estresse e substâncias antioxidantes que, quando presentes em amostras biológicas, podem interferir em testes que utilizem reações de oxirredução (21). Apesar da presença de substâncias antioxidantes nos extratos testados, a interferência no teste de glicemia foi positiva, mostrando que outro mecanismo pode ter se sobreposto a este, causando tal alteração.

Plantas com alto teor de iridoides glicosilados podem possivelmente interferir nessa reação, aumentando o valor da glicemia. Iridoides glicosilados são subprodutos do metabolismo de alguns vegetais, conferindo-lhes funções de defesa contra herbívoros, por serem amargos. Encontram-se bem distribuído entre Lamiaceae, Verbenaceae, Scrophulariaceae e Plantaginaceae, podendo também ser utilizados como marcador taxonômico de gênero e subgênero (22).

Espécies de *Lippia*, tais como *Lippia gracilis* Schauer e *Lippia alba* Mill apresentam iridoides glicosilados dentre os seus metabólitos secundários, o que pode sugerir a presença de tais compostos também nos extratos de *L. sidoides* sendo possivelmente causadores da interferência nos valores de glicemia plasmática (22,23).

Tabela 3. Glicemia Plasmática (mg/dL \pm desvio padrão) determinada após 1 hora da adição dos extratos nos pools de Plasma Fluoretado.

	Concentrações (mg/dL)		
	0,1	1	10
controle	96,8 \pm 1,0 ^a	89,5 \pm 4,7 ^a	85,4 \pm 3,6 ^a
EALSI	91,6 \pm 9,6 ^a	110,1 \pm 1,5 ^a	321,5 \pm 10,0 ^b
EALSD	100,0 \pm 5,5 ^a	108,5 \pm 1,8 ^a	304,3 \pm 9,3 ^b

Médias dos tratamentos (1 hora após a adição dos extratos) seguidas de mesma letra, na linha e coluna, não diferem significativamente entre si ($n = 3$, $p < 0,05$ - Teste de Tukey). Médias dos tratamentos seguidas de letras diferentes, na linha e na coluna, diferem significativamente quando comparados entre si e seus respectivos controles ($n = 3$, $p < 0,05$ - Teste de Tukey). Os resultados são expressos como média da concentração do analito \pm desvio padrão (mg/dL). EALSI (Extrato

aquoso de *Lippia sidoides* por infusão, EALSD (Extrato aquoso de *Lippia sidoides* por decocção).

CONCLUSÃO

Observou-se que houve um aumento considerável no nível da glicose, mais de 3 vezes o valor do controle, mostrando que a utilização da planta em estudo por meio infusão e decocção eleva a glicose sanguínea, sendo fundamental que os técnicos de laboratórios de análises clínicas façam as devidas perguntas na fase pré-analítica, a fim de obter resultados mais fidedignos e confiáveis e diminuindo o risco de resultado falso positivo, indicando um possível agravo de saúde. Os mecanismos dessas interferências ainda não foram completamente elucidados, fazendo-se necessária a realização de mais estudos que possam esclarecer e comprovar qual ou quais substâncias são responsáveis por tais alterações nos parâmetros bioquímicos.

REFERÊNCIAS

- Alcântara-Júnior JP; Ayala-Osuna JT; Queiroz SROD; Rios AP. Levantamento etnobotânico e etnofarmacológico de plantas medicinais do município de Itaberaba-BA para cultivo e preservação. *Sitientibus. Serie Ciencias Biol.* 2005;5(1):39-44.
- Gurib-Fakim A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mauritius. Mol Aspects Med.* 2006;27(1): 1-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.008>.
- Lopes OD. Desenvolvimento, determinação do coeficiente de cultura (Kc) e da eficiência do uso de água do alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.) na região de Montes Claros, MG. (Dissertação de Mestrado). Universidade Estadual de Montes Claros, Janaúba-MG. 2010. Disponível em: http://www.producaovegetal.com.br/arquivos_upload/editor/file/dissertacao_otavio_lopes.pdf.
- Silva AS. Avaliação da interferência analítica de fármacos na determinação de proteínas e cetonas no exame químico de urina – estudos *in vitro* e *in vivo*. (Tese de Doutorado), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/100495/3/10058.pdf>.
- Brietzig EG. Análise comparativa de cápsulas à base de berinjela (*Solanum melongena* L.) e avaliação de sua atividade como interferente em testes laboratoriais *in vitro*. (Dissertação de Mestrado), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2003. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/84858/196657.pdf>.
- Alvarenga ICA, Lopes OD, Pacheco FV, Oliveira FG, Martins ER. Fator de resposta do alecrim-pimenta a diferentes lâminas de irrigação. *Pesq. Agropec. Trop.* 2012; 42(4): 462-468. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-40632012000400006>.
- Carvalho Júnior WGO, Melo MTP, Martins ER. Fenologia do alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.) em área de Cerrado, no norte de Minas Gerais, Brasil. *Rev. Bras. Pl. Med.* 2011; 13(2): 223-229. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722011000200015>.
- Almeida MCS, Alves LA, Souza LGS, Machado LL, Matos MC, Oliveira MCF, Lemos TLG, Braz-Filho R. Flavonoides e outras substâncias de *Lippia sidoides* e suas atividades antioxidantes. São Paulo. *Quim. Nova.* 2010;33(9): 1877-1881. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000900011>.
- Silveira HRO, Matos CC, Ferraz EO, Alvarenga ICA, Santos LDT, Martins ER. Extrato aquoso de alecrim-pimenta no manejo da tiririca. *Rev. Cienc. Agrar.* 2013; 56(3): 221-226. DOI: <http://dx.doi.org/10.4322/rca.2013.032>.
- Fonsêca SGC. Farmacotécnica de Fitoterápicos, 2005. Disponível em: http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/Farmacot_Fitoterapicos.PDF.
- Matos FJA. Introdução à fitoquímica experimental. 3. ed. Fortaleza: Edições UFC, 2009.
- Vasconcelos ALCF. Avaliação da atividade anti-helmíntica dos óleos essenciais de *Lippia sidoides* e *Croton zehntneri* sobre Nematoides gastrintestinais de ovinos.

- (Tese de Doutorado), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006. Disponível em: http://www.uece.br/pp-gcv/dmdocuments/ana_vasconcelos.pdf.
13. Leal LKAM, Oliveira VM, Araruna SM, Miranda MCC, Oliveira FMA. Análise do timol por CLAE na tintura de *Lippia sidoides* Cham. (alecrim-pimenta) produzida em diferentes estágios de desenvolvimento da planta. Rev. Bras. de Farmacogn. 2003; 13(supl.1): 09-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2003000300004>.
 14. Garmus TT, Paviani LC, Queiroga CL, Cabral FA. Extratos de alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.) obtidos por extração sequencial em leito fixo usando CO₂ supercrítico, etanol e água como solventes. Bras. Eng. Quim. 2014;1(2): 1-7. DOI: 10.5151/chemeng-co-beq2014-1470-19121-146732.
 15. Bezerra NS. Atividade inseticida do extrato etanólico, óleo essencial e seu componente majoritário (timol) de folhas de *Lippia sidoides* Cham (Verbenaceae) sobre *Pediculus humanus capitis* de Geer (Phthiraptera: Pediculidae). (Dissertação de Mestrado). Universidade Regional do Cariri, Ceará: Crato. 2013. Disponível em: https://azslide.com/download/natallyanea-silva-bezerra_59f4b5e1723dd4fedf994e7.html. Acesso em: 23 dez. 2017.
 16. Matos FJA, Oliveira F. *Lippia sidoides* Cham. – química e farmacognosia. Rev. Bras. Farm. 1998, 79(3-4): 84-87.
 17. BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Monografia da espécie *Lippia sidoides* (alecrim-pimenta). Brasília, Brasília (DF), 2014. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/25/Vers--o-cp-Lippia-sidoides.pdf>.
 18. Veras HNH. Caracterização química e avaliação da atividade antimicrobiana e antiinflamatória tópica do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae). (Dissertação de Mestrado), Universidade Regional do Cariri, Ceará: Crato. 2011. Disponível em: https://azslide.com/download/helenicy-nogueira-holanda-veras_59f578321723dd812c9e7893.html. Acesso em: 28 dez. 2017.
 19. Pereira RJ, Cardoso MG. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. J. Biotec. Biodives. 2012; 3(4): 146-152.
 20. Granato EM, Granato MM, Gerenutti M, Silva MG, Ferraz HO, Vila MMDC. Prospecção fitoquímica da espécie vegetal *Trixis antimenorrhoea* (Schrank) Kuntze. Rev. Bras. Farm. 2013; 94(2): 130-135.
 21. Barbosa AC, Andrade TC. Interferência do ácido ascórbico na dosagem glicêmica. Universitas: Ciências da Saúde. 2008;6(2): 121-130.
 22. Gomes SVF, Nogueira PCL, Moraes VRS. Aspectos químicos e biológicos do gênero *Lippia* enfatizando *Lippia gracilis* Schauer. São Paulo. Eclat. Quím. 2011;36(1): 64-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-46702011000100005>.
 23. Sena Filho JG. Iridoides glicosilados das raízes de *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown (verbenaceae): obtenção, caracterização e bioatividade. (Dissertação de Mestrado), Universidade Federal do Pernambuco, Pernambuco: Recife. 2007. Disponível em: http://www.btdt.ufpe.br/bitstream/handle/123456789/3559/arquivo6258_1.pdf.