

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E AMBIENTAIS
BIOTECNOLOGIA

Fernanda Corrêa Alves

**ATIVIDADE ANTIOXIDANTE, ANTIMUTAGÊNICA E
ANTIPROLIFERATIVA DE *ORIGANUM VULGARE L.* (FAMÍLIA
LAMIACEAE)**

Trabalho de Conclusão de Curso

Dourados MS

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E AMBIENTAIS
BIOTECNOLOGIA

Fernanda Corrêa Alves

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE, ANTIMUTAGÊNICA E
ANTIPROLIFERATIVA DE *ORIGANUM VULGARE L.* (FAMÍLIA
LAMIACEAE)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Faculdade de Ciências
Biológicas e Ambientais para a obtenção do
título de Bacharel em Biotecnologia, com
orientação da Profa. Dra. Kelly Mari Pires de
Oliveira.

Dourados MS

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

A474a Alves, Fernanda Correa
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE, ANTIMUTAGÊNICA E ANTIPROLIFERATIVA DE
ORGANUM VULGARE L. (FAMÍLIA LAMIACEAE) [recurso eletrônico] / Fernanda Correa
Alves. -- 2020.
Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Kelly Mari Pires de Oliveira.
TCC (Graduação em Biotecnologia)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2020.
Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:
<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. ORÉGANO. 2. CÂNCER. 3. PLANTAS MEDICINAIS. I. Oliveira, Kelly Mari Pires De. II.
Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

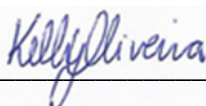
FERNANDA CORRÊA ALVES

**ATIVIDADE ANTIOXIDANTE, ANTIMUTAGÊNICA E
ANTIPROLIFERATIVA DE *ORIGANUM VULGARE L.* (FAMÍLIA
LAMIACEAE)**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais para obtenção de título de Bacharel em Biotecnologia.

Aprovado em 05/10/2020

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Kelly Mari Pires de Oliveira
Universidade Federal da Grande Dourados



Dra. Fabiana Gomes da Silva Dantas
Universidade Federal da Grande Dourados



Me. Fernanda de Oliveira Galvão Santos
Universidade Federal da Grande Dourados

Dourados, 05 de Outubro de 2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me mostrar a direção certa, independente da minha vontade.

Agradeço à minha família, que é o meu suporte, e sempre me apoiou em todas as decisões que tomei até aqui, em especial, aos meus avós, Abadia Fatima e Maurício, que sem o amor deles e a dedicação incondicional, não estaria aqui, e espero um dia retribuir tudo que fazem por mim, amo vocês de forma imensurável.

Agradeço a todos que me apoiaram nessa jornada, em especial aos meus amigos, de longa data, Victor, Vaniéle, Mariana e Beatriz, que independentemente de onde eu estiver, me apoiam e me ajudam sempre que preciso. Aos amigos que conheci na faculdade, em especial ao meu eterno grupo de 5, Jaine Megier, Lucas Leite, Rafael Yudi e Anderson Hajime, que se tornaram minha família, meu suporte nos momentos difíceis, agradeço pelas risadas, pelas tardes no 500 metros, pelos conselhos, estudos em grupos, e independente do caminho que a vida nos leve, estarei aqui para comemorar cada vitória. Sou grata, a todos colegas e amigos, que são importantes na minha vida e que contribuíram para este momento.

Em especial, agradeço ao Pedro, que é uma pessoa que foi meu suporte desde o primeiro dia de faculdade, que me apoia em todas minhas decisões, e que despertou o que há de melhor em mim, que é extremamente importante na minha vida, o amor da minha vida e que por mais que a vida possa nos afastar, sempre fará parte da minha história. Levo sempre com muito amor, todos os momentos juntos, a parceria, as adversidades que passamos juntos, que levou-nos ao crescimento que tivemos como par e como seres humanos.

Por fim, agradeço a prof. Dra. Kelly Mari Pires de Oliveira, que aceitou orientar a realização deste trabalho, que aceitou um desafio difícil, com dedicação, e me ensinou e auxiliou, mesmo que em curto prazo, à realizar um projeto incrível. Minha gratidão por não ter fechado uma porta e sim aberto todas.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1. Doação de elétron por antioxidante para o radical livre.....	16
Figura 2: Floração de <i>Origanum vulgare</i> L.....	23
Figura 3: Folhas de <i>Origanum vulgare</i> L.....	23
Figura 4: <i>Origanum vulgare</i> L seco e triturado, modo de consumo em condimentos.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição química de <i>Origanum vulgare</i> L.....	28
Tabela 2: Relação de artigos com atividades biológicas de <i>Origanum vulgare</i> L. entre os anos de 2010 à 2020.....	30
Tabela 3: <i>Screening</i> de estudos que avaliaram a atividade antioxidante de <i>Origanum vulgare</i> L.....	32
Tabela 4: <i>Screening</i> de estudos que avaliaram a atividade antimutagenica e antiproliferante de <i>Origanum vulgare</i> L.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

AAE	Ácido ascórbico equivalente
ABTS	2,2-azinobis (ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)
BHA	2-terc-Butil-4-hidroxianisol e 3-terc-butil-4-hidroxianisol
BHT	Hidroxitolueno butilado
DPPH	Radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
g	Gramas
IC ₅₀	Capacidade inibitória de 50%
mL	Mililitros
mg	Miligramas
PG	Propil 3,4,5- trihidroxibenzoato
QE	Quercitina
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
TBARS	As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TBHQ	2-terc-butilbenzeno-1,4-diol
TROLOX	Ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico
µg	Microgramas

RESUMO

As doenças crônicas são consideradas um problema de saúde pública, em todo o mundo, pesquisas relacionadas ao câncer são realizadas todos os dias, o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, a nível global, uma em cada seis mortes são relacionadas à doença. Neste contexto, tem se despertado a busca por novas alternativas terapêuticas, como as terapias que utilizam as plantas medicinais visto que as plantas produzem um amplo espectro de compostos químicos que apresentam atividades biológicas, e que podem ser usados para o tratamento de doenças, incluindo o câncer. *Origanum vulgare* L., popularmente conhecida como orégano, pertencente à família Lamiaceae, é de grande interesse farmacológico devido possuir diversos metabólitos secundários ativos. O objetivo deste estudo é relatar a atividade antioxidante, antimutagenica e antiproliferativa de *O. vulgare* L., do período de Janeiro de 2010 à Agosto de 2020 existentes na literatura. Foi realizado uma busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed e periódicos CAPES com o termo “*O. vulgare* L.”. A pesquisa bibliográfica resultou em 7.203 artigos, dos quais 32 atenderam os critérios de inclusão e exclusão e foram adicionados ao banco de dados dessa revisão. É possível notar que *O. vulgare* possui uma ampla diversidade de componentes químicos, evidenciando seu potencial fitoterápico. A eficácia de seu óleo essencial depende da toxicidade específica dos seus constituintes ativos principais, e o seu efeito sinérgico. O Timol e Carvacrol são terpenóides comumente encontrados em óleos essenciais da família Lamiaceae, possuem atividade antiproliferativa, quando combinados a outros compostos fitoquímicos e antioxidante. O óleo essencial de *O. vulgare* apresentou maior quantidade desses compostos, onde juntos, correspondem de 37,1%, cerca de 75% da planta. Foram encontrados 29 artigos que avaliaram a atividade antioxidante de *O. vulgare*, onde seus resultados variaram de 0,357 µg/mL à 2.605 mmol/g. Em relação as atividades antimutagenica e antiproliferativa, poucos estudos foram realizados nos últimos 10 anos, sendo que apenas um artigo relata atividade antimutagenica, e quatro artigos relatam atividade antiproliferativa. Portanto é necessário estudar mais profundamente esta espécie, uma vez que certos estudos ainda são escassos, principalmente pelo fato desta possuir atividades biológicas comprovadas, sendo um potencial fármaco e auxiliando na busca para o tratamento de inúmeras doenças existentes atualmente, como o câncer, com o mínimo de efeitos colaterais e custo acessível para todos.

Palavras-chave: orégano, plantas medicinais, câncer.

ABSTRACT

Chronic diseases are considered a public health problem, all around the world, cancer-related research is carried out every day, cancer is the second leading cause of death in the world, globally, one in six deaths are related to the disease. In this context, the search for new therapeutic alternatives has been aroused, such as therapies that use medicinal plants since the plants produce a wide spectrum of chemical compounds that have biological activities, and that can be used for the treatment of diseases, including cancer. *Origanum vulgare* L., popularly known as oregano, belonging to the Lamiaceae family, is of great pharmacological interest because it has several active secondary metabolites. The aim of this study is to report the antioxidant, antimutagenic and antiproliferative activity of *O. vulgare* L., from January 2010 to August 2020, existing in the literature. A search for scientific articles was carried out in the pubMED databases and CAPES journals with the term "*O. vulgare* L.". The bibliographic search resulted in 7,203 articles, of which 32 met the inclusion and exclusion criteria and were added to the database of this review. It is possible to notice that *O. vulgare* has a wide diversity of chemical components, showing its phytotherapeutic potential. The effectiveness of your essential oil depends on the specific toxicity of its main active constituents, and its synergistic effect. Thymol and Carvacrol are terpenoids commonly found in essential oils of the Lamiaceae family, have antiproliferative activity, when combined with other phytochemicals and anti-oxidant compounds. The essential oil of *O. vulgare* presented a greater quantity of these compounds, where together, they correspond to 37.1%, about 75% of the plant. 29 articles were found that evaluated the antioxidant activity of *O. vulgare*, where its results ranged from 0.357 $\mu\text{g} / \text{mL}$ to 2,605 mmol / g . Regarding antimutagenic and antiproliferative activities, few studies have been carried out in the last 10 years, with only one article reporting antimutagenic activity, and four articles reporting antiproliferative activity. Therefore, it is necessary to study this species more deeply, since certain studies are still scarce, mainly due to the fact that it has proven biological activities, being a potential drug and helping in the search for the treatment of countless existing diseases, such as cancer, with the minimum side effects and affordable cost for everyone.

Keywords: oregano, medicinal plants, cancer.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÃO	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
I. INTRODUÇÃO	12
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 Plantas medicinais	12
2.2 Envelhecimento e estresse oxidativo	15
2.2.1 Radicais livre	15
2.3 Antioxidantes	16
2.4 Mutagenicidade.....	18
2.4.1 Antimutagenicidade.....	19
2.5 Família Lamiaceae.....	21
2.6 <i>Origanum vulgare</i> L.	22
OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo geral	25
3.2 Objetivos específicos	25
III. METODOLOGIA.....	26
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
V. CONCLUSÃO.....	36
VI. REFERÊNCIAS.....	37

I. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas, como a hipertensão, o diabetes e o câncer, são consideradas um problema de saúde pública, devido a sua prevalência, incidência e custos envolvidos, trazendo uma sobrecarga física e emocional tanto para o doente quanto para seus familiares. Tais enfermidades acarretam uma série de mudanças que requerem enfrentamentos, impõem uma rotina exaustiva, monótona e com muitas limitações para o indivíduo e família (FIGUEIREDO, 2012).

Em todo o mundo, pesquisas relacionadas ao câncer são realizadas todos os dias, uma vez que o câncer é a segunda principal causa de morte, responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018 (OPAS et al., 2018). Esses estudos geralmente envolvem a investigação dos efeitos de substâncias biologicamente ativas nas células cancerosas, onde muitas dessas são oriundas de plantas (MUKHERJEE et al., 2001). Portanto, realça-se a grande importância e necessidade de examinar fontes confiáveis e inesgotáveis de substâncias naturais que apresentam potencial terapêutico. Além disso, é notável a importância da compreensão dos mecanismos de ação desses agentes anticâncer para que estes possam ser futuramente aplicados para esse fim (HALF & ARBER, 2009).

As plantas em geral produzem um amplo espectro de compostos químicos, que geralmente não apresentam contribuição direta para o seu crescimento e desenvolvimento, os chamados metabólitos secundários. Terpenos, compostos contendo nitrogênio e fenólicos são algumas das principais classes desses compostos, que apresentam diversas atividades biológicas nas plantas e que podem ser usados para o tratamento de uma ampla variedade de doenças, incluindo câncer (SHIRZAD et. Al, 2011, NUSSBAUMER et. Al, 2011)

Origanum vulgare L., conhecida popularmente como orégano, é uma planta pertencente à família Lamiaceae, utilizada para realçar o sabor de alimentos, além da sua utilidade na medicina popular e indústria farmacêutica. É de grande interesse farmacológico devido ao seus diversos metabólitos secundários bioativos (GRBOVIĆ et al., 2013).

Dessa forma, o objetivo deste estudo é relatar a atividade antioxidante, antimutagenica e antiproliferativa de *Origanum vulgare* L., do período de Janeiro de 2010 à Agosto de 2020 existentes na literatura.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Plantas medicinais

Uma das práticas mais antigas para fins medicinais é a utilização de plantas como meio terapêutico para tratar enfermidades. A princípio, essa prática iniciou em países pobres onde a utilização de plantas era uma alternativa viável e econômica (VEIGA JUNIOR, 2008). Ao longo do tempo essas informações foram sendo repassadas através de gerações, e foi difundindo para o mundo todo (FRANCO & BARROS, 2006).

No Brasil a flora medicinal é utilizada há anos, pois nos primórdios o país era substancialmente rural. Após o início da industrialização e urbanização, esses conhecimentos foram sendo substituídos e perdidos ao longo do tempo, devido à falta de registros escritos, extermínio de alguns povos como, os indígenas e quilombolas que viviam dessa cultura, além da necessidade de modernizar processos e serviços, e migração do campo para a cidade. (MACIEL et al., 2002, AMOROZO, 2002, COUTINHO et al., 2002, ALBUQUERQUE et al., 2004, LUZ, 2005, LORENZI & MATOS, 2008, ELISABETSKY, et al., 2010).

Com o passar dos anos, o uso de plantas medicinais foi sendo substituído por medicamentos sintéticos, dos quais muitos possuem alto valor de compra, falta de acessibilidade e contém efeitos colaterais. Em busca de alternativas, o uso de produtos à base de plantas medicinais ressurgiu, pois associa-se que os efeitos adversos sejam menores, tendo em vista que são naturais. Porém, relatos de efeitos adversos e reações que não são esperadas mostram a necessidade do conhecimento científico, sendo necessário avaliar suas características físico-químicas, estabilidade, testes antimutagenico, para padronizar e ter um controle de qualidade desses fitoterápicos (medicamentos à base de plantas) (GAMA & SILVA, 2006, BRASILEIRO et al., 2008, SAHOO et al., 2010). Portanto, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para ser considerado planta medicinal é necessário que apresente algum tipo de ação terapêutica (ANVISA, 2010), ressaltando a necessidade de tais estudos detalhados.

O uso de plantas medicinais a fim de promover a saúde humana tem aceitação favorável, contudo é necessário conhecer seus benefícios, riscos e sua finalidade. Com o passar dos anos surgiu interesses científicos e comerciais, tendo em vista menor dependência de medicamentos e autonomia na busca de cuidados (MACHADO et al., 2006, SANSEVERINO et al., 2001). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),

o uso de métodos tradicionais para o tratamento de doenças possui confiabilidade da população mundial, pois cerca de 80% confiam em plantas medicinais para fins terapêuticos, além de que 25% de todos os medicamentos prescritos são baseado em formulações derivadas de plantas (GURIB-FAKIM, 2006).

O uso e cultivo de plantas medicinais são de grande importância, pois além de resgatar valores culturais e naturais, estimulam o maior aproveitamento dos recursos terapêuticos de origem natural, contribuindo para a preservação da biodiversidade (SOUZA et al., 2015).

A etnobotânica é uma ciência que estuda a relação dos humanos com as plantas, através desse estudo busca-se resgatar conhecimentos tradicionais relacionados ao uso da flora. (GUARIM NETO et al., 2010). Os estudos etnoecológicos são importantes para resgatar os conhecimentos populares, as experiências de gerações, estabelecendo afinidades entre a população e as plantas (FRANCO & BARROS, 2006).

Correlacionada com a etnobotânica, a etnofarmacologia, que tem como objetivo avaliar a eficácia de técnicas usuais no emprego de plantas com potenciais terapêuticos, relacionando informações adquiridas dos usuários que a utilizam com estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos, buscando contribuir para a descoberta de novos fármacos (ALBUQUERQUE & HANAZAKI, 2006, ELISABETSKY, 2003).

Ferramentas importantes como etnobotânica e etnofarmacologia relacionam o passado e presente, como as evoluções genéticas, culturais, ecológicas das plantas, principalmente com potenciais medicinais Assim, a partir desses estudos pode-se descobrir novos compostos fitoquímicos com diversas ações farmacológicas, tais como antimicrobiana (CHALUB et al., 2018), anti-inflamatória (WOJDYŁO et al., 2007), antidiabética (MACHADO et al., 2018) e antioxidante (LEANDRO, 2015)

Em todas as plantas pode-se encontrar princípios ativos que são de extrema importância, e que são sintetizados por vias metabólicas secundárias, que dão origem a substâncias como alcaloides, flavonoides, saponinas, cumarinas, taninos, óleos essenciais, entre outros (CARVALHO, 2004).

Atualmente é possível encontrar fitoterápicos em farmácias e lojas de produtos naturais, onde a sua propagação se deve à propagandas que prometem benefícios de forma segura e natural, entretanto para que seja averiguado sua segurança são necessários testes

toxicológicos, entre outros (JUNIOR, et al., 2005, FIGUEREDO, et al., 2014, NASCIMENTO et al., 2018).

2.2 Envelhecimento e estresse oxidativo

O envelhecimento é um fenômeno inevitável que afeta todos os organismos multicelulares, diante disso, diferentes hipóteses são levantadas em relação à explicação dos mecanismos moleculares e celulares, relacionados ao envelhecimento. Em recentes estudos, o envelhecimento é relacionado à abundância de danos moleculares, onde gera o estresse oxidativo a partir de reações de radicais livres e de espécies reativas de oxigênio (ROS), que estão relacionadas à oxidação celular, além de erros em processos biológicos e reações metabólicas, que contribuem para este danos. Atualmente, existe grande interesse de encontrar maneiras de retardar o envelhecimento humano, além de evidenciar todas as causas exógenas e endógenas que retardam ou aceleram o envelhecimento (SADOWSKA-BARTOSZ et al., 2014, TEIXEIRA et al., 2014, LEITE et al., 2015).

O estresse oxidativo decorre do desequilíbrio entre os compostos oxidantes e antioxidantes, a geração excessiva de radicais livres e a velocidade de remoção destes. É uma condição descrita na medicina humana, onde há correlações com enfermidades crônicas ou degenerativas (GOTTLIEB et al. 2010, SILVA & JASIULIONIS, 2014).

O estresse oxidativo, auxilia na oxidação de biomoléculas e as consequências são perdas de funções biológicas, podendo ocorrer desequilíbrio homeostático, os danos podem ser irreparáveis contra os tecidos e células (HALLIWELL, 2004). O estresse oxidativo é associado a doenças neurodegenerativas, envelhecimento e câncer. Qualquer espécie que utilize oxigênio durante funções essenciais, como na quebra de aminoácidos para obtenção de energia, respiração celular, reações nitrogenadas, estão predispostos ao estresse oxidativo (FERREIRA & ABREU, 2007).

2.2.1. Radicais livres

Na oxidação, as moléculas que possuem elétrons desemparelhados em sua estrutura, sequestram elétrons de outras moléculas para se tornarem estáveis, sendo que os antioxidantes atuam como neutralizantes, ao doar elétrons a esses oxidantes (COTIGUIBA et al., 2015). Essas moléculas são denominadas radicais livres (espécies reativas radiculares), as quais são altamente reativas e instáveis (DAMASCENO et al., 2002, COMHAIR & ERZURUM, 2001) como superóxido (O_2^-), radical hidroxila (OH) e radical peroxila (RO_2) e há compostos não radiculares, como por exemplo,

H_2O_2 (peróxido de hidrogênio), HOCl (ácido hipocloroso) e ozônio (O_3), que não possuem elétrons livres e são menos instáveis que os radicais livres, mas também interagem com outras moléculas próximas (MAGDER, 2006, CAROCHO, 2013, LAMBERTUCCI, 2009).

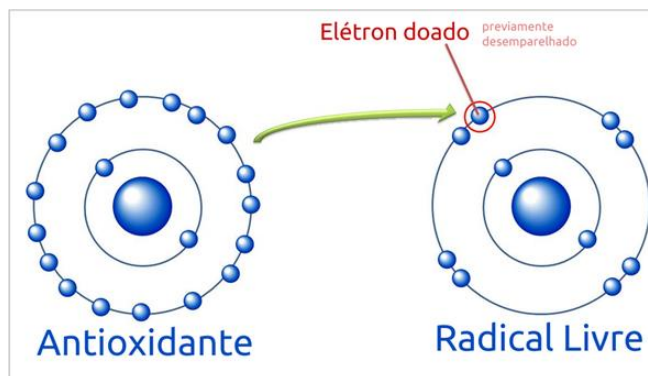


Figura 1. Doação de elétron por antioxidante para o radical livre.

Fonte: BÄCHTOLD, 2013

Os radicais livres são gerados de duas formas, através de fontes endógenas e exógenas. As fontes endógenas originam-se por meio de processos biológicos como o resultado da atividade de oxidases, cicloxigenases, desidrogenases, lipoxigenases e peroxidases, redução de tióis e flavinas metais de transição e cadeia transportadora de elétrons, e em organelas celulares, como as mitocôndrias, peroxissomos, núcleo, lisossomos, membranas e retículo endoplasmático (MACHLIN & BENDICH, 1987). As fontes exógenas são originadas por meio da poluição do ar, tabaco, solventes orgânicos, radiações, pesticidas, anestésicos e ozônio (RICE-EVANS & BURDON, 1993).

As espécies reativas podem ser provenientes do metabolismo do oxigênio, conhecido como espécies reativas de oxigênio (EROs), do nitrogênio, espécies reativas de nitrogênio (ERNs), ou de outras substâncias como enxofre (ERSs), cloro (ERCl) e carbono, (ERCs) (VASCONCELOS et al., 2007). Há evidências de doenças como hipertensão, doença de Alzheimer, artrite reumatoide, aterosclerose, esclerose lateral amiotrófica, diabetes, câncer, entre outros, relacionados a ROSs e ERNs (COTINGUIBA et al., 2015, KUMAR et al., 2015).

2.3 Antioxidante

Os antioxidantes são substâncias que possuem a capacidade de retardar ou inibir a oxidação de substratos (DROGE, 2002). No corpo os antioxidantes contribuem para manter o equilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio

(RNS). Quando níveis elevados de ROS são encontrados no organismo podem afetar as células, proteínas, lipídios, e conseqüentemente as funções fisiológicas do organismo e causar mutações no DNA (MICHEAL & SUBRAMANYAM, 2014, PISOSCHI & POP, 2015).

O sistema de defesa contra a oxidação pode ser compreendido por três etapas, sendo a primeira formada por substâncias que impedem a formação de espécies reativas, impedindo sua interação em alvos celulares. Entre os compostos que possuem esse mecanismo de ação pode-se citar as enzimas antioxidantes catalase, glutathione peroxidase, quelantes de metais e proteínas, peróxido dismutase, e substâncias não enzimáticas, como ascorbato, tocoferóis, carotenoides, urato, albumina, bilirrubina, bioflavonoides que suprimem oxigênio e sequestram radicais superóxido e hidroxila. O segundo sistema de defesa atua bloqueando a propagação da oxidação lipídica, retém radicais intermediários (peroxil ou alcoxil). Os antioxidantes que atuam realizando essa defesa são compostos fenólicos, aminas aromáticas, como os flavonoides, o α -tocoferol, e diferentes antioxidantes sintéticos. O sistema de defesa terciário, é constituído por sistemas reparadores do DNA, fosfolipases e proteases que removem lesões oxidativas do DNA, lipídeos e proteínas. (SHAHIDI et al., 1992).

De acordo com o modo de ação, os antioxidantes podem ser classificados como enzimáticos ou não enzimáticos, provenientes do organismo ou de fontes exógenas. Os antioxidantes exógenos, são provenientes da dieta, entre os mais conhecidos, pode-se citar as vitaminas A, C e, os flavonoides, compostos fenólicos, minerais como zinco, cobre e selênio, e outros compostos bioativos encontrados em plantas (BIANCHI & ANTUNES, 1999).

As propriedades antioxidantes de alguns bioativos, como compostos fenólicos, flavonoides, carotenoides, estrogênios são amplamente descritos em estudos sobre cultura celular, demonstrando proteção das células animais à ação de espécies reativas (LEMOS et al., 2012). As plantas, devido à necessidade de se proteger contra o estresse oxidativo causado por exposição solar e ao oxigênio, possuem abundante concentração de antioxidantes, a maioria das plantas superiores apresentam compostos fenólicos, que apresentam atividade antibacteriana, antialérgica, estrogênica, anti-inflamatória (ZANON, 2010), e desempenham papel importante na neutralização ou sequestro de radicais livres e quelantes de metais de transição (BRASILE et al., 2005).

Atualmente há inúmeros antioxidantes sintéticos, que são compostos fenólicos que possuem substitutos de alquila, e são amplamente utilizados na indústria alimentícia

devido sua capacidade antioxidante e sua atuação retardando as reações de oxidação. Os mais conhecidos e utilizados são o Butil hidroxianisol (BHA) (IUPAC: 2-terc-butil-4-metoxifenol), butil hidroxitolueno (BHT) (IUPAC: 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol), terc butil hidroquinona, (TBHQ) (IUPAC: 2-terc-butilbenzeno-1,4-diol) e propil galato (PG) (IUPAC: propil 3,4,5- trihidroxibenzoato), que realizam a doação de um próton a um radical livre, estabilizando assim as reações de oxidação (CRUZ, 2014). Tendo em vista os riscos potenciais de se utilizar antioxidantes sintéticos, pois em estudos recentes, relatou-se ser carcinogênico, induzindo modificações no DNA, iniciando a mutagênese (ECYCLE, 2020), a procura por compostos naturais cresce a cada dia e as pesquisas buscam compostos que atuam sozinhos ou em sinergismo com outras substâncias, sendo funcional, eficaz e reduzindo o uso de compostos sintéticos (RAMALHO & JORGE, 2006).

Antioxidantes naturais podem ser compostos fenólicos, lactona, fenólico, entre outros, possuem vasta classe de compostos químicos, que atuam de diferentes formas na oxidação de lipídios, doando compostos para estabilizar as reações oxidantes, como compostos fenólicos ou quelando como catalisadores de reações oxidantes (sinérgicos), como ácido ascórbico e cítrico (CRUZ, 2014). São obtidos através de diferentes matrizes alimentares ou orgânicas, sendo comum em plantas e vegetais. Nos últimos anos, diversas pesquisas apontam a presença de antioxidantes em frutas, ervas, vegetais e cereais (RAMALHO & JORGE, 2006). A busca por antioxidantes naturais implica na sua fácil usabilidade e aplicação, como sua solubilidade tanto em água quanto óleo, utilizado em emulsões e outras formulações. A sua utilização impacta também na preservação do meio ambiente, pois possuem destinação adequada do resíduo gerado, sem causar impactos, favorecendo a degradação, e a utilização de cascas, bagaços e sementes como fontes de antioxidantes, sem ocorrer desperdícios (MARIUTTI & BRAGANOLO, 2007, MORAIS et al., 2009).

2.4. Mutagenicidade

A mutagenicidade é a habilidade que um agente pode apresentar de aumentar ou induzir as mutações em um organismo, frequentemente. O agente pode causar alterações nucleares de forma permanente em sua estrutura do material genético ou em seu conteúdo, essas alterações são: alteração na matriz de leitura, onde ocorre uma adição ou deleção de nucleotídeos, substituição de pares de bases, alteração na estrutura e números de cromossomos. As mutações podem ocorrer de forma induzida, onde a maior parte são

provocadas por exposição frequente por agentes biológicos, físicos e químicos (COSTA et al., 2014, FIGUEIRA, 2017)

Há algumas maneiras de avaliar a mutagenicidade, uma das formas de avaliação consiste em avaliar a frequência de micronúcleos, que são massas cromossômicas que se assemelham ao núcleo principal e provocam danos em células parentais não reparadas ou reparadas de forma errônea e se expressam nas células-filhas. Os micronúcleos são formados a partir de dados genéticos que não tiveram reparo, são corpúsculos de cromatina e ficam separados do núcleo principal, são originados de fragmentos cromossômicos que não possuem centrômeros, quando ocorre a ação clastogênica, que é a quebra cromossômica, ou no cromossomo inteiro quando há defeito na citocinese, quando ocorre perda cromossômica, ocorrendo retardo durante a migração de polos ou danos no centrômero. (COSTA et al., 2014, FIGUEIRA, 2017). A formação de micronúcleo pode ser causada por evento clastogênico e aneugênico. Os eventos clastogênicos ocorrem quando há alteração no aparelho mitótico por agentes mutagênicos, o que pode ocasionar as pontes anafásicas e possuem relação com quebras cromossômicas (BIANCHI et al., 2015). Os eventos aneugênicos são alterações na estrutura que ocorrem durante a formação do fuso mitótico, podendo ocorrer atrasos e perdas cromossômicas (BIAZI et al., 2018).

As mutações gênicas, podem ser pontuais, ocorrendo alterações em um único par de bases ou em um pequeno número de pares no DNA. As mutações pontuais podem ser ocasionadas por substituição de bases, um par de bases é substituído por outro, (por transição, a substituição ocorre por outra base de mesma categoria, pirimidina ou purina, e de transversão, a purina é substituída por uma pirimidina, ocorrendo mutualmente), por deleção ou inserção de pares de bases (MEDRESUMOS, 2012).

2.4.1. Antimutagenicidade

O agente que possui a capacidade de diminuir as taxas de mutação ou reverter danos genotóxicos é denominado antimutagenico. As mutações estão associadas a processos carcinogênicos e outras doenças, como degenerativas e cardíacas. Com isso potenciais estudos a cerca de antimutagenicos e antigenotóxicos são de grande importância, e possuem o intuito de promover a saúde através da utilização de plantas medicinais (LEME et al., 2008, BIAZI et al., 2018).

A antimutagenicidade é o processo onde há redução da mutação espontânea ou induzida, frequentemente. Atuam como protetores da molécula de DNA, agindo na prevenção do organismo contra a indução de danos genéticos e doenças promovidas pelas alterações celulares (CARITÁ, 2010, GALTER, 2016, GHELLER et al., 2017).

Os agentes antimutagenicos podem ser classificados de duas maneiras: desmutagenicos, que possuem a habilidade de reduzir os efeitos genotóxicos, bloqueando a ação dos agentes indutores de danos, e os bioantimutagenicos, que atuam como moduladores na replicação e reparo do DNA. A desmutagenese, ocorre de forma extracelular, protegendo, e inativando agente mutagênico, agindo de forma direta sobre substancias que provocam mutações genéticas, inativando de formas físicas, químicas ou enzimáticas, modificando e bloqueando mutágenos antes que ocorra a ligação com o DNA, podendo ocorrer o sequestro de radicais livres, o que impede a ligação ao DNA, dando ao agente antimutagênico a capacidade de ser antioxidante. A ligação direta com o mutágeno caracteriza a forma de inativação física ou química, impedindo sua interação com o material genético, a inativação enzimática impede que o metabolismo seja ativado nos mutagênicos. A ação bioantimutagenica ocorre em nível celular, onde os agentes são capazes de atuar no reparo e replicação do DNA, impedindo a ocorrência de erros do sistema de reparo, atuando na supressão das mutações genéticas após os danos causados ao DNA (CARNEIRO, 2016, GHELLER et al., 2017).

Allium cepa é um bioindicador utilizado em diversos estudos como genotóxicos, antigenotóxicos, mutagênicos e antimutagenicos, por ser um organismo padrão para testes rápidos, onde as substancias interagem com os ácidos nucleicos, permitindo identificar riscos ou benefícios de seu uso (VARANDA, 2006, FRESCURA et al., 2013). Possui fácil manuseio, custo baixo, assemelha-se a testes com animais por sua alta sensibilidade, resultado em curto prazo, e é indicado pelo “Gene-Tox Program” (GRANT, 1982), e “Royal Swedish Academy of Science (FISKESJO,1984). Possui oito pares de cromossomos metacêntricos e submetacêntricos, apresenta eficiência em estudos citogenéticos utilizando as células meristemáticas radiculares (BIAZI et al., 2018). A análise consiste em observar as fases de divisão celular, e pode detectar agente clastogênicos e aneugênicos (MATSUMOTO et al., 2005, LEME et al., 2008, FILHO et al., 2018). O teste permite avaliar os efeitos citotóxicos, por meio da redução das raízes ou diminuição do índice mitótico, os efeitos genotóxicos, pela análise da formação de micronúcleos ou anormalidades na fase de anáfase-telófase (KRÜGER, 2009, GALTER,

2016), e observar os efeitos mutagênicos e antimutagenicos através de alterações nucleares (BAGATINI et al., 2007, FILHO et al., 2018).

O teste de Ames, é o teste de genotoxicidade experimental *in vitro* mais utilizado, possui alta sensibilidade para carcinogenicidade, amplamente exigido por autoridades regulatórias, utilizado para ensaios de antimutagenicidade, e possui alto rendimento e custo benefício, pois utiliza cepas cuidadosamente selecionadas para ter uma alta frequência de mutação, com DNA com baixa capacidade de reparo e alta permeabilidade de membrana. No teste são utilizadas cepas bacterianas de *Salmonella* Typhimurium que possuem mutações no operon His, impedindo a biossíntese de histidina, aminoácido essencial para seu desenvolvimento. Quando cultivadas em meio com déficit de histidina, algumas colônias serão formadas, a medida em que produtos com potencial mutagênico são testados, com ou sem enzimas metabólicas (fração S9), causam uma mutação reversa na região do operon provocando a produção do aminoácido e, conseqüentemente, aumento a formação de colônias. As linhagens são modificadas para detectar mutações pontuais, que envolvem deslocamento no quadro de leitura, substituição, adição ou deleção de um ou alguns pares de bases de DNA (AMES et al., 1975, SILVA et al., 2015).

2.5. Família Lamiaceae

As plantas da família Lamiaceae têm inúmeras espécies com importância farmacológicas, presentes no dia-a-dia, em hortas e jardins, utilizadas na culinária, na indústria farmacêutica e cosmética, além de serem utilizadas na medicina caseira. Possuem cerca de 300 gêneros e em torno de 7500 espécies relacionadas (SOUZA, 2005). A família apresenta grande diversidade, e está presente pela Ásia Central, sul da África, Madagascar, China, região do mediterrâneo, América do Norte e Sul, México (HARLEY et al., 2004).

No Brasil tem-se relatado cerca de 498 espécies em 34 gêneros (HARLEY et al., 2010). Inúmeras espécies possuem importância econômica, como a erva-cideira (*Melissa officinalis* L.), alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), hortelã-pimenta (*Mentha piperita* L.), sávia (*Salvia officinalis* L.), tomilho (*Thymus vulgaris* L.), lavanda (*Lavandula spp.*), menjeriço (*Ocimum basilicum* L.), hissopo (*Hyssopus officinalis* L.) e orégano (*Origanum vulgare* L.), os quais são propagados através de sementes.

As espécies de Lamiaceae possuem grande variedade de compostos secundários. São conhecidas por seus óleos essenciais, encontrados principalmente nos tricomas

glandulares na superfície das folhas e nas inflorescências. Algumas espécies apresentam metabolitos como monoterpenoides presentes principalmente no gênero *Mentha*, o timol extraído de *Thymus*, sesquiterpenoides, alguns fenilpropanoides voláteis como eugenol e o metil cavixol encontrado em espécies de *Ocimum*. Muitos diterpenoides possuem atividade biológica antifúngica, antibacteriana e inseticida (HARLEY et al., 2004). A família Lamiaceae possui o terceiro lugar em ordem de importância farmacológica devido muitas espécies apresentarem substâncias biologicamente ativas (HARLEY et al., 2004), como a *Salvia officinalis* L. que apresenta proteção gástrica e redução de atividade inflamatória intestinal (MAYER et al., 2009, JUHÁS et al., 2008), ação hipoglicemiante em diabetes na forma leve (ALARCON-AGUILAR et al., 2002), e na prevenção de diabetes (LIMA et al., 2006), atividade antioxidante, antimicrobiana, antitumorais, quimiopreventivas e atividade anti-inflamatórias (AFONSO, et al., 2010) e antimutagenicas (MARTINS et al., 1994). Ainda pode-se citar a atividade celular antiproliferante, atribuídos há compostos químicos como rosmarinidifenol, rosmanol e rosmariquinona (YESIL-CELIKITAS et al., 2010), relatando as inúmeras atividades biológicas presentes nos metabólicos das plantas desta família.

Alguns vegetais da família Lamiaceae tem despertado interesse devido suas propriedades medicinais, e sua fácil obtenção de óleos essenciais, como *Origanum vulgare*, *Origanum majorana* e *Rosmarinus officinalis* (BUSATTA, 2006, ALVES et al., 2006, CLEFF et al., 2008, CLEFF et al., 2010).

2.6. *Origanum vulgare* L.

Origanum vulgare L., também conhecido como orégano, é uma planta que possui suas origens da região do mediterrâneo, pertence à família Lamiaceae, a qual possui grande diversidade morfológica e química (ARCILA-LOZANO et al., 2004). O termo *Origanum* é originado de duas palavras gregas, onde ouro (montanha) e ganos (enfeite), era utilizado pelos romanos como adorno, por já saberem suas propriedades curativas, era utilizada medicinalmente (HERBÁRIO, 2011).

A semeadura do orégano pode ser realizada o ano todo, e seu ciclo é de 80 dias no verão e 100 dias no inverno, prefere clima temperado e locais com maior incidência solar. Suas sementes são pequenas (em 1g possui 12.000 sementes), portanto sua semeadura é feita com extremo cuidado. O ponto de colheita se dá quando as folhas atingem seu tamanho máximo, antes das folhas se tornarem pontiagudas, escurecidas e antes dos caules endurecerem. (SANTOS, 2008). Cultivado em larga escala na região sul

e sudeste do Brasil, suas flores são esbranquiçadas, rosas ou violetas (JOLY, 1983, LORENZI & MATOS, 2008), figura 2.



Figura 2: Floração de *Origanum vulgare* L.

Fonte: NATURESCAPE, 2020

O orégano é constantemente confundido com o *Origanum majorana* L. (manjerona), entretanto possui aroma e sabor mais presentes e acentuado, sua altura varia entre 25 a 40 cm, com 35 mm, sendo maior que manjerona e possui extremidades mais pontiagudas (RODRIGUES et al., 2005), Figura 3.



Figura 3: Folhas de *Origanum vulgare* L.

Fonte: KIEFER NURSERY, 2020.

Origanum vulgare é amplamente utilizado na culinária e na medicina popular, por possuir a capacidade de produzir óleo essencial com alta estabilidade, ausência de contaminações microbiológicas, além de ser usado no controle de fungos fitopatogênicos e possuir diversidade de componentes químicos, como fenóis, carvacrol e timol (SIMÕES et al., 2003, LAMBERT et al., 2001, MANOHAR et al., 2001, SOUZA et al., 2005,

CELOTO et al., 2008). O seu óleo essencial também é utilizado na perfumaria (KRUPPA & ROSSOMANNO, 2008).

No Brasil, o orégano é um dos condimentos mais utilizados no preparo de carnes, peixes, na panificação, frutos do mar, entre outros. Considerado um dos mais antigos conservantes, era utilizado para impedir a deterioração precoce de alimentos, e formação de bolores (CORRÊA et al., 2010, CARREIRO et al, 2009, PANIZZA et al., 2015), figura 4.



Figura 4: *Origanum vulgare* L seco e triturado, modo de consumo em condimentos.

Fonte: INFO CENTER, 2018

As folhas secas e o óleo essencial de *O. vulgare*, tem sido utilizado há muitos anos mundialmente, possui efeitos positivos atribuído a presença de compostos antioxidantes na erva e em produtos derivados (PEAK et. al., 1991, CERVATO et. al., 2002). Utilizado como espasmódico, para problemas menstruais, distúrbios digestivos, como antimicrobiano, expectorante, carminativo e aromático para gripes e convulsivos, tosse (ALIGIANNIS, et al., 2001, DAFERERA, et al., 2003; DAFERERA, et al., 2000, DMETZOS, et al., 2001, DORMAN & DEANS, 2000, SOKOVIC, et al., 2002, TABANCA, et al., 2001).

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar um levantamento bibliográfico sobre a atividade antioxidante, antimutagenica e antiproliferativa de *Origanum vulgare* L.

3.2 Objetivos específicos

- Apresentar os principais fotoquímicos já identificados de *Origanum vulgare* L.;
- Fazer uma avaliação dos estudos de atividade antioxidante de *Origanum vulgare* L.;
- Verificar a atividade antiproliferativa e antimutagênica de *Origanum vulgare* L.;
- Discutir a correlação da atividade antioxidante e antimutagênica.

IV. METODOLOGIA

De acordo com uma estratégia previamente definida, foi realizado a busca de artigos científicos na base de dados pubMED e periódicos CAPES entre o período de Janeiro de 2010 e agosto de 2020, as pesquisas bibliográficas com o termo “*Origanum vulgare* L., AND antioxidant OR antimutagenic OR antiproliferative.

A seleção dos artigos foi realizada por meio da análise do título e resumo dos artigos e posteriormente os artigos selecionados foram baixados para análise minuciosa de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Foram selecionados os trabalhos que contemplaram os seguintes critérios de inclusão, i) estudos que apresentaram dados sobre a atividade antioxidante, antimutagênica e antiproliferativa de *O. vulgare*; ii) publicações no período de janeiro de 2010 a agosto de 2020.

Critérios de exclusão foram: artigos inferiores à Janeiro de 2010, preparação de extrato de *O. vulgare* com outras plantas, artigos de subespécies.

V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa nas bases de dados recuperou 7.203 artigos, dos quais 32 foram selecionados para compor o banco de dados dessa revisão de acordo com os critérios de inclusão.

A análise dos artigos permitiu observar que *O. vulgare* possui uma ampla diversidade de componentes químicos (Tabela 1), evidenciando seu potencial fitoterápico, o qual tem sido foco de interesse em estudos detalhados, a fim de comprovar sua eficácia. Na Tabela 1, é possível observar que o óleo essencial, extraído de partes aéreas apresenta maior quantidade de carvacrol e o timol, que pertencem à classe de monoterpenos oxigenados que juntos compõem cerca de 75% da composição fitoquímica da planta (ELSHAFIE et al., 2017 Teixeira et al. (2012), também evidenciaram a presença de carvacrol e timol com 14,5% e 12,6%, respectivamente, apresentando um total de 53,8% de monoterpenos oxigenados, além de 26,4% de hidrocarbonetos monoterpenos. As diferenças encontradas na composição do óleo essencial de *O. vulgare* pode estar relacionada as condições climáticas e ambientais, os períodos de amostragem, as origens geográficas, suas populações, fases vegetativas, e os métodos de extração e quantificação (Bisht et al., 2009).

A atividade antioxidante de alguns óleos essenciais está relacionada a presença de compostos com um ou mais grupos hidroxila (OH) ligado ao anel aromático, que possuem elétrons para serem doados (CARVALHO, 2004). O timol e carvacrol são comumente encontrados em óleos essenciais da família Lamiaceae, pertencem ao grupo dos terpenóides e possuem fraco caráter ácido, sendo capazes de doar átomos de hidrogênio com um elétron desemparelhado, estabilizando estruturas. Entretanto quando estudados de forma isolada, apresentam baixa atividade, indicando a necessidade de sinergismo com outros constituintes (VANDAR-ÜNLÜ et al., 2003). Além da potencial atividade antioxidante, outros estudos apresentaram sua atividade contra *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes* (BOZIN et al., 2006, CAILLED et al., 2006) e atividade antiproliferativa.

As informações sobre os principais fitoquímicos já identificados de *Origanum vulgare L.*, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Composição química de *Origanum vulgare L.*

No.	Identified Substances	Ki ^(a)	Ki ^(b)	% ^(c)	Identification ^(d)
1	α -Pinene	921	1032	0.1	1,2,3
2	Sabinene	966	1132	t	1,2
3	1-Octen-3-ol	974	1154	0.1	1,2
4	Octan-3-one	981	1253	t	1,2
5	3-Octanol	990	1393	t	1,2
6	α -Phellandrene	997	1150	t	1,2,3
7	α -Terpinene	1010	1189	t	1,2,3
8	<i>p</i> -Cymene	1018	1269	t	1,2,3
9	Limonene	1022	1205	1.3	1,2,3
10	1,8-Cineole	1024	1213	0.1	1,2,3
11	(E)- β -Ocimene	1044	1262	t	1,2
12	γ -Terpinene	1054	1256	t	1,2,3
13	<i>cis</i> -Sabinene hydrate	1062	1556	0.3	1,2
14	Terpinolene	1083	1265	t	1,2
15	Methyl benzoate	1089		t	1,2
16	<i>trans</i> -Sabinene hydrate	1093	1474	t	1,2
17	<i>endo</i> -Fencol	1115	1120	0.1	1,2
18	3-Thujanol	1155		t	1,2
19	Borneol	1160	1719	t	1,2,3
20	Terpinen-4-ol	1173	1611	0.8	1,2,3
21	γ -Terpineol	1209	1718	0.7	1,2,3
22	<i>trans</i> -Carveol	1214	1845	t	1,2
23	Thymol methyl ether	1231	1607	0.9	1,2
24	Carvacrol methyl ether	1241	1975	1.4	1,2
25	Linalyl acetate	1253	1665	t	1,2
26	(E)-Citral	1270	1727	2.5	1,2
27	<i>trans</i> -Carvone oxide	1280		t	1,2
28	Thymol and Carvacrol	1283	21982239	74.8	1,2,3
29	δ -Elemene	1337	1476	0.1	1,2
30	α -Cubebene	1349	1466	0.1	1,2
31	Thymol acetate	1354	1867	0.1	1,2
32	Eugenol	1358	2186	t	1,2
33	Piperitenone oxide	1365	1983	t	1,2
34	Cyclosativene	1370	1492	0.1	1,2
35	α -Ylangene	1375	1493	0.2	1,2
36	β -Bourbonene	1384	1535	0.1	1,2
37	β -Elemene	1390	1598	0.1	1,2
38	(E)- β -Damascone	1413	1830	t	1,2
39	<i>trans</i> -Caryophyllene	1419	1612	0.4	1,2,3
40	β -Copaene	1428		0.2	1,2
41	<i>trans</i> - α -Bergamotene	1434	1568	0.1	1,2
42	α -Guaiene	1437		0.1	1,2
43	Aromadendrene	1442	1628	0.4	1,2
44	α -Humulene	1453	1689	0.4	1,2,3
45	<i>allo</i> -Aromadendrene	1458	1661	0.2	1,2,3
46	<i>cis</i> -Cadina-1(6),4-diene	1462		0.1	1,2
47	γ -Gurjunene	1474	1687	0.4	1,2
48	γ -Muuroleone	1480	1704	0.4	1,2
49	Valencene	1493	1741	0.2	1,2
50	α -Muuroleone	1498	1740	0.1	1,2
51	Germaacrene A	1505	1499	1.1	1,2
52	δ -Amorphene	1511		0.2	1,2
53	δ -Cadinene	1523	1773	1.0	1,2
54	Zonarene	1530	1729	0.1	1,2
55	α -Cadinene	1535	1743	0.1	1,2
56	α -Calacorene	1540	1942	0.1	1,2
57	β -Calacorene	1561	1942	0.1	1,2
58	Germaacrene-D-4-ol	1573	2069	0.1	1,2
59	(-)-Spatulenol	1574	2150	0.3	1,2,3
60	Caryophyllene oxide	1581	2008	0.3	1,2,3
61	β -Atlantol	1606		0.1	1,2
62	α -Muurolol	1640		0.2	1,2
63	Cubanol	1645	2080	0.1	1,2
64	α -Cadinol	1653	2255	0.4	1,2
65	Oplopanone	1734	2568	t	1,2
66	Z-Lanceol	1759		0.1	1,2
67	Khusinol acetate	1815		t	1,2
68	Cedranediol-8S-13	1896		0.2	1,2
69	Columellarin	1948		t	1,2
70	Ethyl hexadecanoate	1989		t	1,2
71	Methyl linoleate	2106		t	1,2
	Total			91.4	
	Monoterpene Hydrocarbons			1.7	
	Oxygenated Monoterpenes			4.2	
	Sesquiterpene Hydrocarbons			5.8	
	Oxygenated Sesquiterpenes			1.5	
	Phenolic compounds			77.2	
	Other compounds			0.1	

^(a) Kovats retention index determined relatively to the t_R of a series of *n*-alkanes (C₁₀-C₃₅) on HP-5 MS column. ^(b) Kovats retention index determined relatively to the t_R of a series of *n*-alkanes (C₁₀-C₃₅) on HP Innowax. ^(c) t = trace (<0.1%).

^(d) 1 = Kovats retention index, 2 = mass spectrum, 3 = co-injection with authentic compound.

Fonte: ELSHAFIE et al., 2017

Na Tabela 2 é possível observar as principais características dos estudos abordados nos 32 artigos selecionados para compor o banco de dados. A análise desses dados evidenciou que há relatos de atividades biológicas para as partes aéreas à raiz de *O. vulgare*. Em relação ao tipo de extratos analisados, a maioria dos estudos utilizou óleos essenciais, extratos aquosos, etanólicos e extratos isolados.

Pode-se destacar que 90% (29/32) dos trabalhos evidenciaram a atividade antioxidante de *O. vulgare*. Em contrapartida quatro artigos destacaram a atividade antiproliferativa e um estudo a atividade antimutagênica dessa espécie.

Tabela 2: Relação de artigos com atividades biológicas de *Origanum vulgare* L., entre os anos de 2010 à 2020.

Parte da planta estudada	Extrato	Antioxidante	Resultado	Antimutagenico	Resultado	Antiproliferativo	Resultado	Autor
folhas e flores	metanol	SIM	0,3 mg/mL	NF	-	NF	-	Bešta-Gajević et al., 2018
	aquoso	SIM	0,15 mg/mL	NF	-	NF	-	
folhas	óleo essencial	SIM	1,28 mg/mL	NF	-	NF	-	Mahfouf et al., 2017
partes aéreas	DMSO	SIM	3,7 µg/ mL	NF	-	SIM	10 e 20 µg/ mL	Ding et al., 2010
	aquoso	SIM	30%	NF	-	NF	-	
folhas	etanólico	SIM	83%	NF	-	NF	-	Krishnan et al., 2015
	metanol	SIM	58%	NF	-	NF	-	
	hexano	SIM	50%	NF	-	NF	-	
sementes	metanol	SIM	25 µg/ mL	NF	-	NF	-	Kursat et al., 2011
	éter	SIM	23,83 µg/mL	NF	-	NF	-	
	cloroformio	SIM	19,89 µg/mL	NF	-	NF	-	
partes aéreas	etilacetato	SIM	14,11 µg/mL	NF	-	NF	-	Kaurinovic et al., 2011
	butanol	SIM	12,91 µg/mL	NF	-	NF	-	
	aquoso	SIM	11,24 µg/mL	NF	-	NF	-	
folhas e caules	DMSO	SIM	1.000 µg / mL	NF	-	NF	-	Park et al., 2015
folhas	etanólico	SIM	51,88 µg/mL	NF	-	NF	-	Aranha et al., 2011
folhas	óleo essencial	NF	-	NF	-	SIM	100 µg / mL	Balusamy et al., 2018
folhas	etanólico	SIM	2,93 µg/mL	NF	-	NF	-	Coccimiglio et al., 2016
folhas	aquoso	SIM	100 mg/mL	NF	-	NF	-	Shiri et al., 2020
partes aéreas	óleo essencial	SIM	6,2 µg/mL a 23,5 µg/mL	NF	-	NF	-	Bhatt et al., 2019
partes aéreas	óleo essencial	SIM	2,5 µg/mL	NF	-	NF	-	Vazirian et al., 2014
-	óleo essencial	SIM	12,45 µg/mL	NF	-	NF	-	Moulodi et al., 2018
folhas, flores e caules	hidrodestilação (CH)	SIM	0,357 µg/ mL	NF	-	NF	-	Quiroga et al., 2012
-	tolueno	SIM	1,73-2,0 mg	NF	-	NF	-	Assiri et al., 2015
flores	óleo essencial	SIM	3103,2 µg/ mL	NF	-	NF	-	Ferreira et al., 2019
caule	óleo essencial	SIM	51,82 mL/mL	NF	-	NF	-	
flores	óleo essencial	SIM	50,68 mL/mL	NF	-	NF	-	Morshedloo et al., 2017
-	óleo essencial	SIM	174,17 mg/mL	NF	-	NF	-	Henn et al., 2010
folhas e flores	óleo essencial	SIM	59,2 a 151,85 mg/L	NF	-	NF	-	Mechergui et al., 2016
partes aéreas	óleo essencial	SIM	1057 µg mL-1	NF	-	NF	-	Moghrovy et al., 2019
	etanólico	SIM	19,97 µg mL-1	NF	-	NF	-	
partes aéreas	hidroalcoólico	SIM	30,71 µg / mL	NF	-	NF	-	De Torre et al., 2020
partes aéreas	óleo essencial	SIM	0,326 mg/mL	NF	-	NF	-	Stanojević et al., 2016
folhas e caules	etanólico	SIM	46,80%	NF	-	NF	-	Benedec et al., 2018
folhas, flores, caules, raize	etanólico	SIM	16,7 ± 1,1 a 221,8 ± 49,0 µM	NF	-	NF	-	Zhang et al., 2013
folhas e caules	metanol	SIM	19,18 a 33,22 mM AAE/g	SIM	64,97 %	NF	-	Pandey et al., 2019
-	etanólico	SIM	7,91 mg trolox/g	NF	-	NF	-	Gandra et al., 2013
	aquoso	SIM	2999,18 µg/ mL	NF	-	NF	-	
in natura	etanólico	SIM	596,06 µg/ mL	NF	-	NF	-	Pitaro et al., 2012
fase de floração	aquoso	SIM	6 mg QE/g	NF	-	NF	-	
fase de floração	etanólico	SIM	0,8 mg QE/g	NF	-	NF	-	Veličković et al., 2014
fase de floração	água/etanol	SIM	2,6 mg QE/g	NF	-	NF	-	
folhas	etanólico	NF	-	NF	-	SIM	88,61 µg/mL	
folhas	aquoso	NF	-	NF	-	SIM	107,83 µg/mL	Al-Kalaldeh et al., 2010
folhas	óleo volátil	NF	-	NF	-	SIM	64,09 µg/mL	
partes aéreas	metanol	NF	-	NF	-	SIM	140,77 e 231,46 µg / mL	Grbović et al., 2013
in natura	etanólico	SIM	2605 mmol/g	NF	-	SIM	1,8 mg/mL	Baranauskaitė et al., 2017

Conforme relatado na Tabela 3, *O. vulgare* apresentou uma promissora atividade antioxidante nos estudos avaliados, variando de 0,357 $\mu\text{g/mL}$ à 2.605 mmol/g.

Para o estudo da atividade antioxidante, várias partes da planta foram estudadas, entre elas as partes aéreas, que incluem folhas e flores, sementes, caules, raízes, *in natura*, ou seja, utilizadas em seu estado natural. Também foi encontrado estudos que testaram a mistura de mais de uma parte de *O. vulgare*.

O ensaio mais utilizado foi o de eliminação de radicais DPPH, que avalia a capacidade antioxidante de vários extratos vegetais e produtos naturais (PORTO et al., 2000, SULTANA et al., 2007). Este método consiste na habilidade do radical DPPH em reagir com espécies doadoras de hidrogênio, como alguns compostos, como fenólicos e os flavonoides. Quando o radical recebe uma molécula doadora, sua cor muda de púrpura para amarelo, e se a concentração de compostos fenólicos aumentar, sua atividade de eliminação do radical também aumenta (PAIXÃO et al., 2007). Existem inúmeros antioxidantes padrões para realizar os estudos, como por exemplo o ácido gálico, ácido ascórbico, BHT, BHA, TROLOX, que influenciam na leitura do experimento, pois os valores de referências podem variar de um experimento para o outro.

Tabela 3: Screening de estudos que avaliaram a atividade antioxidante de *Origanum vulgare* L.

Parte da planta estudada	Extrato	Antioxidante	Resultado	Método utilizado	Autor
folhas e flores	metanol	SIM	0,3 mg/mL	DPPH	Bešta-Gajević et al., 2018
	aquoso	SIM	0,15 mg/mL		
folhas	óleo essencial	SIM	1,28 mg/mL	DPPH	Mahfouf et al., 2017
partes aéreas	DMSO	SIM	3,7 µg/ mL	DPPH	Ding et al., 2010
	aquoso	SIM	30%		
folhas	etanólico	SIM	83%	DPPH	Krishnan et al., 2015
	metanol	SIM	58%		
	hexano	SIM	50%		
sementes	metanol	SIM	25 µg/ mL	DPPH	Kursat et al., 2011
	éter	SIM	23,83 µg/mL		
	clorofórmio	SIM	19,89 µg/mL		
partes aéreas	etilacetato	SIM	14,11 µg/mL	DPPH	Kaurinovic et al., 2011
	butanol	SIM	12,91 µg/mL		
	aquoso	SIM	11,24 µg/mL		
folhas e caules	DMSO	SIM	1.000 µg/ mL	DPPH	Park et al., 2015
folhas	etanólico	SIM	51,88 µg/mL	DPPH	Aranha et al., 2011
folhas	óleo essencial	NF	-	-	Balusamy et al., 2018
folhas	etanólico	SIM	2,93 µg/mL	PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO	Coccimiglio et al., 2016
folhas	aquoso	SIM	100 mg/mL	PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO	Shiri et al., 2020
partes aéreas	óleo essencial	SIM	6,2 µg/mL a 23,5 µg/mL	DPPH	Bhatt et al., 2019
partes aéreas	óleo essencial	SIM	2,5 µg/mL	DPPH	Vazirian et al., 2014
-	óleo essencial	SIM	12,45 µg/mL	DPPH	Moulodi et al., 2018
folhas, flores e caules	hidrodestilação (CH)	SIM	0,357 µg/ mL	DPPH	Quiroga et al., 2012
-	tolueno	SIM	1,73-2,0 mg	DPPH	Assiri et al., 2015
flores	óleo essencial	SIM	3103,2 µg/ mL	DPPH	Ferreira et al., 2019
caule	óleo essencial	SIM	51,82 mL/mL		
flores	óleo essencial	SIM	50,68 mL/mL	DPPH	Morshedloo et al., 2017
-	óleo essencial	SIM	174,17 mg/mL	DPPH	Henn et al., 2010
folhas e flores	óleo essencial	SIM	59,2 à 151,85 mg/L	DPPH	Mechergui et al., 2016
partes aéreas	óleo essencial	SIM	1057 µg mL-1		
	etanólico	SIM	19,97 µg mL-1	TBARS	Moghrovyan et al., 2019
partes aéreas	hidroalcoólico	SIM	30,71 µg/ mL	DPPH	De Torre et al., 2020
partes aéreas	óleo essencial	SIM	0,326 mg/mL	DPPH	Stanojević et al., 2016
folhas e caules	etanólico	SIM	46,80%	DPPH	Benedec et al., 2018
folhas, flores, caules, raize	etanólico	SIM	16,7 ± 1,1 a 221,8 ± 49,0 µM	DPPH	Zhang et al., 2013
folhas e caules	metanol	SIM	19,18 à 33,22 mM AAE/g	DPPH	Pandey et al., 2019
-	etanólico	SIM	7,91 mg trolox/g	DPPH	Gandra et al., 2013
	aquoso	SIM	2999,18 µg/ mL	DPPH	
in natura	etanólico	SIM	596,06 µg/ mL	DPPH	Pitaro et al., 2012
fase de floração	aquoso	SIM	6 mg QE/g		
fase de floração	etanólico	SIM	0,8 mg QE/g	DPPH	Veličković et al., 2014
fase de floração	água/etanol	SIM	2,6 mg QE/g		
folhas	etanólico	NF	-		
folhas	aquoso	NF	-	-	Al-Kalaldeh et al., 2010
folhas	óleo volátil	NF	-	-	
partes aéreas	metanol	NF	-	-	Grbović et al., 2013
in natura	etanólico	SIM	2605 mmol/g	DPPH	Baranauskaitė et al., 2017

Origanum vulgare, é uma espécie rica em compostos fenólicos atuando como um promissor agente antioxidante. A análise dos dados demonstrou que dentre os solventes utilizados o etanol se mostrou eficiente para extração destes compostos (KRISHNAN et al., 2013). Sabe-se que o solvente utilizado na extração também influencia no tipo e na quantidade de compostos extraídos, sendo um fator extremamente importante ao analisar a qualidade de um extrato.

No estudo de Pandey et al., (2019), testou-se o extrato etanólico, em que a atividade antioxidante foi mensurada pelo teste DPPH apresentando de 19,18 mM à 33,22 mM em plantas *in vitro* equivalente em ácido ascórbico, ou seja, quanto maior a quantidade de ácido ascórbico maior o potencial antioxidante. Em plantas *ex vitro*, essa

diferença se dá devido as condições de crescimento, quando em ambiente *ex vitro*, maiores situações de estresse ocorrem, isso se deve a fatores biológicos, climáticos e físicos. No ambiente *in vitro*, as plantas são menos vulneráveis, pois as condições de crescimento são controladas e o meio de nutrição é fortificado. Quando submetidos à condições de estresse as plantas podem gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), desenvolvendo um forte sistema antioxidante para poder sobreviver.

Em relação as atividades antimutagênica e antiproliferante de *O. vulgare*, poucos estudos foram realizados nos últimos 10 anos (Tabela 4). Pode-se notar que apenas um artigo relata atividade antimutagenica, e cinco artigos relatam atividade antiproliferante, estes estudos evidenciam a necessidade de aprofundar os estudos à cerca das atividades biológicas de *O. vulgare*.

Tabela 4: Screening de estudos que avaliaram a atividade antimutagênica e antiproliferante de *Origanum vulgare* L.

Parte da planta estudada	Extrato	Antimutagênico	Resultado	Antiproliferativo	Resultado	Células utilizadas	Autor
folhas e flores	metanol	NF	-	NF	-		Bešta-Gajević et al., 2018
	aquoso	NF	-	NF	-		
folhas	óleo essencial	NF	-	NF	-		Mahfouf et al., 2017
partes aéreas	DMSO	NF	-	SIM	10 e 20 µg/ mL	B16F0 (Melanoma) e Hs68 (Fibroblasto)	Ding et al., 2010
	aquoso	NF	-	NF	-		
folhas	etanólico	NF	-	NF	-		Krishnan et al., 2015
	metanol	NF	-	NF	-		
	hexano	NF	-	NF	-		
sementes	metanol	NF	-	NF	-		Kursat et al., 2011
	éter	NF	-	NF	-		
	clorofórmio	NF	-	NF	-		
partes aéreas	etilacetato	NF	-	NF	-		Kaurinovic et al., 2011
	butanol	NF	-	NF	-		
	aquoso	NF	-	NF	-		
folhas e caules	DMSO	NF	-	NF	-		Park et al., 2015
folhas	etanólico	NF	-	NF	-		Aranha et al., 2011
folhas	óleo essencial	NF	-	SIM	100 µg / mL	Câncer de estômago humano (AGS)	Balusamy et al., 2018
folhas	etanólico	NF	-	NF	-		Coccimiglio et al., 2016
folhas	aquoso	NF	-	NF	-		Shiri et al., 2020
partes aéreas	óleo essencial	NF	-	NF	-		Bhatt et al., 2019
partes aéreas	óleo essencial	NF	-	NF	-		Vazirian et al., 2014
-	óleo essencial	NF	-	NF	-		Moulodi et al., 2018
folhas, flores e caules	hidrodestilação (CID)	NF	-	NF	-		Quiroga et al., 2012
-	tolueno	NF	-	NF	-		Assiri et al., 2015
folhas	óleo essencial	NF	-	NF	-		Ferreira et al., 2019
caule	óleo essencial	NF	-	NF	-		
folhas	óleo essencial	NF	-	NF	-		Morshedloo et al., 2017
-	óleo essencial	NF	-	NF	-		Henn et al., 2010
folhas e flores	óleo essencial	NF	-	NF	-		Mechergui et al., 2016
partes aéreas	óleo essencial	NF	-	NF	-		
partes aéreas	etanólico	NF	-	NF	-		Moghrovyann et al., 2019
partes aéreas	hidroalcoólico	NF	-	NF	-		De Torre et al., 2020
partes aéreas	óleo essencial	NF	-	NF	-		Stanojević et al., 2016
folhas e caules	etanólico	NF	-	NF	-		Benedec et al., 2018
folhas, flores, caules, raiz	etanólico	NF	-	NF	-		Zhang et al., 2013
folhas e caules	metanol	SIM	64,97 %	NF	-		Pandey et al., 2019
-	etanólico	NF	-	NF	-		Gandra et al., 2013
in natura	aquoso	NF	-	NF	-		Pitaro et al., 2012
in natura	etanólico	NF	-	NF	-		
fase de floração	aquoso	NF	-	NF	-		
fase de floração	etanólico	NF	-	NF	-		Velicković et al., 2014
fase de floração	água/etanol	NF	-	NF	-		
folhas	etanólico	NF	-	SIM	88,61 µg/mL	MCF7 (Adenocarcinoma de mama)	Al-Kalalidch et al., 2010
folhas	aquoso	NF	-	SIM	107,83 µg/mL		
folhas	óleo volátil	NF	-	SIM	64,09 µg/mL		
partes aéreas	metanol	NF	-	SIM	140,77 e 231,46 µg / mL	HCT-116 (Câncer de cólon) e Câncer de mama (MDA-MB231)	Grbović et al., 2013
in natura	etanólico	NF	-	SIM	1,8 mg/mL	Glioblastoma humano (U87) e câncer de mama (MDA-MB231)	Baranauskaitė et al., 2017

A ação de inibir a proliferação celular pode variar na mesma espécie de planta, isso ocorre por causa da parte da planta utilizada e a forma de extração, ou seja, o tipo de solvente utilizado. A ação também difere entre as linhagens de células, influenciando na sua sensibilidade ao extrato. Em todos os estudos relatados, os ensaios também foram realizados em células não-tumorais, a fim de demonstrar o potencial citotóxico do extrato e validar a sua atividade antiproliferativa

No ensaio de atividade antimutagênica, citada a radiação ultravioleta produz radicais hidroxila (OH), peroxidando o H₂O₂ que danifica o DNA do plasmídeo. Compostos que eliminam a hidroxila podem preservar o dano ao DNA, pois possuem a capacidade de inibir a radiação com a produção de OH interrompida e consequentemente proteção ao DNA. O estudo realizado por Pandey et al. (2019) foi o único trabalho que demonstrou o potencial antimutagênico de *O. vulgare*. Os ensaios foram realizados com o extrato metanólico e foi constatado 67% de inibição da mutagenicidade, não foram observadas diferenças significativas nos ensaios realizados com a planta *in vitro* e *ex vitro*.

Nos estudos de atividade antiproliferativa, Al-Kalaldehy et al., (2010), testou as folhas secas com o solvente etanólico, extrato aquoso e óleo volátil, para os ensaios utilizou-se a linha celular de adenocarcinoma de mama humano (MCF7), onde os resultados foram os seguintes, para etanol 88,61 $\mu\text{g/mL}$, para extrato aquoso 107,83 $\mu\text{g/mL}$ e para o óleo volátil 64,09 $\mu\text{g/mL}$, tendo como resultado que os extratos testados de *Origanum vulgare* não possuem atividade antiproliferativa.

Grbović et al., (2013), realizou estudos, utilizando outras linhagens celulares a fim de atestar atividade antiproliferativa em células de câncer de cólon (HCT-116) e câncer de mama (MDA-MB-231). O extrato metanólico apresentou IC₅₀ em 24h de 140,77 $\mu\text{g/mL}$ e 231,46 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Assim, o extrato metanólico de *O. vulgare* apresentou atividade antiproliferativa em ambas linhagens, principalmente frente as células de câncer de cólon, sendo do que concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$, essas células apresentaram 10% viabilidade, indicando o alto potencial antiproliferativo e citotóxico.

No último estudo, Baranauskaite et al., (2017), relatado na tabela 4, demonstra a atividade antiproliferativa em células de glioblastoma humano (U87) e adenocarcinoma de glândula mamária triplo-negativo humano (MDA-MB231), foram utilizados compostos isolados, Carvacrol e Ácido Rosmarínico, e extratos etanólicos, entretanto seu IC₅₀ foi 1 mg/mL , e o Carvacrol se destacou em relação ao ácido rosmarinico, sendo mais eficiente 1,2 vezes, com isso conclui-se que a atividade depende da espécie pois a quantidade de substâncias presentes pode variar, e demonstram diferentes resultados de atividade biológica dependendo da linhagem utilizada (MOORE et al., 2016).

A ação antiproliferativa dos extratos está relacionada a presença de compostos fenólicos (YESIL-CELIK TAS et al., 2010). Atividade anticâncer de flavonoides incluem a inibição de atividade da proteína quinase, indução da apoptose e inibição de crescimento celular (MOSMANN, 1983). Nesse sentido, com base nos estudos analisados é possível correlacionar a presença de flavonoides e compostos fenólicos com a capacidade de apresentar atividade antiproliferativa e antimutagênica. Células tratadas com diferentes concentrações de orégano, registraram diminuição no número de células e colônias, diminuição de células viáveis, encolhimento celular, fragmentação do DNA, fenótipo deformado, indicando que o tratamento alterou a morfologia das células cancerosas. Relaciona-se os monoterpenóides (timol, carvacrol, α -pineno filandreno, linalol, β -pineno, mirecne e fenilpropanóides) à atividade anticâncer e a indução a apoptose em células cancerosas sem afetar células normais (BALUSAMY, 2018).

VI. CONCLUSÃO

Origanum vulgare L., é uma planta popularmente conhecida no Brasil, é utilizada no dia a dia na alimentação e para fins terapêuticos. Pode-se notar a crescente procura pela planta, a fim de comprovar suas atividades biológicas. Evidenciou-se sua capacidade antioxidante, e a presença de compostos fenólicos e flavonoides, que são excelentes antioxidantes, que promovem a estabilização de moléculas. Diversos estudos apresentam os componentes químicos presente em *O. vulgare*, e detectou-se mais de cinquenta compostos, que atuam em sinergismo promovendo inúmeros benefícios. Em relação a atividade antimutagênica, poucos estudos foram encontrados durante neste período, evidenciando a necessidade de mais estudos similares. No estudo analisado o extrato metanólico de orégano apresentou capacidade antimutagênica, impedindo a degradação do DNA e protegendo-o. Quanto sua atividade antiproliferativa, os estudos comprovaram a eficácia do extrato em relação há algumas células cancerígenas. Inúmeros fatores são relevantes, para atestar a eficiência em estudos para atividade antioxidante, antimutagênica e antiproliferativa, utilizando *Origanum vulgare*, como o tipo de solvente utilizado, as células que serão avaliadas, a presença de compostos majoritários e até mesmo os efeitos do extrato quando vinculados à outros compostos. Portanto é necessário estudar mais profundamente esta espécie, uma vez que certos estudos ainda são escassos, principalmente pelo fato desta possuir atividades biológicas comprovadas, sendo um potencial fármaco e auxiliando na busca para o tratamento de inúmeras doenças existentes atualmente, como o câncer, com o mínimo de efeitos colaterais e custo acessível para todos.

VII. REFERÊNCIAS

AFONSO, M. S., SANT'ANA, L. S., MANCINI-FILHO, J. **Interação entre antioxidantes naturais e espécies reativas de oxigênio nas doenças cardiovasculares: perspectivas para a contribuição do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.).** Nutrire, v. 35, n. 1, p.129-148, 2010.

ALBUQUERQUE, U. P. & HANAZAKI, N. **As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas.** Revista Brasileira de Farmacognosia. n.16, p. 678-689, 2006.

ALBUQUERQUE, U. P. & LUCENA, R. F. P. **Métodos e técnicas na pesquisa etnobotânica.** Recife: Livro Rápido / NUPPEA; 2004.

ALIGIANNIS, N., KALPOUTZAKIS, E., MITAKU, S., CHINO, I. B. **Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species.** Journal of Agriculture Food Chemistry, v. 49, p. 4168– 4170, 2001.

AL-KALALDEH, J. Z., ABU-DAHAB, R., & AFIFI, F. U. **Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells.** Nutrition Research, 30(4), p. 271–278, 2010.

ALVES, P. M., Leite, P. H. A. S., Pereira, J. V., Pereira, L. F., Pereira, M. S. V., Higino, J., Lima, E. **Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava* Linn.(goiabeira) sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral: uma avaliação *in vitro*.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.16, p.192-196, 2006.

ALARCON-AGUILAR, F. J. et al. **Investigation on the hypoglycemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice.** Phytotherapy Research, n. 16, p.383-386, 2002.

AMES, B. N., DURSTON, W. E., YAMASAKI, E., LEE PROC, F.D. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 70 (1973), p. 2281.

AMOROZO, M. C. M. **Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antônio do Laverger, MT, Brasil.** Acta Bot Bras. 16 (2): 189-203, 2002.

ANVISA. Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 10**, Brasília, 2010.

ARANHA, P. M C., & JORGE, N. (2012). **Antioxidant potential of oregano extract (*Origanum vulgare* L.)**. *British Food Journal*, 114(7), 954–965. doi:10.1108/00070701211241554.

ARCILA-LOZANO, C. C., LOARCA-PIÑA, G., LECONA-URIBE, S., MEJÍA, E. G. **El orégano: propiedades, composición y actividad biológica de sus componentes**. *Arch. latinoam. 280 nutr.* 54, p. 100-111, 2004.

ASSIRI, A. M. A., ELBANNA, K., AL-THUBIANI, A., & RAMADAN, M. F. (2015). **Cold-pressed oregano (*Origanum vulgare*) oil: a rich source of bioactive lipids with novel antioxidant and antimicrobial properties**. *European Food Research and Technology*, 242(7), 1013–1023. doi:10.1007/s00217-015-2607-7.

BAGATINI, M. D., SILVA, A. C. F. D, TEDESCO, S. B. **Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais**. *Rev. bras. farmacogn.*, João Pessoa, v. 17, n. 3, p. 444-447, 2007.

BALUSAMY, S. R., PERUMALSAMY, H., HUQ, M. A., & BALASUBRAMANIAN, B. **Anti-proliferative activity of *Origanum vulgare* inhibited lipogenesis and induced mitochondrial mediated apoptosis in human stomach cancer cell lines**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, p. 1835–1844, 2018.

BARANAUSKAITE J, KUBILIENE A, MARKSA M, PETRIKAITE V, VITKEVIČIUS K, BARANAUSKAS A, BERNATONIENE J. **The Influence of Different Oregano Species on the Antioxidant Activity Determined Using HPLC Postcolumn DPPH Method and Anticancer Activity of Carvacrol and Rosmarinic Acid**. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1681392. doi: 10.1155/2017/1681392.

Bächtold, G. **Introdução aos Antioxidantes**. Brasília, 2013. Disponível em: <<https://radicaislivres97.wordpress.com/2013/05/26/introducao-aos-antioxidantes/>>. Acesso: 22 de Setembro de 2020.

BEŠTA-GAJEVIĆ, Renata et al. **Antimicrobial and antioxidant activity of the extracts from *Origanum vulgare* L. growing wild in Bosnia and**

Herzegovina. Genetics & Applications, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 62-66, dec. 2018. ISSN 2566-431X.

BENEDEC, D., ONIGA, I., CUIBUS, F., SEVASTRE, B., STIUFIUC, G., DUMA, M. LUCACIU, C. M. **Origanum vulgare mediated green synthesis of biocompatible gold nanoparticles simultaneously possessing plasmonic, antioxidant and antimicrobial properties**. International Journal of Nanomedicine, v. 13, p. 1041–1058, 2018.

BHATT, S., TEWARI, G., PANDE, C., PRAKASH, O., & TRIPATHI, S. **Aroma Profile and Antioxidant Potential of Origanum vulgare L.: Impact of Drying**. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 22(1), p. 214–230. doi:10.1080/0972060x.2019.1599736.

BIANCHI, M. L. P. & ANTUNES, L. M. G. **Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta**. Revista de Nutrição, v. 12, n. 2, p. 123-30, 1999.

BIANCHI, J., MANTOVANI, M. S., MARIN-MORALES, M. A. **Analysis of the genotoxic potential of low concentrations of Malathion on the Allium cepa cells and rat hepatoma tissue culture**. Journal of Environmental Sciences, Rio Claro, v. 36, n. 1, p. 102-111, 2015.

BIAZI, B. I., OGO, F. M., OLIVEIRA, R. J. D. **Análise mutagênica e antimutagênica do carotenoide luteína pelo teste de Allium cepa**. Revista Terra e Cultura, Botucatu, SP, v. 29, n. 56, p. 11-22, 2018.

BRASILE, L., STUBENITSKY, B., HAISCH, C. E., KON, M., KOOTSTRA, G. **Potential of repairing ischemically damaged kidneys *ex vivo***. Transplantation Proceedings Volume 37, Issue 1, January–February, Pages 375-376, 2005.

BRASILEIRO, B. G., PIZZOIOLO, V. R., MATOS, D.S., GERMANO A. M., JAMAL, C. M. **Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no “Programa de Saúde da Família”, Governador Valadares, MG, Brasil**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. [S.l]: v. 44, n. 4, 2008.

BUSATTA, C. **Caracterização química e atividade antimicrobiana *in vitro* em alimentos dos extratos de orégano e manjerona**. 2006. 110f. Dissertação (Mestre em Engenharia de Alimentos), Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI, Erechim/RS.

CARNEIRO, C. C. **Avaliação das atividades genotóxica, antigenotóxica, citotóxica, anticitotóxica, angiogênica e antiangiogênica de elagitaninos utilizando ensaios *in vitro* e *in vivo***. Tese – (Biologia), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 123 f., 2016.

CARVALHO, J. C. T. **Fitoterápicos antiinflamatórios: Aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas**. Ribeirão Preto, SP, Tecmedd, 480p., 2004.

CARITÁ, R. **Avaliação do potencial genotóxico e mutagênico de amostras de águas de recursos hídricos que recebem efluentes urbanos e industriais do pólo ceramista da cidade de Santa Gertrudes - SP**. Dissertação - (Toxicologia), Rio Claro, SP, 190 f., 2010.

CAROCHO, M. & FERREIRA, I. C. F. R. "A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives". *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15. 2013.

CELOTO, M. I. B., PAPA, M. F. S., SACRAMENTO, L. V. S., CELOTO, F. J. **Atividade antifúngica de extratos de plantas a *Colletotrichum gloeosporioides***. *Acta Scientiarum. Agronomy*, v. 3, n. 1, p. 31-38, 2008.

CERVATO, C., CARABELLI, M., GERVASIO, S., CITTERA, A., CAZZOLA, R., CESTARO, B. **Antioxidant properties of oregano [*Origanum vulgare*] leaf extracts**. *Journal of Food Biochemistry*. 24: 453-465, 2002.

CLEFF, M. B. **Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de *Origanum vulgare* L. frente a fungos de importância em veterinária com ênfase em *Candida* spp.** 2008. 114f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS.

CLEFF, M. B., MEINERZ, A.R., FARIA, R.O., XAVIER, M.O., SANTIN, R., NASCENTE, P.S., RODRIGUES, M.R., MEIRELES, M.C.A. **Atividade inibitória do óleo essencial de orégano em fungos de importância médica e veterinária**. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.62, n.5, p.1291-1294, 2010.

COCCIMIGLIO, J., ALIPOUR, M., JIANG, Z.-H., GOTTARDO, C., & SUNTRES, Z. (2016). **Antioxidant, Antibacterial, and Cytotoxic Activities of the**

Ethanollic *Origanum vulgare* Extract and Its Major Constituents. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 1–8. doi:10.1155/2016/1404505.

COMHAIR, S.A.A.; ERZURUM, S.C. **Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases.** American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology, v.283, p.L246-L255, 2002. doi: 10.1152/ajplung.00491.2001.

COUTINHO, D. F., TRAVASSOS, L. M. A., AMARAL, F. M. M. **Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas em comunidades indígenas no estado do Maranhão – Brasil.** Visão Acadêmica; 3 (1): 7-12, 2002.

COSTA, A. C. D. et al. **Citotoxicidade das águas do rio do Peixe (São Paulo-Brasil), em células meristemáticas de raiz de *Allium cepa* L.** Bioscience Journal, Maringá, PR, v. 31, n. 1, p. 248-258, 2014.

CORRÊA, R. M., PINTO, J. E. B. P., REIS, E. S, COSTA, L. C. B., ALVES, P. B., NICULAN, E. S., BRANT, R. S. **Adubação orgânica na produção de biomassa de plantas, teor e qualidade de óleo essencial de orégano (*Origanum vulgare* L.) em cultivo protegido.** Rev. bras. plantas med., Botucatu, v.12, n.1, p. 80- 89. jan./mar. 2010.

COTINGUIBA, G. G., NASCIMENTO SILVA, J. R., De SÁ AZEVEDO, R. R., ROCHA, T. J. M., DOS SANTOS, A. F. **2 Método de avaliação da defesa antioxidante: uma revisão de literatura.** Journal of Health Sciences, v. 15, n. 3, 2015.

CHALUB, AMANDA OLIVA SPAZIANI, CINTHIA ABILIO, AMANDA BERGAMO BUENO, SHIZUMI ISERI GIRALDELLI, MARINA MARTINS SOBREIRA, DORA INÉS KOZUSNY-ANDREANI. **Avaliação da atividade antimicrobiana e cicatrizante de plantas medicinais em ratos,** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Volume 22, Supplement 1, 2018, p. 42, ISSN 1413-8670, <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.10.079>.

CRUZ, R. G. **Atividade antioxidante de extratos vegetais: estudo das condições de extração e aplicação em sistema lipídico.** 2014. 97 f. Dissertação (Mestrado em Ciências). Universidade de São Paulo, Piracicaba – São Paulo, 2014.

DAFERERA, D. J., BASIL, N., ZIOGAS, N., POLISSIOU, M. G. **The effectiveness of plant essential oils on *Botrytis cinerea*, *Fusarium sp.* and *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*.** Crop Protection, 22, 39–44, 2003.

DAFERERA, D. J., ZIOGAS, B. N., POLISSIOU, M. G. **GC–MS analysis of essential oils from Greek aromatic plants and their fungitoxicity on *Penicillium digitatum*.** Journal of Agriculture Food Chemistry, 48, 2576–2581, 2000.

DAMASCENO, D.C. et al. **Radicais livres, estresse oxidativo e diabete.** Diabetes Clínica, v.5, n.5, p.355-361, 2002.

DORMAN, H. J. D., & DEANS, S. G. **Antimicrobial agents from plants: Antibacterial activity of plant volatile oils.** Journal of Applied Microbiology, 88, 308–316, 2000.

DMETZOS, C., PERDETZOGLU, D. K., TAN, K. **Composition and antimicrobial studies of the oils of *Origanum calcaratum* Juss. and *O. scabrum* Boiss. et Heldr. from Greece.** Journal of Essential Oil Research, 13, 460–462, 2001.

DROGE, W. **Free radicals in the physiological control of cell function.** Physiological reviews, v. 82, n. 1, p. 47-95, 2002.

ECYCLE. **BHA e BHT: substâncias nocivas à saúde estão presentes em alimentos e cosméticos.** Disponível em: <<https://www.ecycle.com.br/component/content/article/63-meio-ambiente/2206-o-que-e-sao-onde-estao-bha-bht-substancias-nocivas-batom-sombra-olho-maquagem-cosmetico-desodorante-protetor-perfume-alimento-conservante-antioxidante-enlatado-industrializado-conservador-regulamentacao-o-que-fazer-alternativas.html>>. Acesso em: 01 de Outubro de 2020.

ELSHAFIE, H.S.; ARMENTANO, M.F.; CARMOSINO, M.; BUFO, S.A.; DE FEO, V.; CAMELE, I. **Cytotoxic Activity of *Origanum Vulgare* L. on Hepatocellular Carcinoma cell Line HepG2 and Evaluation of its Biological Activity.** *Molecules* 2017, 22, 1435.

ELISABETSKY, E., SOUZA, G. C., **Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas.** IN: SIMÕES, C. M. O., SCHENKEL, E. P., GOSMANN, G., MELLO, J. C. P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P.R. Farmacognosia, da planta ao medicamento. 6ªed. Porto Alegre/Florianópolis: UFRS; p. 107-122, 2010.

- ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia. Ciência e Cultura. v. 55, p. 35-36, 2003.
- FISKEJÖ, G. **The *Allium* test as a satandar in environmental monitoring.** Hereditas, Lund, Suécia, v. 102, n. 1, p. 100-112, 1984.
- FIGUEIREDO, A. E. P. L. **Qualidade de vida e doenças crônicas.** Revista Ciência & Saúde, Porto Alegre, v. 5, n. 1, p. 1, jan./jun. 2012
- FILHO, R. D. S. et al. **Genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles and triggering of defense mechanisms in *Allium cepa*.** Genet. Mol. Biol., Curitiba, PR, v. AHEAD, p. 1-12, 2018.
- FERREIRA, I. C. F. R. & ABREU, R. **Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos.** Bioanálise, 1, 32-39, 2007.
- FERREIRA, V. R. F., BRANDÃO, R. M., DE FREITAS, M., SACZK, A. A., FELIX, F. DA S., SILLA, J. M., CARDOSO, M. DAS G. (2019). **Colorimetric, electroanalytical and theoretical evaluation of the antioxidant activity of *Syzygium aromaticum* L., *Origanum vulgare* L., *Mentha spicata* L. and *Eremanthus erythropappus* M. essential oils, and their major constituents.** New Journal of Chemistry. doi:10.1039/c8nj05893h
- FRESCURA, V. D. et al. **Post-treatment with plant extracts used in Brazilian folk medicine caused a partial reversal of the antiproliferative effect of glyphosate in the *Allium cepa* test.** Biocell, Santa Maria, RS, v. 37, n. 2, p. 23-28, 2013.
- FIGUEIRA, A. C. G. **Avaliação das atividades angiogênica/antiangiogênica e mutagênica/antimutagênica do óleo essencial da *Lantana camara* (cambará).** Dissertação – (Genética), Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO, 84 f., 2017.
- FIGUEREDO, C. A. D, GURGEL, I. G. D, JUNIOR, G. D. G. **A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios.** Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 381-400, 2014.

FRANCO, E. A. P. & BARROS, R. F. M. **Uso e diversidade de plantas medicinais no Quilombo Olho D'água dos Pires, Esperantina, Piauí.** Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v.8, n.3, p.78-88, 2006.

GALTER, I. N. **Avaliação da água do Rio Itapemirim/ES: aspectos abióticos e toxicogénicos.** Dissertação – (Genética), Universidade Federal do Espírito Santo - Alegre, 94 f., 2016.

GAMA, X. & SILVA, M. A. P. **A utilização da fitoterapia por idosos de um centro de saúde em área central da cidade de São Paulo.** Saúde Coletiva, v.11, n.3, p.79- 84, 2006.

GANDRA, ELIEZER & NOGUEIRA, MICHELLE & CHIM, JOSIANE & MACHADO, MIRIAN & RODRIGUES, ROSANE & ZAMBIAZI, RUI & VOLOSKI, FLÁVIA & SCHNEID KRONING, ISABELA & FREITAS, PRISCILA. (2013). **Potencial antimicrobiano y antioxidante de extractos vegetales de romero, hinojo, estragón y orégano.** 24-29.

GHELLER, A. C. G. V. et al. **Antimutagenic Effect of Hibiscus sabdariffa L. Aqueous Extract on Rats Treated with Monosodium Glutamate.** The Scientific World Journal, Mato Grosso, Sinop, v. 2017, n. 1, p. 1-8, 2017

GOTTLIEB, M. G. V., CRUZ, I. B. M., SCHWANKE, C. H. A., BODANESE, L. C. **Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente.** Scientia Medica, 20, 243-249, 2010.

GRANT, W. F. **Chromosome aberration assays in *Allium cepa*: A report of the U.S. Environmental protection Agency Gene-Tox Program.** Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology, Quebec, Canadá, v. 99, n. 3, p. 273-291, 1982.

GRBOVIĆ F., STANKOVIĆ, M.S., ČURČIĆ, M., ĐORĐEVIĆ, N., ŠEKLIĆ, D., TOPUZOVIĆ, M., MARKOVIĆ, S. **In Vitro Cytotoxic Activity of Origanum vulgare L. on HCT-116 and MDA-MB-231 Cell Lines.** Plants (Basel). Jun 25;2(3):371-8, 2013.

GUARIM NETO G., GUARIM V. L. M. S., NASCIMENTO, N. P. O. **Etnobotânica no pantanal: o saber botânico tradicional pantaneiro.** FLOVET, n. 2, p. 1-68/Dezembro 2010.

GURIB- FAKIM, A. **Medicinal plants: traditions of yesterday**. Mol Aspects Med. 27: 1-93, 2006.

HALLIWELL, B. & WHITEMAN, M. **Measuring reactive species and oxidative damage *in vivo* and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?** Br J Pharmacol. 142(2): 231-55, 2004.

HALF E. & ARBER N. **Colon cancer: Preventive agents and the present status of chemoprevention**. Exp.Opin. Pharmacother. 2009;10: 211–219. doi: 10.1517/1465656080256015.

HARLEY, R. M., KUBITZKI, K.; KADEREIT, J. W. **Flowering Plants, dicotyledones: Lamiales except Acanthaceae including Avicinniaceae. The families and genera of vascular plants; 7**. Springer – Verlag Berlin Heidelberg New York, 484p, 2004.

HARLEY, R., FRANÇA, F., SANTOS. E. P., SANTOS, J. S. (2010). **Lamiaceae in lista de espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Acesso em 29 setembro de 2020.

HENN, J. D., BERTOL, T. M., MOURA, N. F. DE, COLDEBELLA, A. BRUM, P. A. R., CASAGRANDE, M. (2010). **Oregano essential oil as food additive for piglets: antimicrobial and antioxidant potential**. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 39(8), 1761-1767. <https://doi.org/10.1590/S1516-35982010000800019>.

HSIOU-YU DING, TZUNG-HAN CHOU, CHIA-HUA LIANG. **Antioxidant and antimelanogenic properties of rosmarinic acid methyl ester from *Origanum vulgare***, *Food Chemistry*, Volume 123, Issue 2, 2010, Pages 254-262, ISSN 0308-8146, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.04.025>.

HERBÁRIO AQUILÉA. **Orégano**. Disponível em: <http://www.cotianet.com.br/eco/herb/>. Acesso em: 29 de Setembro de 2020.

INFO CENTER (2018). **Oregano Wonders**. Disponível em: <http://blog.elmasgreens.com/oregano-wonders/> Acesso em em 30 de setembro de 2020.

JUHÁS, S. et al. **Effects of borneol and thymoquinone on TNBS-induced colitis in mice.** Folia Biologica (Praha), n. 54, p.1-7, 2008.

JOLY, A. B. **Botânica: introdução à taxonomia vegetal.** Ed. Nacional, São Paulo, SP, p.583-586, 1983.

JUNIOR, V. F. V., PINTO, A. C., MACIEL, M. A. M. **Plantas medicinais: cura segura?** Quím. Nova, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

KAURINOVIC, B., POPOVIC, M., VLAISAVLJEVIC, S., TRIVIC S. **Capacidade antioxidante de extratos de Ocimum basilicum L. e Origanum vulgare L..** Moléculas . 2011; 16 (9): 7401-7414. Publicado em 30 de agosto de 2011. Doi: 10.3390 / moléculas16097401.

KIEFER NURSERY (2020). **Oregano.** Disponível em: <https://kiefernursery.com/?post_type=product&s=oregano> Acesso em 30 de setembro de 2020.

KRISHNAN,R. K., SIVARAJAN, M., BABUSKIN, S., ARCHANA, G.,AZHAGU SARAVANA BABU, P., AND SUKUMAR, M. (2015). **Kinetic modeling of spice extraction from S. aromaticum and C. cassia,** J.]Food Eng., 117, 326–332

KRÜGER, R. A. **Análise da toxicidade e da genotoxicidade de agrotóxicos utilizados na agricultura utilizando bioensaios com *Allium cepa*.** Dissertação – (Qualidade Ambiental), Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, RS, 58 f., 2009.

KRUPPA, P. C. & RUSSOMANNO, O. M. R. **Ocorrência de fungos em sementes de plantas medicinais, aromáticas e condimentares da família Lamiaceae.** Tropical Plant Pathology, v. 33, n. 1, p. 45-51, 2008.

KUMAR, V., KHAN, A. A., TRIPATHI, A., DIXIT, P. K., BAJAJ, U. K. **Role of oxidative stress in various diseases: relevance of dietary antioxidants.** The Journal of Phytopharmacology, v. 4, p. 126-132, 2015.

KURŞAT, M., EMRE, İ., YILMAZ, Ö., & ERECEVIT, P. (2011). **Antioxidant and antimicrobial activity in the seeds of *Origanum vulgare L. subsp. gracile* (C. Koch)**

Ietswaart and *Origanum acutidens* (Hand.-Mazz.) Ietswaart from Turkey. *Grasas y Aceites*, 62(4), 410–417.

LIMA, C. F. et al. **Metformin-like effect of *Salvia officinalis* (common sage): is it useful in diabetes prevention?** *British Journal of Nutrition*, n. 96, p.326-333, 2006.

LAMBERTUCCI, R. H. **Controle da produção muscular de espécies reativas e citocinas por ácido palmítico e eletroestimulação: possíveis implicações no envelhecimento.** 2009, 183 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

LAMBERT, R. J. W., SKANDAMIS, P. N., COOTE, P. J. **A Study of the minimum 302 inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and 303 carvacrol.** *J. Appl. Microbiol.*, v.91, p.453-462, 2001.

LEITE L.M.G.S., BRASIL R.L.F; MARQUES T.M.A.; CRUZ J.B.; CATÃO C.D.S. **Estresse Oxidativo e Envelhecimento Humano: Uma Revisão Sistemática.** *Anais. CIEH*, vol. 2, n.1. ISSN 2318-0854, 2015.

LEANDRO, R. N. **Valiação do potencial anti-inflamatório, antioxidante e antimicrobiano de extratos de segurelha, salsa e coentros.** 2015. 65 f. Tese (Doutorado) - Curso de Tecnologia e Segurança Alimentar, Faculdade de Ciências e Tecnologia Nova de Lisboa, Lisboa, 2015.

LEME, D. M., ANGELIS, D. D. F. D, MARIN-MORALES, M. A. **Action mechanisms of petroleum hydrocarbons present in waters impacted by an oil spill on the genetic material of *Allium cepa* root cells.** *Aquatic Toxicology*, Rio Claro, SP, v. 88, n. 4, p. 214-219, 2008.

LEMOS, M. R. B., SIQUEIRA, E. M. A., ARRUDA, S. F., ZAMBIAZI, R. C. **The effect of roasting on the phenolic compounds and antioxidant potential of baru nuts [*Dipteryx alata* Vog.].** *FoodResearchInternational*, Pelotas, v. 2, n. 48, p.592-597, out. 2012

LORENZI H. & MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** 2ªed. Nova Odessa: Plantarum; 2008.

LUZ, M. T. **Cultura contemporânea e medicinas alternativas: novos paradigmas em saúde no fim do século XX**. *Physis*; 15(Supl.): 145-176, 2005.

MACHADO, F. R. S., PINHEIRO, R., GUIZARDI, F. L. **As novas formas de cuidado integral nos espaços públicos de saúde**. In: PINHEIRO, R., MATTOS, R. A.(Orgs.). *Cuidado: as fronteiras da integralidade*. RJ: CEPESC/UERJ, ABRASCO, 2006.

MAYER, B. et al. **Gastroprotective constituents of *Salvia officinalis* L.** *Fitoterapia*, v.. 80, p.421-426, 2009.

MATSUMOTO, S. T. et al. **Genotoxicity and mutagenicity of water contaminated with tannery effluents, as evaluated by the micronucleus test and comet assay using the fish *Oreochromis niloticus* and chromosome aberrations in onion root-tips**. *Genet. Mol. Biol.*, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 148-158, 2005.

MACIEL, M. A. M., PINTO, A. C., VEIGA JR., V. F., GRYNBERG, N. F., ECHEVARRIA, A. **Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares**. *Quím. Nova* 25 (3): 429-438, 2002.

MACHADO, M., BRUNO, K., MELO, M. E KOIKE, M. **Fitoterapia brasileira: análise dos efeitos biológicos da sucupira (*Bowdichia virgilioides* e *Pterodon emarginatus*)**, *Brazilian Journal of Natural Sciences*, 1(2), p. 7, 2018.

MACHLIN, L. J. & BENDICH, A. **Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients**. *The FASEB Journal*, v. 1, n. 6, p. 441-445, 1987.

MAHFOUF, N., BENNADJA, S., NASRI, H., DJAHOUDI, A., & HENI, S. (2017). **Antioxidant and Antibacterial Activities of the Essential Oil of *Origanum vulgare* L. Against *Escherichia coli* Strains**. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 20(5), 1391–1399. doi:10.1080/0972060x.2017.1404497.

MAGDER, S. **"Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life?"** *Critical Care*, 10, 208. 2006.

MARTINS, E. R., CASTRO, D. N., CASTELLANI, D. C., DIAS J. E. **Plantas Medicinais**. Viçosa. UFV, Imprensa Universitária, 220 p, 1994.

MANOHAR, V., INGRAM, C., GRAY, J., TALPUR, N. A., ECHARD, B. W., BAGCHI, D., PREUSS H. G. **Antifungal activities of origanum oil 309 against *Candida albicans***. Mol Cel. Biochem., v.228, p.111-117, 2001.

MARIUTTI, L. R. B & BRAGANOLO, N. **Revisão: Antioxidantes naturais da família Lamiaceae - Aplicação em produtos alimentícios**. Braz J Food Technol 10: 96-103, 2007.

MECHERGUI, K., JAOUADI, W., COELHO, J. P., & KHOUJA, M. L. (2016). **Effect of harvest year on production, chemical composition and antioxidant activities of essential oil of oregano (*Origanum vulgare* subsp *glandulosum* (Desf.) Ietswaart) growing in North Africa**. Industrial Crops and Products, 90, 32–37. doi:10.1016/j.indcrop.2016.06.011.

MEDRESUMOS. Mutações Gênicas. (2012). Disponível em: <<http://unifenasresumida.blogspot.com/2012/03/mutacoes-genicas.html>>. Acesso em: 03 de outubro de 2020.

MICHEAL, A. S. & SUBRAMANYAM, M. **Influência da sericina no alívio do estresse oxidativo induzido por peróxido de hidrogênio no bicho-da-seda *Bombyx mori* : Papel dos aminoácidos**. Information Systems Journal , 11 , 257-272, 2014.

MORAIS, S. M., CAVALVANTI, E. S. D., COSTA, S. M. O., AGUIAR, L. A. **Artigo no Brasil**. Revista Brasileira de Farmacognosia v. 19, p. 315–320 , 2009.

MOGHROVYAN, A., SAHAKYAN, N., BABAYAN, A., CHICHOYAN, N., PETROSYAN, M., & TRCHOUNIAN, A. (2019). **Essential oil and ethanol extract of oregano (*Origanum vulgare* L.) from Armenian flora as natural source of terpenes, flavonoids and other phytochemicals with antiradical, antioxidant, metal chelating, tyrosinase inhibitory and antibacterial activity**. Current Pharmaceutical Design, 25. doi:10.2174/1381612825666190702095612.

MORSHELOO, M. R., MUMIVAND, H., CRAKER, L. E., & MAGGI, F. (2017). **Chemical composition and antioxidant activity of essential oils in *Origanum vulgare* subsp. *gracile* at different phenological stages and plant parts**. Journal of Food Processing and Preservation, 42(2), e13516. doi:10.1111/jfpp.13516.

MOULODI F, ALIZADE KHALEDABAD M, MAHMOUDI M, REZAZAD BARI M. **Chemical Composition, Antimicrobial And Antioxidant Properties of Essential Oil of *Origanum vulgare* ssp. *Gracile***. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(10):36-44.

MOSMANN T. **Ensaio colorimétrico rápido para crescimento e sobrevivência celular: aplicação a ensaios de proliferação e citotoxicidade**. J. Immunol. Métodos. 1983; 65 : 55–63. doi: 10.1016 / 0022-1759 (83) 90303-4.

MOORE, M. YOUSEF E E. TSIANI, J. "**Anticancer effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract and rosemary extract polyphenols,**" *Nutrients* , vol. 8, não. 11, pág. 731, 2016.

MUKHERJEE A., BASU S., SARKAR N., GHOSH A. **Advances in cancer therapy with plant based natural products**. Curr. Med. Chem. 2001;12:1467–1468.

NASCIMENTO, C. et al. **Regulamentação e Consumo de Fitoterápicos no Brasil como Prática Complementar de Saúde**. Journal of Nutrology, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 67-74, 2018.

NATURESCAPE (2020). **Wild marjoram seed packet 1g (*Origanum vulgare*)(approx 11000 seeds)**. Disponível em: < <https://www.naturescape.co.uk/product/wild-marjoram-seedpacket/>> Acesso em em 30 de setembro de 2020.

NUSSBAUMER, S, BONNABRY, P, VEUTHEY, JL, SANDRINE, F. **Analysis of anticancer drugs: a review**. Talanta. 2011;85:2265–2289.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Folha informativa – Câncer**. Brasília (DF); 2018

PAIXÃO, N., PERESTRELO, R., MARQUES, J. C., and CAMARA, J. S. (2007). **Relationship between antioxidant capacity and total phenolic content of red, rose and white wines**, Food Chem., 105, 204–214.

PANDEY A, BELWAL T, TAMTA S, BHATT ID, RAWAL RS. **Phenolic compounds, antioxidant capacity and antimutagenic activity in different growth stages of in vitro raised plants of *Origanum vulgare* L**. Mol Biol Rep. 2019 Apr;46(2):2231-2241. doi: 10.1007/s11033-019-04678-x.

PARK, J. H., KANG, S. N., SHIN, D., & SHIM, K. S. (2014). **Antioxidant Enzyme Activity and Meat Quality of Meat Type Ducks Fed with Dried Oregano (*Origanum vulgare* L.) Powder**. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 28(1), 79–85. doi:10.5713/ajas.14.0313.

PANIZZA, S. T. et al. **Fitoterapia & Terapias complementares**. [2015] Disponível em: Acesso em: 01 de outubro de 2020.

PEAK, P. W., PUSSEL, B. A., MARTYN, P., TIMMERMANS, V., CHARLESWORTH, J. A. **The inhibitory effect of rosmarinic acid on complements involves the 5 convertase**. *International Journal of Immunopharmacology*. 13: 853-857, 1991.

PORTO, C. D., CALLIGARIS, S., CELLOTTI, E., and NICOLI, M. C. (2000). **Antiradical properties of commercial cognacs assessed by the DPPH. test**, *J. Agri. Food Chem*, 48, 4241–4245.

PISOSCHI, A. M., & POP, A. **O papel dos antioxidantes na química do estresse oxidativo: uma revisão**. *European Journal of Medicinal Chemistry* , 97 , 55-74, 2015.

PITARO, S.P.; FIORANI, L.V. and JORGE, N.. **Potencial antioxidante dos extratos de manjeriço (*Ocimum basilicum* Lamiaceae) e orégano (*Origanum vulgare* Lamiaceae) em óleo de soja**. *Rev. bras. plantas med.* [online]. 2012, vol.14, n.4, pp.686-691. ISSN 1516-0572. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000400017>.

QUIROGA, P. R., GROSSO, N. R., LANTE, A., LOMOLINO, G., ZYGADLO, J. A., & NEPOTE, V. (2012). **Chemical composition, antioxidant activity and anti-lipase activity of *Origanum vulgare* and *Lippia turbinata* essential oils**. *International Journal of Food Science & Technology*, 48(3), 642–649. doi:10.1111/ijfs.12011 url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/ijfs.12011.

RADHA KRISHNAN, P. AZHAGU SARAVANA BABU, S. BABUSKIN, M. SIVARAJAN & M. SUKUMAR (2015) **Modeling the Kinetics of Antioxidant Extraction from *Origanum vulgare* and *Brassica nigra***, *Chemical Engineering Communications*, 202:12, 1577-1585, DOI: 10.1080/00986445.2014.957757

RAMALHO, V. C., JORGE, N. **Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos.** Química Nova, São Paulo, v.29, n. 4, p.755-760, 2006.

RICE-EVANS, C. & BURDON, R. **Free radical-lipid interactions and their pathological consequences.** Progress in lipid research, v. 32, n. 1, p. 71-110, 1993.

RODRIGUES, R. M. et. al. **Matérias estranhas e identificação histológica em manjerona (*Origanum majorana* L.), orégano (*Origanum vulgare* L.) e salsa (*Petroselinum sativum* Hoffm.), em flocos, comercializados no estado de São Paulo.** Rev Inst Adolfo Lutz, v. 64, n.1, p. 25-30, 2005.

SADOWSKA-BARTOSZ I., BARTOSZ G. **Effect of Antioxidants Supplementation on Aging and Longevity.** Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, Article ID 404680, pg 1-17, 2014.

SAHOO, N., MANCHIKANTI, P., DEY, S. **Herbal drugs: Standards and regulation.** Fitoterapia, v. 81, n. 6, p. 462-471, 2010.

SHAHIDI, F. et al. **Phenolic antioxidants.** Critical Reviews In Food Science And Nutrition, v. 32, n. 1, p. 67-103, 1992.

SANSEVERINO M. T. V., SPRITZER, D. T., SCHULER-FACCINI, L. **Manual de Teratogênese.** Porto Alegre: Editora da Universidade, UFRGS, pp. 423-450, 2001.

SANTOS, A. E. **Avaliação do potencial antioxidante e caracterização química das frações cromatográficas e extrato etanólico das folhas de *Bauhinia longifolia*.** 2008. Trabalho (Licenciatura em Química)- Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco – FASF, 2008.

SHIRZAD, H, TAJI, F, RAFIEIAN-KOPAEI, M. **Correlation between antioxidant activity of garlic extracts and WEHI-164 fibrosarcoma tumor growth in BALB/c mice.** J Med Food. 2011;14:969–974.

SHIRI, E., ABOLHASSANI, F., KHOSRAVIZADEH, Z., NAJAFI, A., KHANEZAD, M., VAZIRIAN, M. HEDAYATPOUR, A. (2020). **Aqueous *Origanum Vulgare* Extract Improves the Quality of Cryopreserved Human Spermatozoa Through Its Antioxidant Effects.** Biopreservation and Biobanking. doi:10.1089/bio.2020.0008.

SILVA, C. T. & JASIULIONIS, M. G. **Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer.** *Ciência e Cultura*, 66, 38-42, 2014.

SILVA CRE, BORGES FFV, BERNARDES A, PEREZ CN, SILVA DDME, CHEN-CHEN L (2015) **Genotoxic, Cytotoxic, Antigenotoxic, and Anticytotoxic Effects of Sulfonamide Chalcone Using the Ames Test and the Mouse Bone Marrow Micronucleus Test.** *PLoS ONE* 10(9): e0137063. doi:10.1371/journal.pone.0137063.

SIMÕES, C. M. O., SCHENKEL, E. P., GOSMANN, G., MELLO, J. C. P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R. **Avaliação da quantidade de matérias-primas vegetais.** *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, p. 1102, 2003.

SOKOVIC, M., TZAKOU, O., PITAROKILI, D., COULADIS, M. **Antifungal activities of selected aromatic plants growing wild in Greece.** *Nahrung-Food*, 46(5), 317–320, 2002.

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

SOUZA, E. L., STAMFORD, T. L. M., LIMA, E. O., TRAJANO, V. N., BARBOSA FILHO, J. M. **Orégano (*Origanum vulgare* L., Lamiaceae): uma especiaria como potencial fonte de compostos antimicrobianos.** *Ver. Hig. Alim.*, v.19, n.132, p.40-45, 2005.

SOUZA, V. C. **Botânica Sistemática: Guia Ilustrado das Famílias de Angiospermas da Flora Brasileira.** Nova Odessa. SP. Instituto Plantarum, 2005.

SOUZA, V. A., LIMA, D. C. S., VALE, C. R. **Avaliação do conhecimento Etnobotânico de plantas medicinais pelos alunos de ensino médio da cidade de Inhumas, Goiás.** *Revista Eletrônica de Educação da Faculdade Araguaia*, 8, 13-30, 2015.

STANOJEVIĆ, L.J.P., STANOJEVIĆ, J.S., CVETKOVIĆ, D.J., ILIĆ, D.P.: **Antioxidant activity of oregano essential oil (*Origanum vulgare* L.).** *Biologica Nyssana*, 7 (2), December 2016: 131-139.

TABANCA, N., DEMIRCI, F., OZEK, T., TUMEN, G., BASER, K. H. C. **Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Origanum x dolichosiphon*** P.H. Davis. *Chemistry of Natural Products*, 37, 238–241, 2001.

TEIXEIRA J., FEIO M., FIGUEIRA M.L. **O Papel do Stress Oxidativo no Envelhecimento e na Demência.** *Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca*, EPE, vol. 12, nº 1, pg. 1-15, 2014.

TORRE, M. P., VIZMANOS, J. L., CAVERO, R. Y., & CALVO, M. I. (2020). **Improvement of antioxidant activity of oregano (*Origanum vulgare* L.) with an oral pharmaceutical form.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, 110424. doi:10.1016/j.biopha.2020.110424.

VAZIRIAN, M., MOHAMMADI, M., FARZAEI, M., AMIN, G., AMANZADEH, Y. (2015). **Chemical composition and antioxidant activity of *Origanum vulgare* subsp. *vulgare* essential oil from Iran.** *Research Journal of Pharmacognosy*, 2(1), 41-46.

VARANDA, E. A. **Atividade mutagênica de plantas medicinais.** *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, Araraquara, SP, v. 27, n. 1, p. 1-7, 2006.

VASCONCELOS, S. M. L., GOULART, M. O. F., MOURA, J. B. D. F., MANFREDINI, V., BENFATO, M. D. S., KUBOTA, L. T. **Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação.** *Química Nova*, 2007.

VEIGA JUNIOR, V. F., MACIEL, M. A. M., PINTO A. C. **Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares.** *Química Nova*. 25(3): 429-38, 2002.

WOJDYŁO, A., OSZMIANSKI, J., CZEME, R. **Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs.** *Food Chemistry*, 105(3), 940–949, 2007.

VELICKOVIC, J & DIMITRIJEVIC, D. & KOSTIC, D. & MITIC, S & MITIĆ, M. (2014). **Total phenol, flavonoid and heavy metal content and antioxidant activity of solvent extracts of *Origanum vulgare* L.** *Facta universitatis - series: Physics, Chemistry and Technology*. 12. 47-54. 10.2298/FUPCT1401047V.

YESIL-CELIK TAS, O., SEVIMLI, C., BEDIR, E., VARDAR-SUKAN, F. **Inhibitory effects of rosemary extracts, carnosic acid and rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines.** *Plant Foods for Human Nutrition*, v. 65, n. 02, p. 158-163. 2010.

ZANON, G. **Análise Fitoquímica e Estudo das Atividades Antimicrobiana, Antioxidante e de Inibição da Enzima Acetilcolinesterase das espécies *Zanthoxylum rhoifolium* e *Zanthoxylum hyemale*.** 2010. 174p. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rs, Brasil, 2010.

ZHANG, X.-L., GUO, Y.-S., WANG, C.-H., Li, G.-Q., XU, J.-J., CHUNG, H. Y., WANG, G.-C. (2014). **Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities.** *Food Chemistry*, 152, 300–306. doi:10.1016/j.foodchem.2013.11.153.