

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VALTER PAES DE ALMEIDA

AVALIAÇÃO QUÍMICA E BIOLÓGICA DE ESPÉCIES DE *Baccharis* (ASTERACEAE)

PONTA GROSSA

2024

VALTER PAES DE ALMEIDA

AVALIAÇÃO QUÍMICA E BIOLÓGICA DE ESPÉCIES DE *Baccharis* (ASTERACEAE)

Tese apresentada para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas na Universidade Estadual de Ponta Grossa, no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Fármacos, medicamentos e biociências aplicadas à Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Jane Manfron
Coorientador: Prof. Dr. Arquimedes Gasparotto Junior

PONTA GROSSA

2024

A447 Almeida, Valter Paes de
Avaliação química e biológica de espécies de *Baccharis* (Asteraceae) / Valter Paes de Almeida. Ponta Grossa, 2024.
141 f.

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas - Área de Concentração: Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Jane Manfron.

Coorientador: Prof. Dr. Arquimedes Gasparotto Junior.

1. Asteraceae. 2. Citotoxicidade. 3. Cromatografia gasosa. 4. Inseticida. 5. Repelente. I. Manfron, Jane. II. Gasparotto Junior, Arquimedes. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia. IV.T.

CDD: 615

	<p>PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS</p> <p>Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e a Universidade Estadual de Ponta Grossa</p>	
---	--	---

ATA DE EXAME DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA NÚMERO 05/2024 DO DOUTORANDO VALTER PAES DE ALMEIDA, REALIZADA NO DIA 27 DE MAIO DE 2024, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos vinte e sete dias do mês de maio de dois mil e vinte e quatro, às 14h, na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), em sessão aberta, por videoconferência, sob a presidência da Professora Doutora Jane Manfron, reuniu-se a Banca Examinadora de defesa de tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas do doutorando **VALTER PAES DE ALMEIDA**, na linha de pesquisa: Avaliação Química e Biológica de Produtos Naturais, constituída pela Professora Doutora JANE MANFRON e demais Doutores (membros titulares): PATRÍCIA MATHIAS DÖLL BOSCARDIN (UEPG/PR); CARLA CRISTINE KANUNFRE (UEPG/PR); DOUGLAS SIQUEIRA DE ALMEIDA CHAVES (UFR/RJ); e MANUEL AGUSTIN MINTEGUIAGA CARBAJAL (UDELAR/URUGUAY). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem o exame de defesa de tese de Doutorado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores, para arguição. O título do trabalho foi: “**AVALIAÇÃO QUÍMICA E BIOLÓGICA DE ESPÉCIES DE Baccharis (ASTERACEAE)**”. Encerrada a defesa, a banca considerou aprovada a tese, considerada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. O aluno deverá entregar, no prazo de até 30 (trinta) dias, a versão definitiva da Tese de Doutorado, com as modificações sugeridas pelos membros da Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): _____

Alteração de título: sim não

Novo título: _____



JANE MANFRON
(UEPG)
Presidente



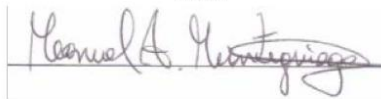
PATRÍCIA MATHIAS DÖLL BOSCARDIN
(UEPG/PR)
Titular



CARLA CRISTINE KANUNFRE
(UEPG/PR)
Titular



DOUGLAS SIQUEIRA DE ALMEIDA CHAVES
(UFR/RJ)
Titular



MANUEL AGUSTIN MINTEGUIAGA CARBAJAL
(UDELAR/URUGUAY)
Titular

AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder a vida, resiliência, paciência, confiança e principalmente saúde nesse momento de pandemia que toda a humanidade passou.

Aos meus pais Lilia e Jair, que me deram o maior presente, a vida, que com conselhos me ajudaram nessa caminhada, me incentivaram nos momentos de dificuldades e me mantiveram na fé em Deus para vencer os desafios. Muito obrigado por todos os esforços, pelo amor infinito e por estarem presentes em todos os momentos.

A minha segunda mãe “Tetê”, que nunca me deixou desviar do caminho de realizar coisas boas, sempre me passou tranquilidade e esteve sempre presente em todos os momentos da minha vida. Obrigado pelo amor, paciência e carinho.

Aos meus irmãos Vinícius e Vitor, pelo apoio e por deixar sempre a caminhada da vida mais leve e divertida.

A toda a minha família, pelo incentivo, paciência, amor e companheirismo.

A minha esposa e companheira de todos os dias Sara Emilia Lima Tolouei, pelo incentivo, paciência, carinho, amor e por sempre deixar meus dias mais leves e alegres. Obrigado por sempre me apoiar e não me deixar perder o foco dos meus objetivos.

A minha orientadora Profa. Dra. Jane Manfron, que desde a graduação enxergou meu potencial e minha vontade em trabalhar com a pesquisa. Obrigado pela confiança em mim, por sempre estar presente, pelos excelentes conselhos durante a minha caminhada como pesquisador, por se doar sempre para seus “filhos científicos” e pelos momentos de brincadeira e leveza no laboratório.

A esta Universidade, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, seu corpo docente, administração, direção, técnicos, que oportunizaram as ferramentas para a pesquisa, expandiram meus conhecimentos e trouxeram visões de ética e moral.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Arquimedes Gasparotto Junior e toda a equipe do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular da UFGD pelo incentivo a pesquisa, proporcionar expandir meus conhecimentos, pela paciência e empenho.

Ao Prof. Dr. Gustavo Heiden, que nos forneceu as plantas para esse estudo e incentivou a dar continuidade ao trabalho de mestrado. Obrigado pela confiança.

Aos meus amigos e colegas de laboratório que sempre me deram apoio e incentivo nessa trajetória. Obrigado em especial aos amigos Guilherme, Evelyn, Jéssica e Lislaine, que encararam junto comigo essa trajetória da pesquisa, que muitas vezes foram ouvidos nas conquistas e também derrotas, tiveram paciência e muitas vezes foram o alívio cômico da pesquisa.

“Não espere por uma crise para descobrir o que é importante na vida”
(Platão)

RESUMO

Baccharis é um gênero amplamente distribuído nas Américas, compreendendo 442 espécies, sendo 40% destas ocorrendo no Brasil. Espécies de *Baccharis* são conhecidas na medicina popular como “carquejas” e “vassouras”, sendo usadas especialmente na forma de chás como anti-inflamatório, digestivo e diurético. O amplo uso das espécies desse gênero na medicina tradicional pode ser atribuído aos principais grupos químicos, os flavonoides e terpenoides, em especial os óleos essenciais. As substâncias presentes nas espécies apresentam grande importância comercial e industrial, contudo, as espécies ainda carecem de estudos sobre a composição química, atividades biológicas e segurança no uso. Portanto, esse estudo tem por objetivo investigar a composição química e as atividades biológicas de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. dracunculifolia*, *B. erigeroides*, *B. microdonta*, *B. napaea*, *B. ochracea*, *B. pauciflosculosa*, *B. pluricapitulata*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*. Por meio de análises histoquímicas foi possível localizar as estruturas responsáveis pela compartimentalização dos principais metabólitos secundários de espécies de *Baccharis*, sendo óleos essenciais e óleos resinas encontrados nos dutos secretores e tricomas glandulares, e os compostos fenólicos no mesofilo, córtex caulinar e sistemas vasculares. Através de CG-EM, o perfil químico dos óleos essenciais de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata* foram investigados, sendo os componentes majoritários, os sesquiterpenos oxigenados espatulenol (7,48-38,56%) e óxido de cariofileno (11,04-11,11%). O potencial citotóxico dos óleos essenciais de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata* também foram investigados, sendo que quase todos apresentaram citotoxicidade contra as quatro linhagens de câncer SK-MEL, KB, BT-549 e SK-OV-3, exceto o óleo essencial de *B. erigeroides*. No que se refere às células normais de rim, a maioria das amostras foram citotóxicas contra ambas LLC-PK1 e Vero, com exceção de *B. erigeroides*, que não apresentou citotoxicidade na linhagem celular Vero. Foram realizados bioensaios repelentes e inseticidas dos óleos essenciais de *B. microdonta*, *B. punctulata*, *B. reticularioides*, *B. sphenophylla* e *B. pauciflosculosa*, nos quais as atividades repelentes dos óleos essenciais de *B. microdonta* e *B. punctulata* (a 10 µg/cm²) e as substâncias isoladas espatulenol e kongol, foram semelhantes ao DEET (25 nmol/cm²). *Baccharis punctulata* apresentou maior ação inseticida (DL₅₀ = 20,4 ppm), dentre as cinco espécies avaliadas. Ensaio de toxicidade aguda foi realizada em *B. dracunculifolia* e o extrato aquoso e o óleo essencial não apresentaram toxicidade até a dose de 2.000 mg/kg em ratas. Esse é o primeiro estudo a investigar a composição química e atividades biológicas de *B. albilanosa*, *B. erigeroides*, *B. napaea* e *B. pluricapitulata*. Por fim, este trabalho traz informações inéditas para o gênero *Baccharis* agregando ainda mais valor industrial, comercial e o potencial terapêutico das espécies.

Palavras-chave: Asteraceae. Citotoxicidade. Cromatografia Gasosa. Inseticida. Repelente. Óleo essencial.

ABSTRACT

Baccharis is a genus widely distributed in the Americas, comprising 442 species, 40% of which occur in Brazil. *Baccharis* species are known in folk medicine as “carquejas” and “vassouras”, being used especially in tea form as anti-inflammatory, digestive and diuretic. The wide use of species of this genus in traditional medicine can be attributed to the main chemical groups, flavonoids and terpenoids, especially essential oils. The substances present in the species have great commercial and industrial importance; however, the species still lacks studies on the chemical composition, biological activities and safety in use. Therefore, this study aims to investigate the chemical composition and biological activities of *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. dracunculifolia*, *B. erigeroides*, *B. microdonta*, *B. napaea*, *B. ochracea*, *B. pauciflosculosa*, *B. pluricapitulata*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*. Through microchemical analysis it was possible to locate the structures responsible for the compartmentalization of the main secondary metabolites of *Baccharis* species, being essential oils and oleoresins found in the secretory ducts and glandular trichomes, and the phenolic compounds in the mesophyll, stem cortex and vascular systems. By means of GC-MS, the chemical profile of the essential oils from *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* and *B. pluricapitulata* were investigated, in which spathulenol (7.48-38.56%) and caryophyllene oxide (11.04-11.11%) presented as major components. The cytotoxic potential of the essential oils from *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* and *B. pluricapitulata* were also investigated, and almost all of which showed cytotoxicity against the four cancer strains SK-MEL, KB, BT-549 and SK-OV-3, except the essential oil of *B. erigeroides*. Regarding normal kidney cells, most samples were cytotoxic against both LLC-PK1 and Vero, with the exception of *B. erigeroides*, for which there was no cytotoxicity in the Vero cell line. Repellent and insecticidal bioassays of the essential oils of *B. microdonta*, *B. punctulata*, *B. reticularioides*, *B. sphenophylla* and *B. pauciflosculosa* were carried out, in which the repellent activities of essential oils of *B. microdonta* and *B. punctulata* (a 10 µg/cm²), and the isolated compounds spathulenol and kongol were similar to DEET (25 nmol/cm²). *Baccharis punctulata* showed the highest insecticidal action (DL₅₀ = 20.4 ppm) among the five species evaluated. Acute toxicity assay was performed on *B. dracunculifolia* and the aqueous extract and essential oil showed no toxicity up to the dose of 2.000 mg/kg in rats. This is the first study to investigate the chemical composition and biological activities of *B. albilanosa*, *B. erigeroides*, *B. napaea* e *B. pluricapitulata*. Finally, this work brings unprecedented information to the genus *Baccharis*, adding even more industrial and commercial value and the therapeutic potential of the species.

Keywords: Asteraceae. Citotoxicity. Essential oil. Gas Chromatography. Insecticidal. Repellent.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1 FAMÍLIA ASTERACEAE	14
3.2 GÊNERO <i>Baccharis</i>	14
3.3 ESPÉCIES DE <i>Baccharis</i>	20
3.3.1 <i>Baccharis albilanosa</i> A.S.Oliveira & Deble	20
3.3.2 <i>Baccharis coridifolia</i> DC.	22
3.3.3 <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC.....	24
3.3.3.1 Habitat, morfologia e anatomia	25
3.3.3.2 Medicina tradicional	26
3.3.3.3 Própolis verde brasileira	26
3.3.3.4 Composição química	27
3.3.3.5 Atividades biológicas	39
3.3.3.5.1 Atividades antimicrobianas	39
3.3.3.5.2 Efeitos antivirais.....	40
3.3.3.5.3 Atividades anti-inflamatórias	40
3.3.3.5.4 Efeitos gastroprotetores	40
3.3.3.5.5 Atividades dermatológicas	41
3.3.3.5.6 Efeitos antimutagênicos.....	42
3.3.3.5.7 Potencial inseticida	43
3.3.3.6 Aplicações nanotecnológicas.....	43
3.3.3.7 Segurança, toxicidade e ensaios clínicos.....	44
3.3.4 <i>Baccharis erigeroides</i> DC.	45
3.3.5 <i>Baccharis microdonta</i> DC.....	47
3.3.6 <i>Baccharis napaea</i> G.Heiden.....	49
3.3.7 <i>Baccharis ochracea</i> Spreng.....	51
3.3.8. <i>Baccharis pauciflosculosa</i> DC.	53

3.3.9 <i>Baccharis pluricapitulata</i> (Deble) G.Heiden	55
3.3.10 <i>Baccharis punctulata</i> DC.	57
3.3.11 <i>Baccharis reticularioides</i> Deble & A.S.Oliveira	60
3.3.12 <i>Baccharis sphenophylla</i> Dusén ex Malme	62
3.4 <i>Aedes aegypti</i> L.	64
3.5 FORMIGAS-DE-FOGO.....	65
4 MATERIAL E MÉTODOS	67
4.1 MATERIAL VEGETAL	68
4.2 ANÁLISE HISTOQUÍMICA.....	68
4.2.1 Material vegetal	68
4.3 PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS.....	69
4.3.1 Extrato aquoso	70
4.3.2 Extração de óleo essencial.....	72
4.4 ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA GASOSA-ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM).....	73
4.5 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE	74
4.6 BIOENSAIOS INSETICIDA E REPELENTE	75
4.6.1 Mosquitos	75
4.6.1.1 Bioensaio de repelência	75
4.6.1.2 Bioensaio larvicida	77
4.6.1.3 Análise estatística	78
4.6.2 Formiga-de-fogo.....	79
4.6.2.1 Bioensaio de escavação	79
4.6.2.2 Bioensaio de toxicidade.....	81
4.7 ENSAIO DE TOXICIDADE AGUDA	81
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	83
5.1 COMPARTIMENTALIZAÇÃO DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS POR MEIO DE ANÁLISES HISTOQUÍMICAS	83

5.2 PERFIL QUÍMICO DE ÓLEOS ESSENCIAS DE ESPÉCIES DE <i>Baccharis</i> POR CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM).....	85
5.3 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE <i>in vitro</i>	98
5.4 TOXICIDADE E REPELÊNCIA CONTRA <i>Aedes aegypti</i>	101
5.4.1 Atividade repelente em mosquitos	101
5.4.2 Atividade tóxica em larvas (<i>Ae. aegypti</i>).....	103
5.4.3 Atividade repelente e tóxica em formigas-de-fogo	104
5.6 POTENCIAL TÓXICO AGUDO <i>in vivo</i>	107
6 CONCLUSÃO.....	110
REFERÊNCIAS	112
ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	134
ANEXOS B – DOCUMENTOS DE APROVAÇÃO DO SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO (CGEN/SISGEN) PARA ACESSO AOS MATERIAIS BOTÂNICOS..	135
ANEXOS C – ARTIGOS PUBLICADOS REFERENTES A TESE EM REVISTAS CIENTÍFICAS.....	140

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 35.000 espécies de plantas sejam utilizadas nas mais diversas atividades do ser humano, como alimentação, medicamento, veneno (acidente ou intencional), materiais (fibra, madeira, etc.), usos sociais, combustíveis e outras. Além disso, maiores concentrações de uso de espécies vegetais estão nos trópicos do globo terrestre (Pironon *et al.*, 2024). Em todo o mundo, a medicina tradicional é o pilar da prestação de cuidados de saúde ou serve como um complemento a ela. Esse pilar muitas vezes é subestimado, entretanto é encontrado em quase todos os países do mundo e a demanda por seus serviços vem aumentando (WHO, 2013). A medicina tradicional de qualidade, segurança e eficácia comprovadas, contribui para o objetivo de garantir que todas as pessoas tenham acesso aos cuidados essenciais em saúde (WHO, 2013). Nesse contexto, a fitoterapia está inserida, pois é uma prática terapêutica muito difundida, principalmente no Brasil, caracterizando-se pelo uso de plantas medicinais e fitoterápicos, em diferentes formas farmacêuticas e sem o uso de ativo isolado da planta. Mostra-se de extrema importância na atuação clínica pois está inserida num contexto cultural, em que as atividades das biomoléculas ativas têm sido validadas no decorrer dos anos, garantindo a eficácia e segurança no tratamento (Batista; Miranda, 2022). Mundialmente, estima-se que 80% da população ainda dependa de um sistema tradicional de medicina baseado em medicamentos fitoterápicos, em adição, estima-se que o potencial do mercado mundial para medicamentos fitoterápicos seja de cerca de 27,5 bilhões de dólares ao ano (Dutra *et al.*, 2016; Ramawat *et al.*, 2009). No Brasil, apesar de dados oficiais não estarem atualizados, acredita-se que o mercado de fitoterápicos gire em torno dos 160 milhões de dólares por ano (Borges; Sales, 2018). Ainda no contexto nacional, em 2006, foram criadas a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), para o Sistema Único de Saúde (SUS), resultado de um longo processo de demanda e construção de uma política para o setor. O PNPIC tem como perspectivas a prevenção de agravos e a promoção de saúde em técnicas já desenvolvidas no Brasil, como é o caso da fitoterapia (Brasil, 2006a); e o PNPMF tem como principal objetivo garantir aos brasileiros o acesso seguro e a utilização racional de plantas medicinais e fitoterápicos (Brasil, 2006b)

A família Asteraceae é uma das mais distribuídas no Brasil (BGF, 2015), apresentando mais de duas mil espécies que habitam todos os biomas do território brasileiro (Roque *et al.*, 2022). Asteraceae se destaca pela rica composição química de suas espécies, na qual apresenta como principais compostos os flavonoides, óleos essenciais, polifenóis e diterpenoides

(Nguyen *et al.*, 2021). Várias espécies desta família são amplamente usadas na medicina tradicional, como é o caso de *Baccharis* spp. (carquejas e vassouras) com propriedades diuréticas e digestivas (Bastos; Arruda, 2021); *Matricaria chamomilla* L. (camomila) usada como anti-inflamatório tópico e digestivo (Batista; Miranda, 2022); *Arnica montana* L. (arnica) para equimoses, hematomas e contusões (Batista; Miranda, 2022); e *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker (guaco) como expectorante e broncodilatador (Batista; Miranda, 2022).

O gênero *Baccharis* L. é amplamente distribuído nas Américas, possuindo 442 espécies, sendo que o território brasileiro é o mais rico em ocorrência das espécies do gênero, apresentando 185 espécies (cerca de 40%) (Heiden, 2021). Muitas espécies de *Baccharis* são conhecidas e utilizadas por diferentes comunidades tradicionais em diversos países ao redor do globo, principalmente na América Latina (Ritter *et al.*, 2021), onde são conhecidas por “carquejas” e/ou “vassouras” (Manfron *et al.*, 2021a). O amplo uso das espécies do gênero na medicina tradicional pode ser atribuído aos aspectos fitoquímicos das plantas, que são ricas em flavonoides (Grecco; Sessa; Lago, 2021) e terpenoides, especialmente óleos essenciais (Ambrósio *et al.*, 2021; Manfron *et al.*, 2021b). As espécies são usadas na medicina tradicional sobretudo como anti-inflamatório, digestivo e diurético (Bastos; Arruda, 2021). Embora o gênero *Baccharis* tenha sido bastante estudado nas últimas décadas, apresentando 139 substâncias isoladas e cerca de 27 atividades biológicas relatadas (Campos *et al.*, 2016), muitas lacunas no conhecimento do gênero precisam ser preenchidas, além disso, as substâncias presentes nas espécies apresentam grande importância industrial e comercial (Fernandes; Oki; Barbosa, 2021).

Uma das espécies mais estudadas do gênero é *B. dracunculifolia* DC. (Fernandes; Oki; Barbosa, 2021), tendo como principais compostos os flavonoides, ácido fenólicos e óleo essencial que conferem atividades antiulcerativa, anti-inflamatória, antiparasitária e anticancerígena, além do mais, por ser a origem botânica da própolis verde, é amplamente comercializada (Minteguiaga *et al.*, 2021a). *Baccharis coridifolia* DC. é uma planta tóxica por causa dos tricotecenos macrocíclicos (Barros; Jarvis, 2021), entretando, essa espécie é produtora de óleo essencial e algumas propriedades biológicas são relatadas para essa espécie como citotóxica, antioxidante, inseticida e antimicrobiana (Contigli *et al.*, 2021; Manfron *et al.*, 2021b). *Baccharis ochracea* Spreng. também produz óleo essencial (Manfron *et al.*, 2021b) e compostos fenólicos (Schenkel *et al.*, 1997) em sua composição química, sendo a ação citotóxica (Monks *et al.*, 2002) e antifúngica relatadas para esse taxon (Tomazoni *et al.*, 2019). *Baccharis microdonta* DC., *B. pauciflosculosa* DC., *B. punctulata* DC., *B. reticularioides*

Deble & A.S.Oliveira e *B. sphenophylla* Dusén ex Malme possuem óleos essenciais que conferem ações antiparasitárias relevantes (Manfron *et al.*, 2021b).

Estudos das espécies *B. albilanosa* A.S.Oliveira & Deble, *B. erigeroides* DC., *B. napaea* G.Heiden e *B. pluricapitulata* (Deble) G.Heiden são escassos, apenas estudos morfoanatômicos foram desenvolvidos (Almeida *et al.*, 2021). Portanto esse é o primeiro trabalho com o intuito de determinar o perfil químico e as atividades biológicas dessas espécies.

Considerando o uso na medicina tradicional, o elevado valor socioeconômico e o potencial terapêutico das espécies de *Baccharis*, além da escassez de estudos químicos e farmacológicos de espécies do gênero, esse trabalho tem por objetivo determinar o perfil químico e avaliar as atividades biológicas das espécies de *Baccharis* a saber, *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. dracunculifolia*, *B. erigeroides*, *B. microdonta*, *B. napaea*, *B. ochracea*, *B. pauciflosculosa*, *B. pluricapitulata*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a composição química e as atividades biológicas de espécies de *Baccharis*: *B. albilanosa* A.S.Oliveira & Deble, *B. coridifolia* DC., *B. dracunculifolia* DC., *B. erigeroides* DC., *B. microdonta* DC., *B. napaea* G.Heiden, *B. ochracea* Spreng., *B. pauciflosculosa* DC., *B. pluricapitulata* (Deble) G.Heiden, *B. punctulata* DC., *B. reticularioides* Deble & A.S.Oliveira e *B. sphenophylla* Dusén ex Malme.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a presença e a compartimentalização dos metabólitos secundários por meio de análises histoquímicas nas espécies de *B. albilanosa*, *B. dracunculifolia* e *B. microdonta*;
- Determinar a composição química dos óleos essenciais de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata* por Cromatografia Gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM);
- Verificar o potencial citotóxico *in vitro* dos óleos essenciais de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata*;
- Avaliar o potencial inseticida e repelente dos óleos essenciais de *B. microdonta*, *B. pauciflosculosa*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla* e dos compostos isolados de *B. microdonta*, espatulenol e kongol frente à *Aedes aegypti* L. e *Solenopsis invicta* Buren e *Solenopsis richteri* Forel;
- Investigar a toxicidade aguda *in vivo* do extrato aquoso e do óleo essencial de *B. dracunculifolia*;

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 FAMÍLIA ASTERACEAE

Asteraceae Bercht. & J.Presl é a maior família de plantas floridas no mundo, com distribuição em todos os continentes, exceto na Antártida (Anderberg *et al.* 2007). Atualmente possui cerca de 1.900 gêneros e 32.000 espécies (WFO, 2022). No Brasil, a família Asteraceae é a terceira maior em distribuição de espécies Magnoliófitas (BGF, 2015), apresentando 326 gêneros e 2.205 espécies, sendo os biomas Cerrado, Mata Atlântica e Pampa os principais domínios fitogeográficos (Roque *et al.*, 2022).

Asteraceae é representada por árvores, arbustos, subarbustos, ervas e lianas (Roque *et al.*, 2022), e o importante sucesso evolutivo desta família sem dúvida ocorre pela rica e ampla variedade de metabólitos secundários que servem como compostos de armazenamento ou como mecanismos de defesa química das plantas (Anderberg *et al.* 2007). Desta forma, os principais compostos presentes em Asteraceae são diterpenoides, flavonoides, polifenóis, lactonas sesquiterpênicas e óleos essenciais, que conferem várias propriedades farmacológicas às espécies como anti-inflamatórias, antidiarreicas, antimicrobianas, antioxidantes, anti-parasitárias, hepatoprotetoras, inseticidas e sedativas (Nguyen *et al.* 2021).

No Brasil, espécies da família Asteraceae estão entre as mais usadas na medicina popular, a exemplo de alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia* DC.), alface (*Lactuca sativa* L.), arnica (*Solidago chilensis* Meyen), camomila (*Matricaria chamomilla* L.), carqueja (*Baccharis trimera* (Less.) DC.), girassol (*Helianthus annuus* L.), guaco (*Mikania glomerata* Spreng.), losna (*Artemisia absinthium* L.) e picão (*Bidens pilosa* L.) (Cerqueira *et al.* 2020; Ferreira; Pasa; Nunez, 2020; Galvão *et al.* 2021; Sauini *et al.* 2020). Adicionalmente, o Ministério da Saúde lançou uma lista de plantas medicinais de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS) para incentivar o desenvolvimento de pesquisas com potencial de gerar produtos fitoterápicos, constando várias espécies da família Asteraceae, inclusive a maioria das citadas acima: *Achillea millefolium* L., *A. absinthium*, *B. trimera*, *B. pilosa*, *Calendula officinalis* L., *Cynara scolymus* L., *M. glomerata*, *M. chamomilla*, *S. chilensis* e *Vernonia condensata* Baker (Brasil, 2009).

3.2 GÊNERO *Baccharis*

Baccharis L. (Asteraceae) é um gênero nativo das Américas e atualmente possui 442 espécies distribuídas neste continente (Heiden, 2021), sendo que 90% delas ocorrem na

América do Sul (Manfron *et al.*, 2021a). O Brasil é o país mais rico em distribuição de espécies de *Baccharis*, apresentando 185 espécies (Heiden, 2021). Os representantes deste gênero apresentam hábitos subarborescentes, arbustivos e arbóreos de 0,1 a 6 m de altura (Manfron *et al.*, 2021a), sendo divididos em dois grandes grupos: 1) grupo das “vassouras”, espécies que possuem caules e folhas, geralmente bastante ramificadas e parecidas com vassouras, a exemplo de *B. brevifolia* DC., *B. coridifolia* DC., *B. dracunculifolia* DC., *B. ochracea* Spreng., *B. microdonta* DC., entre outras; e 2) grupo das “carquejas”, que são plantas que possuem o caule modificado em cladódios (caules alados) com 2-5 alas, sendo representadas por *B. trimera*, *B. glaziovii* Baker, *B. junciformis* DC., *B. milleflora* (Less.) DC., *B. pentaptera* (Less.) DC., e outras (Heiden, 2021; Manfron *et al.*, 2021a).

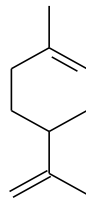
Na medicina popular, as espécies de *Baccharis* são conhecidas por “carquejas” e/ou “vassouras” (Bastos; Arruda, 2021; Campos *et al.*, 2016). Na maioria das vezes, são consumidas pela população por meio de infusão ou decocção, conferindo várias utilidades etnofarmacológicas como antidiabético, anti-inflamatório, antisséptico, antiulcerogênico, digestivo, diurético, laxativo, reumático, tônico, para tratar infecções na pele e para perda de peso (Bastos; Arruda, 2021).

Por outro lado, além de seus usos etnofarmacológicos, as espécies de *Baccharis* são usadas como ornamentais, cercas vivas e para evitar erosão; abelhas são atraídas por algumas espécies (por exemplo *B. dracunculifolia*), da qual extraem o néctar para produzirem mel e a resina para a produção de própolis de alta qualidade, sendo importantes na economia apícola; o óleo essencial é usado na indústria cosmética; algumas espécies são invasoras e produzem substâncias altamente tóxicas, como os tricotecenos macrocíclicos presentes em *B. artemisioides* Hook. & Arn., *B. coridifolia* e *B. megapotamica* Spreng., que causam necrose no epitélio do trato gastrointestinal e tecidos linfoides, tonturas, tremores, diarreia e morte, principalmente no gado (Bastos; Arruda, 2021; Campos *et al.*, 2016; Verdi; Brighente; Pizzolatti, 2005); e como bioherbicidas, sendo o caso de *B. trimera* e *B. uncinella* DC., em que seus compostos alelopáticos são usados no controle de espécies invasoras (Lázaro-Lobo *et al.*, 2021). Em suma, o uso de algumas espécies de *Baccharis* na medicina popular deve ser feito com cautela a fim de evitar efeitos indesejados e tóxicos. A presença dessas substâncias tóxicas em algumas espécies de *Baccharis* mostram a importância de estudos etnofarmacológicos que evidenciem a segurança e a eficácia de espécies usadas na medicina tradicional.

No que diz respeito aos metabólitos secundários, ácidos fenólicos, cumarinas, flavonoides e terpenoides são amplamente encontrados no gênero *Baccharis* (Campos *et al.*, 2016; Fernandes; Oki; Barbosa, 2021). Dentro dos terpenoides, os monoterpenoides,

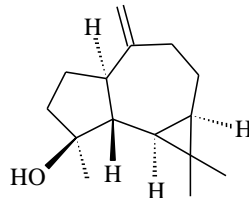
sesquiterpenoides e alguns diterpenoides são encontrados nos óleos essenciais, importante classe que confere muitas das propriedades medicinais para espécies do gênero (Campos *et al.*, 2016; Manfron *et al.*, 2021b). Os monoterpenoides mais encontrados e que estão relacionados com as atividades biológicas nas espécies de *Baccharis* são cânfora, limoneno (Figura 1), sabineno, timol, α -tujeno e β -pineno. Os sesquiterpenoides, em geral, são mais abundantes nas espécies do gênero, sendo os majoritários o β -cariofileno, espatulenol (Figura 2), nerolidol e óxido de cariofileno (Manfron *et al.*, 2021b). Como descrito anteriormente, as *Baccharis* spp., concentram diterpenoides característicos, em especial, *neo*-clerodanos, labdanos e cauranos (Figura 3) (Campos *et al.*, 2016), os que eventualmente e em pequena proporção (dependendo da polaridade e volatilidade de cada composto) podem ser observados nos óleos essenciais.

Figura 1 – Estrutura química do monoterpenoide limoneno



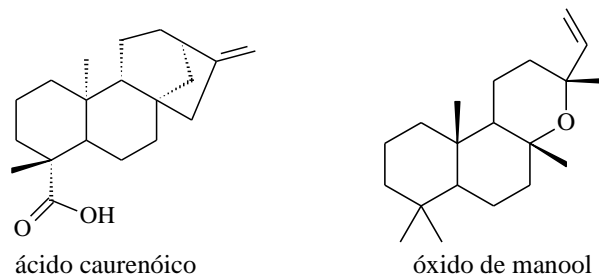
Fonte: O autor.

Figura 2 – Estrutura química do sesquiterpenoide espatulenol



Fonte: O autor.

Figura 3 – Estrutura química de diterpenoides cauranos



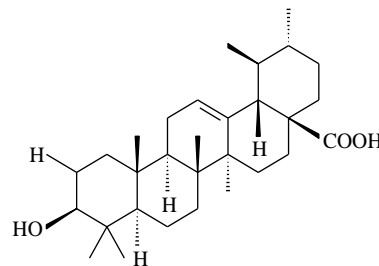
Fonte: O autor.

Muitas atividades biológicas atribuídas aos óleos essenciais de espécies de *Baccharis* são relatadas na literatura, a exemplo de antibacteriana (Freitas *et al.*, 2020; Negreiros *et al.*, 2016; Oliveira *et al.*, 2019; Perera *et al.*, 2017), anti-inflamatória (Florão *et al.*, 2012),

antifúngica (Silva *et al.*, 2021a; Sobrinho *et al.*, 2016; Valarezo *et al.*, 2015), antimalárica (Budel *et al.*, 2018a), antinociceptiva (Castillejos-Ramírez *et al.*, 2021), antioxidante (Oliveira *et al.*, 2019; Sobrinho *et al.*, 2016; Zuccolotto *et al.*, 2019), antiulcerativa (Bueno *et al.*, 2021), citotóxica (Pereira *et al.*, 2017), esquistossomicida (Oliveira *et al.*, 2012a), inseticida (Budel *et al.*, 2018a; Souza *et al.*, 2021), larvicida (Botas *et al.*, 2017), tripanossomicida (Budel *et al.*, 2018a; Ferretti *et al.*, 2022) e sedativa (Ascari *et al.*, 2012).

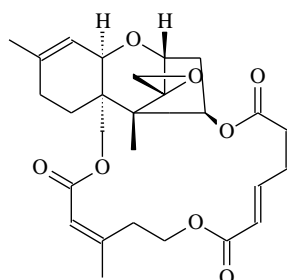
Com relação aos diterpenoides citados brevemente acima, estudos apontam a biossíntese de três principais núcleos nas espécies de *Baccharis*, o *neo-clerodano*, labdano e caurano (Figura 3) (Ambrósio *et al.* 2021; Campos *et al.*, 2016), que desempenham notáveis ações biológicas, como anti-hipertensivas (Tirapelli *et al.* 2010), anti-inflamatórias, analgésicas (Possebon *et al.* 2014), citotóxicas (Ambrósio *et al.* 2021) e tripanossomicidas (Silva *et al.* 2021b), destacando-se o alto potencial inseticida (Ambrósio *et al.* 2021). Triterpenoides e esteroides (Figura 4), derivados do esqualeno, também podem ser encontrados em espécies de *Baccharis* e podem estar associados principalmente a atividades antiparasitárias, antinociceptivas e anti-inflamatórias (Ambrósio *et al.* 2021). Por fim, é importante mencionar os tricotecenos macrocíclicos presentes em algumas espécies de *Baccharis*, principalmente os bacarinoides, miotoxinas, roridinas e verrucarinas (Figura 5), com grande potencial antitumoral em carcinoma de nasofaringe, carcinoma bucal, câncer de mama e leucemia (Frade *et al.* 2021).

Figura 4 – Estrutura química do ácido ursólico (triterpenoide)



Fonte: O autor.

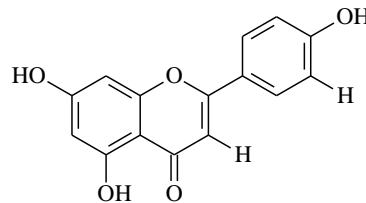
Figura 5 – Estrutura química da verrucarina J



Fonte: O autor.

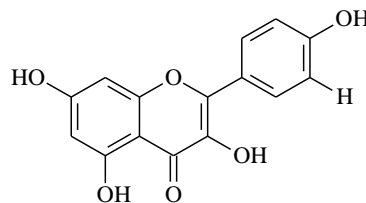
Outro grupo de metabólitos secundários bastante encontrado em espécies de *Baccharis* são os flavonoides, acumulados nos órgãos vegetais principalmente como agliconas, tais como as flavonas apigenina (Figura 6), genkwanina e hispidulina; os flavanois kaempferol (Figura 7) e quercetina; e as flavanonas naringenina (Figura 8) e sacuranetina (Grecco; Sessa; Lago, 2021). Adicionalmente, alguns flavonoides glicosídicos são encontrados com menor frequência no gênero, como a quercitrina e a rutina (Figura 9) (Grecco; Sessa; Lago, 2021). Os flavonoides desempenham um papel importante nas funções biológicas, principalmente relacionados ao potencial antioxidante (Agudelo, *et al.*, 2016; Grecco; Sessa; Lago, 2021; Rosero *et al.*, 2022; Sabir *et al.*, 2017), entretanto, outras atividades biológicas são relacionadas a essas substâncias, como as propriedades anti-inflamatória (Sakoda *et al.*, 2016; Figueiredo-Rinhel *et al.*, 2013), antimicrobiana (Nuño *et al.*, 2012; Sartor *et al.*, 2013), antiparasitária (Corral *et al.*, 2012; Dávila; Sterner; Hinojosa, 2013), antitumoral (Cabrera *et al.*, 2016; Jaramillo-Garcia *et al.*, 2018), antiviral (Jaime *et al.*, 2013), entre outras (Grecco; Sessa; Lago, 2021).

Figura 6 – Estrutura química da apigenina



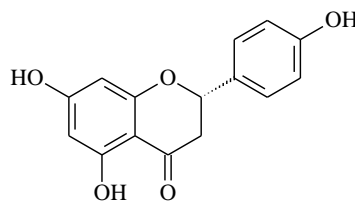
Fonte: O autor.

Figura 7 – Estrutura química da kaempferol



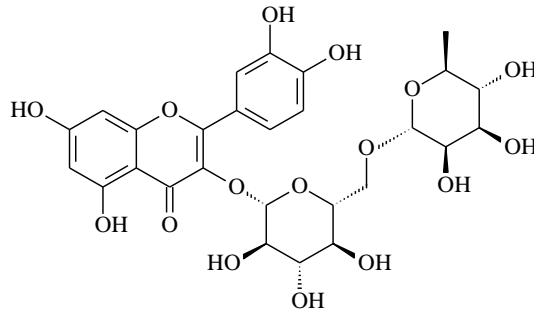
Fonte: O autor.

Figura 8 – Estrutura química da naringenina



Fonte: O autor.

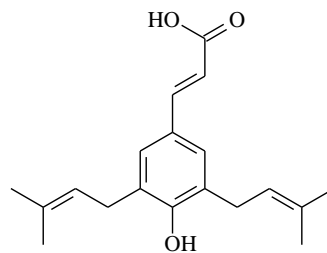
Figura 9 – Estrutura química da rutina



Fonte: O autor.

Além dos flavonoides, outras substâncias fenólicas são amplamente encontradas em espécies de *Baccharis*, como os ácidos cafeico, clorogênico, ferúlico e *p*-cumárico, a bacarina, a artepilina C (Figura 10), entre outros (Bastos; Arruda, 2021). Esses compostos fenólicos desempenham várias ações biológicas, a exemplo de antioxidante (Bastos; Arruda, 2021; Rosero *et al.*, 2022), antidiabética (Bocco *et al.*, 2016; Hocayen *et al.*, 2016; Kappel *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2014), anti-inflamatória (Araújo *et al.*, 2017; Rosero *et al.*, 2022; Toyama *et al.*, 2014), antimicrobiana (Carrizo *et al.*, 2020; Kurdelas *et al.*, 2010; Sartor *et al.*, 2013), antiparasitária (Passero *et al.*, 2011; Sahid *et al.*, 2022) antitumoral (Solito *et al.*, 2021; Szliszka *et al.*, 2012), antiviral (Búfalo *et al.*, 2009), gastroprotetora (Costa *et al.*, 2018; Freitas *et al.* 2008) e hepatoprotetora (Rezende *et al.*, 2014).

Figura 10 – Estrutura química da artepilina C



Fonte: O autor.

Embora o gênero *Baccharis* tenha sido muito estudado nas últimas décadas, as lacunas no conhecimento do gênero ainda são enormes, além do mais, os compostos presentes nas espécies apresentam grande importância industrial e comercial (Fernandes; Oki; Barbosa, 2021). Entretanto, apenas algumas espécies foram estudadas detalhadamente, que é o caso de *B. trimera*, *B. dracunculifolia* e *B. halimifolia* L. (Fernandes; Oki; Barbosa, 2021), sendo que dessas três, somente *B. trimera* está presente na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, apresentando descrição detalhada para o controle da qualidade no desenvolvimento de produtos

fitoterápicos (Brasil, 2019), e *B. dracunculifolia* é mundialmente comercializada pois é a origem botânica da própolis verde brasileira (Minteguiaga *et al.*, 2021a).

3.3 ESPÉCIES DE *Baccharis*

3.3.1 *Baccharis albilanosa* A.S.Oliveira & Deble

Espécie endêmica do Brasil, *B. albilanosa* (subgênero *Coridifoliae*, seção *Coridifoliae*) possui hábito subarborescente, com distribuição nos pampas do estado do Rio Grande do Sul, conhecida pela população como “mio-mio-branco” (Heiden, 2022a). A espécie apresenta altura de 0,5-1,20 m, subarborescente ereto, ramoso e folhoso até o ápice, com floração no verão-outono. As folhas medem de 5-15 mm de comprimento e 1-2 mm de largura e apresentam formas lineares a linear-oblongas, com disposição alternada, sésseis, uninérveas, agudas no ápice, truncadas na base e de margens íntegras e revolutas (Oliveira; Deble, 2006).

Em relação as características anatômicas de *B. albilanosa* destacam-se as folhas hipoestomáticas com estômatos anomocíticos; presença de tricomas glandulares bisseriados e flageliformes, e tectores cônicos; mesofilo isobilateral; formato da nervura central côncavo-convexo; dutos secretores próximos aos feixes vasculares; e presença de cristais de oxalato de cálcio do tipo estiloides, prismáticos e bipiramidais simples na medula do caule. A partir de análises histoquímicas, compostos fenólicos e lipídicos foram encontrados em folhas e caules de *B. albilanosa* (Almeida *et al.*, 2021). Estudos da composição química e atividades biológicas de *B. albilanosa* são inexistentes. Na Figura 11 está representada a exsicata de *B. albilanosa*.

Figura 11 – Exsicata de *B. albilanosa*

ASTERACEAE *Baccharis albilanosa* A.S.Oliveira & Deble

Código de Barra: ECT0005457



Herbário Virtual REFLORA

Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5428051>. Acesso em: 7 fevereiro 2024a.

3.3.2 *Baccharis coridifolia* DC.

Baccharis coridifolia (subgênero *Coridifoliae*, seção *Coridifoliae*) é uma espécie de hábito subarborescente, não endêmica do Brasil, ocorrendo também em países como Argentina, Bolívia, Paraguai e Uruguai (Heiden, 2021), florescendo de fevereiro a abril (Barros; Jarvis, 2021). No Brasil, *B. coridifolia* cresce nas regiões Sul (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná) e Sudeste (São Paulo), em domínios fitogeográficos como Cerrado, Mata Atlântica e Pampa (Heiden, 2022b). Na medicina popular, é conhecida como “mio-mio” (Brasil) e “romerillo” (países de língua espanhola) e usada externamente por decoção como anti-inflamatório (Bastos; Arruda, 2021; Frade *et al.* 2021).

Em relação a anatomia das folhas e caules de *B. coridifolia*, destacam-se as folhas anfiestomáticas com estômatos anomocíticos; presença de tricomas glandulares flageliformes e tricomas tectores cônicos; mesofilo isobilateral, nervura central com formato praticamente plano-convexo; dutos secretores próximos aos feixes vasculares e cristais de oxalato de cálcio do tipo estiloides, prismáticos e bipiramidais. Adicionalmente, substâncias fenólicas foram detectadas nos feixes vasculares (floema e células parenquimáticas do xilema) e células epidérmicas foliares e caulinares de *B. coridifolia* (Almeida *et al.*, 2021).

Vale ressaltar que *B. coridifolia* é uma das plantas tóxicas mais reconhecidas no Brasil, causando intoxicação principalmente em bovinos, e menos frequente em ovinos, caprinos e equinos (Barros; Jarvis, 2021). Essa toxicidade se faz presente por causa dos tricotecenos macrocíclicos (descritos anteriormente, na seção do gênero *Baccharis*), que variam sua concentração na planta de acordo com o sexo e o período do ano. Altas concentrações desses compostos ocorrem em plantas femininas e em épocas de floração (Barros; Jarvis, 2021).

Os grupos de tricotecenos macrocíclicos encontrados em *B. coridifolia* são as miotoxinas, roridinas e as verrucarinas, na qual são substâncias com alto potencial anticâncer (Frade *et al.* 2021). Outra classe de metabólitos secundários presente em *B. coridifolia* são os óleos essenciais (Ambrósio *et al.* 2021), oriundos dos dutos secretores e tricomas glandulares flageliformes da planta (Almeida *et al.*, 2021). O óleo essencial é constituído predominantemente por sesquiterpenoides (67,1%) e monoterpenoides (32,9%), sendo as principais substâncias encontradas o biciclogermacreno, espatulenol, germacreno D, óxido de cariofileno e β -cariofileno (Besten *et al.*, 2012; Freitas *et al.*, 2020).

Estudos demonstram o potencial biológico dos extratos de *B. coridifolia*, por exemplo, extrato diclorometano, etanólico e aquoso possuem efeitos citotóxicos (Contigli *et al.*, 2021; González *et al.*, 2018); extrato diclorometano com ação antioxidante (Mongelli *et al.*, 1997);

extrato etanólico com propriedades inseticidas (Del Corral *et al.*, 2014); e o óleo essencial com atividades antimicrobianas contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (Onofre; Canton; Pires, 2013) e cepas multirresistentes de *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (Freitas *et al.*, 2020). Na Figura 12 está representada a exsicata de *B. coridifolia*.

Figura 12 – Exsicata de *B. coridifolia*



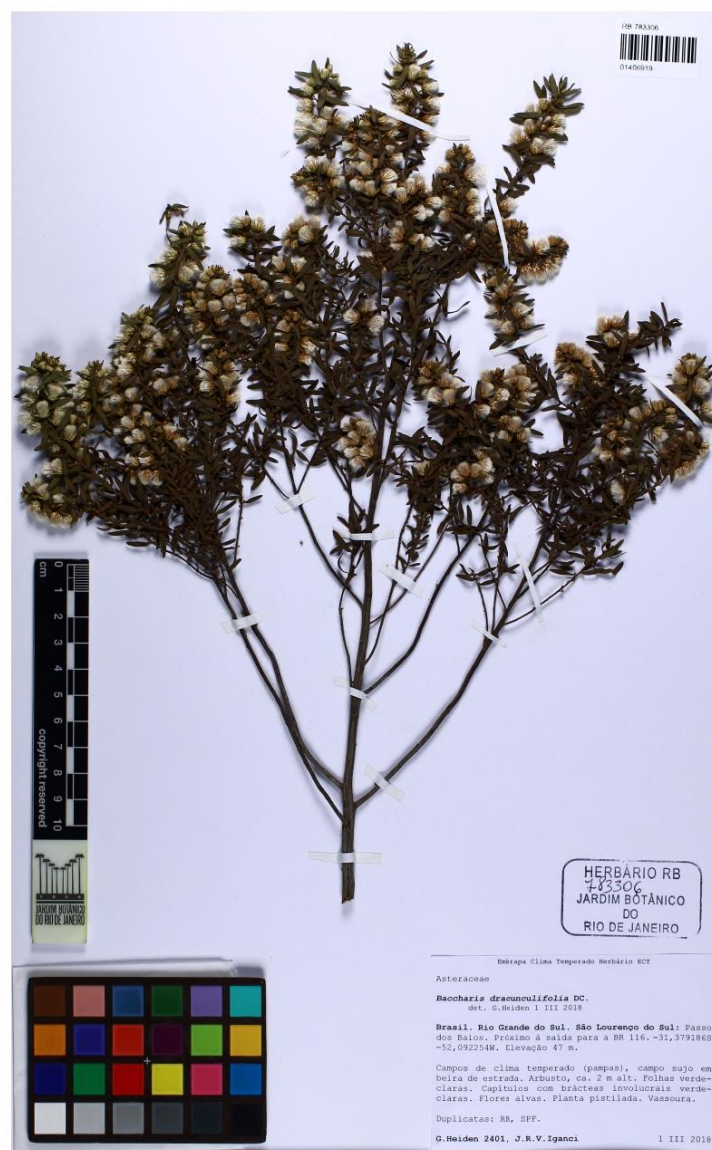
3.3.3 *Baccharis dracunculifolia* DC.

Baccharis dracunculifolia pertence ao subgênero *Baccharis* e a seção *Racemosae*, sendo uma espécie nativa do Brasil (Heiden, 2021, 2022c). Na Figura 13 está representada a exsicata de *B. dracunculifolia*.

Figura 13 – Exsicata de *B. dracunculifolia*

ASTERACEAE *Baccharis dracunculifolia* DC.

Código de Barra: RB01406919



Herbário Virtual REFLORA

Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em: <https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemundo=5307664>. Acesso em: 7 fevereiro 2024c.

3.3.3.1 Habitat, morfologia e anatomia

Baccharis dracunculifolia DC. é uma espécie aromática, nativa do Brasil, de hábito arbustivo, apresentando 1-5 m de altura (Minteguiaga *et al.* 2023). Possui extensa distribuição no território brasileiro, especialmente nos estados do Sul (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná), Sudeste (São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo e Minas Gerais), Centro-Oeste (Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás e Distrito Federal) e Nordeste (Bahia), ocorrendo em biomas do Cerrado, Mata Atlântica e Pampa (Heiden, 2022c). Também tem ampla distribuição na Argentina, Paraguai, Uruguai e nos Andes Bolivianos (Heiden, 2021).

As folhas de *B. dracunculifolia* medem cerca de 1,2 cm de comprimento e 3-4 mm de largura, são simples, alternas, elípticas ou oblanceoladas, agudas no ápice, atenuadas na base, inteiras, com 1-3 dentes ao longo das margens, membranosas, uninérveas e subsésseis (Budel *et al.* 2004; Minteguiaga *et al.* 2023). Os capítulos apresentam flores pequenas estaminadas ou pistiladas, dispostas em inflorescências racemosas. Além disso, os aquênios são glabros, com cerca de 1,5 mm de comprimento (Barroso; Bueno, 2002; Budel *et al.* 2004; Heiden, 2022c). Em várias partes do Brasil, *B. dracunculifolia* floresce duas vezes ao ano, de março a junho e de novembro a dezembro (Barbosa; Monteiro; Fernandes, 2021). A polinização é realizada principalmente por abelhas *Apis mellifera*, que também coletam resina das folhas de *B. dracunculifolia* para produzir própolis verde (Budel *et al.* 2004).

As folhas de *B. dracunculifolia* são anfiestomáticas com estômatos anomocíticos em ambas as faces (Budel *et al.* 2004). As paredes anticlinais das células epidérmicas são retas na face adaxial e abaxial (Budel *et al.* 2004). A epiderme unisseriada é revestida externamente por uma cutícula fina, que aparece estriada ao redor dos tricomas (Budel *et al.* 2004). Tricomas glandulares bisseriados e flageliformes estão presentes, sendo que um par de drusas está presente nas células apicais dos tricomas glandulares bisseriados. Os tricomas glandulares podem aparecer reunidos pela base, em tufos (Budel *et al.* 2004). Os tricomas glandulares contêm óleoresina e estão envolvidos na defesa da planta e na interação com as abelhas que coletam resina para produzir própolis verde (Sforcin *et al.* 2012). O mesofilo é isobilateral e formado por 2-3 camadas de parênquima paliçádico em ambos os lados e 2-3 camadas de parênquima esponjoso na região mediana foliar (Budel *et al.* 2004). Os feixes vasculares colaterais menores são circundados por uma bainha parenquimática (Budel *et al.* 2004). A nervura central, em secção transversal, é ligeiramente côncava no lado adaxial e convexa no lado abaxial (Budel *et al.* 2004). Abaixo da epiderme, algumas camadas de colênquima estão presentes em ambos os lados (Budel *et al.* 2004). O sistema vascular é constituído por um feixe

colateral associado a dutos secretores (Budel *et al.* 2004). Os dutos secretores produzem e armazenam óleo essencial (Budel *et al.* 2004).

O caule é circular em seção transversal, apresentando epiderme unisseriada e dutos secretores próximos à bainha amilífera que circunda o sistema vascular. Cristais de oxalato de cálcio do tipo estiloides, prismáticos bipiramidais e drusas são encontrados na medula (Budel *et al.* 2004).

3.3.3.2 Medicina tradicional

No Brasil, *B. dracunculifolia* é popularmente conhecida como “alecrim-do-campo”, “alecrim-de-vassoura”, “erva-de-são-joão-maria”, “vassoura”, “vassoureira” e “vassourinha” (Minteguiaga *et al.* 2021a). O epíteto específico vem do latim *dracunculus*, que significa pequeno dragão, e *folium*, que significa folha (Barroso; Bueno, 2002). As folhas de *B. dracunculifolia* são usadas para diversas finalidades, como anti-inflamatório, antipirético, antiulcerativo e para tratar distúrbios gástricos e hepáticos (Minteguiaga *et al.* 2021a).

Adicionalmente, a comunidade Quilombola “Tia Eva” São Benedito (Campo Grande, Mato Grosso do Sul) faz infusão de folhas para tratar doenças cardiovasculares (Mendonça *et al.* 2020). Em recente estudo etnofarmacológico, *B. dracunculifolia* foi citada como agente anti-inflamatório e indicada para ser introduzida em cultivos agroecológicos em comunidades rurais do extremo sul da Bahia, Brasil, como alternativa terapêutica econômica para as populações locais (Galvão *et al.*, 2021). Os ramos de *B. dracunculifolia* também têm sido usados para fazer vassouras rústicas (Takeda; Farago, 2001).

3.3.3.3 Própolis verde brasileira

Baccharis dracunculifolia é também a origem botânica da “própolis verde brasileira”, um exsudato resinoso coletado pelas abelhas dos botões foliares da planta que inclui componentes vegetais e compostos derivados do processamento intestinal do inseto (Minteguiaga *et al.* 2021a). Nota-se que a resina apresenta muitos fragmentos epidérmicos e tricomas glandulares da planta (Sforcin *et al.*, 2012). Esse produto é rico em ceras, resinas, óleos essenciais, flavonoides, ácidos fenólicos prenilados (como a artepilina C) e diterpenoides (Sforcin *et al.*, 2012; Minteguiaga *et al.* 2021a). O ácido *p*-cumárico, a artepilina C e a baccharina são considerados os marcadores químicos da própolis verde brasileira (Minteguiaga *et al.* 2021a; Moise; Bobiş, 2020). Uma variedade de propriedades medicinais é atribuída à

própolis verde, como antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, antiparasitária (Sforcin *et al.*, 2012; Minteguiaga *et al.* 2021a; Moise; Bobiş, 2020), analgésica (Al-Hariri; Abulait, 2020), anti-hipertensiva (Maruyama *et al.*, 2009), gastroprotetora (Costa *et al.*, 2020), laxante (Kakino *et al.*, 2012), neuroprotetora (Ni *et al.*, 2017; Takashima; Ichihara; Hirata, 2019) e na prevenção e tratamento da obesidade e diabetes (Tsuda, 2021).

O Brasil é o maior produtor e exportador de própolis verde, que possui alto valor farmacológico e econômico. Em adição, o Japão é o maior importador dessa matéria-prima, sendo o material incorporado a produtos de alta qualidade e tecnologia (Oliveira *et al.*, 2021; Santos *et al.*, 2020a). A grande maioria das patentes de própolis verde são registradas fora do Brasil, principalmente nos países do leste asiático como China, Japão e Coreia (Oliveira *et al.*, 2021). Embora o uso desses produtos contendo própolis verde varie na prática, cosmecêuticos e nutracêuticos tendem a se destacar, mesmo que as patentes sejam tipicamente relacionadas à saúde (Oliveira *et al.*, 2021). Curiosamente, notou-se que a artepilina C possui alto valor de mercado (1 mg pode custar de US\$ 168,00 a US\$ 297,00 no mercado norte-americano) e que supera em muito o preço da própolis verde (Oliveira *et al.*, 2021). Dessa forma, enquanto o Brasil produz e exporta própolis verde, a produção dessa matéria-prima poderia ser considerada como o início de uma cadeia de suprimentos que aumenta seu valor em outros países por meio de tecnologia mais avançada e desenvolvimento de produtos (Oliveira *et al.*, 2021). Ainda no Brasil, a própolis verde tem sido incorporada em diversos alimentos e bebidas para melhorar a saúde, como nutracêuticos (Sforcin *et al.*, 2012; Moise; Bobiş, 2020).

3.3.3.4 Composição química

Uma das espécies de *Baccharis* mais estudadas é *B. dracunculifolia* (Fernandes; Oki; Barbosa, 2021; Minteguiaga *et al.* 2021a). Considerando os principais constituintes químicos e compostos bioativos presentes nos órgãos aéreos e subterrâneos, pode-se citar os óleos essenciais, ácidos fenólicos, flavonoides, diterpenoides clerodanos, triterpenoides e diversos tipos de glicosídeos (Minteguiaga *et al.* 2021a).

A composição do óleo essencial de *B. dracunculifolia* tem sido estudada no Brasil, e observou-se que os compostos majoritários variam em função da sazonalidade, sexualidade da planta, clima, período e local de coleta (Bonin *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2016; Rodrigues *et al.*, 2020; Salazar *et al.*, 2018). Também conhecido por “óleo de vassoura”, o óleo essencial de *B. dracunculifolia* apresenta grande importância econômica e na sua composição são encontrados hidrocarbonetos sesquiterpenoides e sesquiterpenos oxigenados, assim como

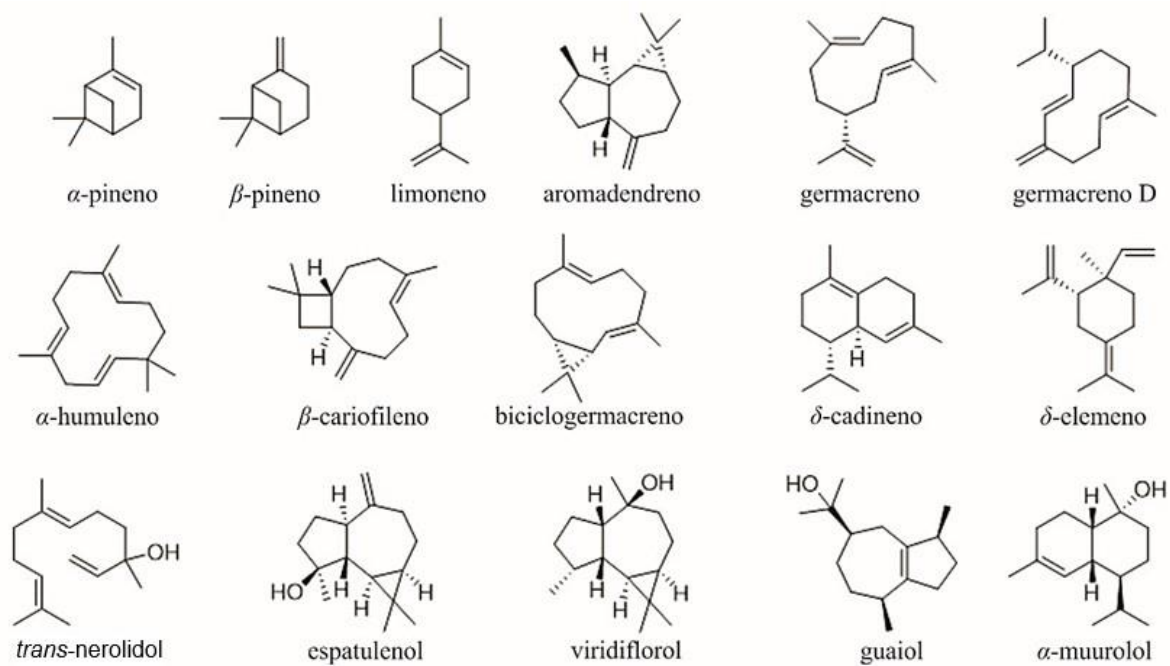
monoterpenoides, principalmente hidrocarbonetos. As principais substâncias presentes no óleo essencial são *trans*-nerolidol (considerado o quimiomarcador deste óleo por ser o principal composto tanto em indivíduos masculinos quanto femininos), α -pineno, β -pineno, β -cariofileno, δ -cadineno, biciclogermacreno, espatulenol, germacreno D, globulol, ledol, limoneno, mirceno e viridiflorol (Figura 14) (Minteguiaga *et al.*, 2021a). Curiosamente, sesquiterpenoides como *trans*-cariofileno e espatulenol foram detectados mais em plantas femininas do que em masculinas, embora não tenham sido encontradas diferenças significativas nas visitas das abelhas às plantas para coleta de resina (Rodrigues *et al.*, 2020). As plantas masculinas apresentaram mais galhas do que as femininas, isso pode ser devido ao efeito repelente dos terpenos presentes nas plantas femininas (Rodrigues *et al.*, 2020).

Os componentes majoritários detectados, em *B. dracunculifolia* coletadas em diferentes locais e em diferentes períodos, são apresentados na Tabela 1. Amostras do Rio de Janeiro apresentaram componentes notavelmente diferentes em comparação com amostras de outras regiões do Brasil. Por exemplo, essas amostras mostraram a presença de 1,8-cineol, uma substância proeminente encontrada em espécies de eucalipto (Salehi *et al.*, 2019), e verbenona, destacando a predominância de monoterpenoides (Boix *et al.*, 2010).

Estudos de outras regiões, como Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, São Paulo, Uruguai e amostras comerciais, detectaram os monoterpenoides β -pineno, limoneno, α -pineno, cariofileno e sesquiterpenoides *trans*-nerolidol, espatulenol, germacreno e biciclogermacreno como principais compostos (Tabela 1) (Lage *et al.*, 2015; Massignani *et al.*, 2009; Salazar *et al.*, 2018; Schossler *et al.*, 2009). Recentemente, foi relatado por Tomazzoli *et al.* (2021) que *trans*-nerolidol e β -pineno são componentes majoritários em seis populações diferentes de *B. dracunculifolia* que foram coletadas no estado do Paraná. Espatulenol e *trans*-nerolidol são importantes ingredientes de fragrâncias amplamente utilizados na indústria de perfumes (Boix *et al.*, 2010; Schossler *et al.*, 2009).

Além de seu uso em cosméticos, o óleo essencial de *B. dracunculifolia* também apresenta diversas atividades biológicas (Tabela 1). Importante ressaltar que o óleo essencial não demonstra atividade citotóxica (Florão *et al.*, 2012; Parreira *et al.*, 2010). As estruturas químicas de algumas das principais substâncias terpenóides do óleo essencial de *B. dracunculifolia* são fornecidas na Figura 14.

Figura 14 – Alguns dos principais monoterpenoides e sesquiterpenoides presentes de *B. dracunculifolia*



Fonte: O autor.

Tabela 1 – Principais substâncias e atividades biológicas relacionadas para os óleos essenciais de *B. dracunculifolia*

(continua)

Principais substâncias	Local e período de coleta	Parte usada	Método de extração	Rendimento %	Atividade biológica	Referência
nerolidol (23.6%)	Franca, São Paulo, Brasil/fev. 2005	folhas secas	hidrodestilação	0,6%	NA (não aplicável)	(Kloppel <i>et al.</i> , 2007)
nerolidol (14.82%), globulol (4.21%), espatulenol (2.85%) e linalol (2.82%)	Sudeste do Brasil	brotos da folha	hidrodestilação	NA	NA	(Maróstica Junior <i>et al.</i> , 2008)
α -pineno, β -pineno; limoneno, <i>trans</i> -cariofileno, aromadendreno, α -humuleno, germacreno D, biciclogermacreno, δ -cadineno, nerolidol, espatulenol, viridiflorol, guaiol e α -muurolol	São Paulo, Minas Gerais e Paraná, Brasil/maio 2004 a abril 2005	folhas secas	hidrodestilação	0,6%	antiviral	(Búfalo <i>et al.</i> , 2009)
nerolidol (23.6%), germacreno D (21.5%), biciclogermacreno (19.2%), <i>trans</i> -cariofileno (7.1%) e espatulenol (6.0%)	Franca, São Paulo, Brasil/fev. 2005	partes aéreas (folhas)	hidrodestilação	0,6%	antiulcerativa	(Massignani <i>et al.</i> , 2009)
α -pineno (12.17/14.95%), limoneno (7.65/14.66%), nerolidol (22.16/12.80%), espatulenol (8.81/3.31%) e biciclogermacreno (5.44/7.63%)	Guaíba, Rio Grande do Sul, Brasil/jan. e set. 2005	folhas frescas adultas	hidrodestilação e microextração em fase sólida headspace	NA	NA	(Schossler <i>et al.</i> , 2009)
mirceno (10.2%), 1,8-cineol (10.4%), cânfora (25.2%) e verbenona (10.1%)	Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil	folhas frescas adultas	Extração de destilação simultânea	NA	NA	(Boix <i>et al.</i> , 2010)
<i>E</i> -nerolidol (33,51%) e espatulenol (16,24%)	Franca, São Paulo, Brasil	Folhas secas	hidrodestilação	0,6%	antiprotozoária e schistosomicida	(Parreira <i>et al.</i> , 2010)
espatulenol (47.9%)	Ponta Grossa, Paraná, Brasil/fev. 2002	Partes aéreas	hidrodestilação	0,8%	Immunomodulatória e anti-inflamatória	(Florão <i>et al.</i> , 2012)
nerolidol (22.3%), germacreno (7.2%), limoneno (6.9%), β -pineno (6.7%) e biciclogermacreno (6.5%)	Viçosa, Minas Gerais, Brasil/ago. 2011	Partes aéreas frescas	hidrodestilação	0,8%	acaricida	(Lage <i>et al.</i> , 2015)
germacreno D (27.38%), biciclogermacreno (20.29%), α -cariofileno (16.33%) e germacreno A (11.16%)	Erechim, Rio Grande do Sul, Brasil	NA	hidrodestilação	0,35%	antioxidante	(Paroul <i>et al.</i> , 2016)
<i>trans</i> -nerolidol (17,5%), γ -elemeno (15%), D-limoneno (10,5%) e espatulenol (8,49%)	Dois Vizinhos, Paraná, Brasil /fev. 2016	NA	NA	0,32%	Antifúngica e antioxidante	(Luchesi <i>et al.</i> , 2022)

Tabela 1 – Principais substâncias e atividades biológicas relacionadas para os óleos essenciais de *B. dracunculifolia*

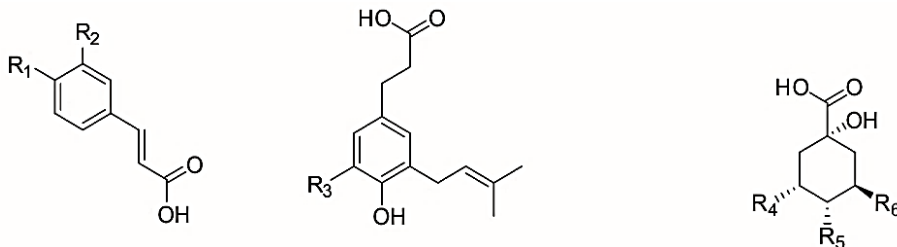
(conclusão)						
Principais substâncias	Local e período de coleta	Parte usada	Método de extração	Rendimento %	Atividade biológica	Referência
β -pineno (9.94%), D-limoneno (9.59%), β -nerolidol (7.93%), cariofileno (7.69%), espatulenol (6.69%), α -muuroloeno (6.74%) e α -pineno (6.64%)	Estabelecimento comercial (Harmonia Natural, Canelinha, Santa Catarina, Brasil)	Partes aéreas (folhas, flores e caules)	destilação por arraste a vapor	NA	antiparasitária	(Chaaban <i>et al.</i> , 2018)
(<i>E</i>)-nerolidol (17.3%/16,7%); Germacreno-D-4-ol (5,2%/5,55%) β -pineno (10.9%/10.5%); limoneno (9.9/9.1%); espatulenol (5.2/5.5%)	Estación Porvenir, Paysandú, Uruguai/ período de floração de sep. A nov. (2013-2015)	Partes aéreas	extração de destilação simultânea	NA	NA	(Minteguiaga <i>et al.</i> , 2018a)
germacreno D (18.4%), (<i>E</i>)-nerolidol (14.0%), mustacona (11.2%), espatulenol (11%), β -pineno (9.5%); bicilogermacreno (8.4%)	Reserva Particular do Patrimônio Natural Butuguara, Paraná, Brasil/2014	Folhas secas e frescas	hidrodestilação	0,31% (folhas frescas) 0,43% (folhas secas)	antibacteriana	(Salazar <i>et al.</i> , 2018)
espatulenol (27.43%), <i>trans</i> -nerolidol (23.06%), heptacosano (6,0%); β -pineno (5,6%), bicilogermacreno (4,7%), <i>trans</i> -cariofileno (4,6%), germacreno-D (4,5%) e α -muurulol (4.08%)	Guaraniaçu, Paraná, Brasil/abr. 2016	Partes aéreas secas (folhas e flores)	hidrodestilação	1,8 \pm 0,07%	antimicrobiana	(Cazella <i>et al.</i> , 2019)
espatulenol (14.84%), β -pineno (11.38%), nerolidol (10.17%), limoneno (9.13%), cariofileno (8.53%), bicilogermacreno (7.68%), epóxido de isoaromadendreno (6.26%) e α -pineno (6.06%)	Estabelecimento comercial Harmonia Natural, Canelinha, Santa Catarina, Brasil	NA	NA	NA	larvicida	(Seugling <i>et al.</i> , 2019)
bicilogermacreno (14,18%), germacreno-D (9,94%), β -cariofieleno (8,44%), nerolidol (8,02%), limoneno (6,76%), β -pineno (5,25%) e espatulenol (4,79%)	Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil /maio 2018	folhas	hidrodestilação	1,28%	anti-inflamatória	(Brandenburg <i>et al.</i> , 2020)
nerolidol (21.0%), β -pineno (16.1%), D-limoneno (14.3%), cariofileno (10.8%), espatulenol (7.6%), germacreno-D (7.3%), α -pineno (7.2%) e elixeno (3.5%)	Estabelecimento comercial (Harmonia Natural, Canelinha, Santa Catarina, Brasil)	NA	NA	NA	antimicrobiana	(Timbe <i>et al.</i> , 2020)

Fonte: O autor.

Além dos óleos essenciais, outras classes químicas foram identificadas em *B. dracunculifolia* como os ácidos fenólicos, flavonoides, terpenoides, fenilpropanoides e outros (Tabela 2). Os ácidos fenólicos são representados principalmente por derivados dos ácidos cafeico, ferúlico, *p*-cumárico e cafeoilquínico (Figura 15) (Boeing *et al.*, 2021; Boix *et al.*, 2010; Bonin *et al.*, 2020; Casagrande *et al.*, 2018; Minteguiaga *et al.* 2021a; Timbe *et al.*, 2021). Estudos utilizaram diferentes extrações, provenientes principalmente de folhas e partes aéreas, coletadas em diferentes locais e épocas do ano (Tabela 2).

Três compostos principais, *p*-cumárico, artepilina C e bacarina, são considerados marcadores químicos de *B. dracunculifolia*, e podem ser vistos nas Figura 15 e Figura 16. Destes, a artepilina C é um derivado prenilado do ácido cinâmico e a bacarina é um fenilpropanoide derivado do ácido *p*-cumárico na via biossintética do chiquimato (Beserra *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2012b; Rodrigues *et al.*, 2020; Shahinozzaman *et al.*, 2020). Outros fenilpropanoides (Figura 16), como o ácido hidroxicinâmico, foram detectados e foi observada uma correlação entre a substância *E*-4-(2,3-diidrocinaoiloxi) ácido cinâmico e o número de abelhas visitando plantas masculinas (Bonin *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2020).

Figura 15 – Alguns ácidos fenólicos relatados em *B. dracunculifolia*



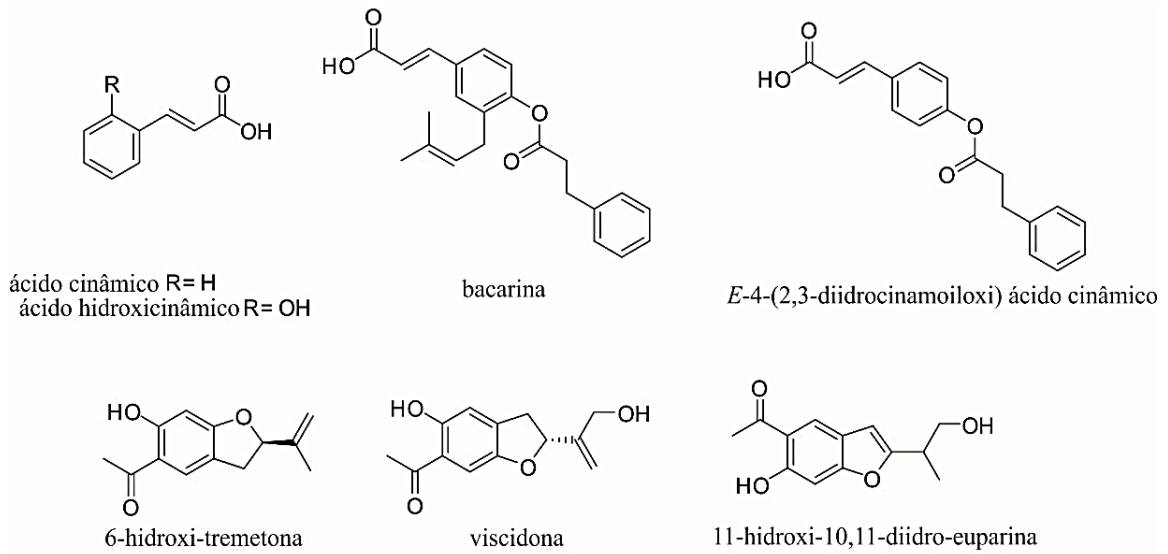
ácido *p*-cumárico: R₁= H; R₂= OH
 ácido cafeico: R₁= OH; R₂= OH
 ácido ferúlico: R₁= OCH₃; R₂= OH

artepilina C: R₃= prenil
 drupanina: R₃= H

ácido 3,4-di-*O*-cafeoilquínico: R₄=R₅= cafeoil; R₆=OH
 ácido 3,5-di-*O*-cafeoilquínico: R₄=R₆= cafeoil; R₅=OH
 ácido 4,5-di-*O*-cafeoilquínico: R₄= OH; R₅=R₆= cafeoil

Fonte: O autor.

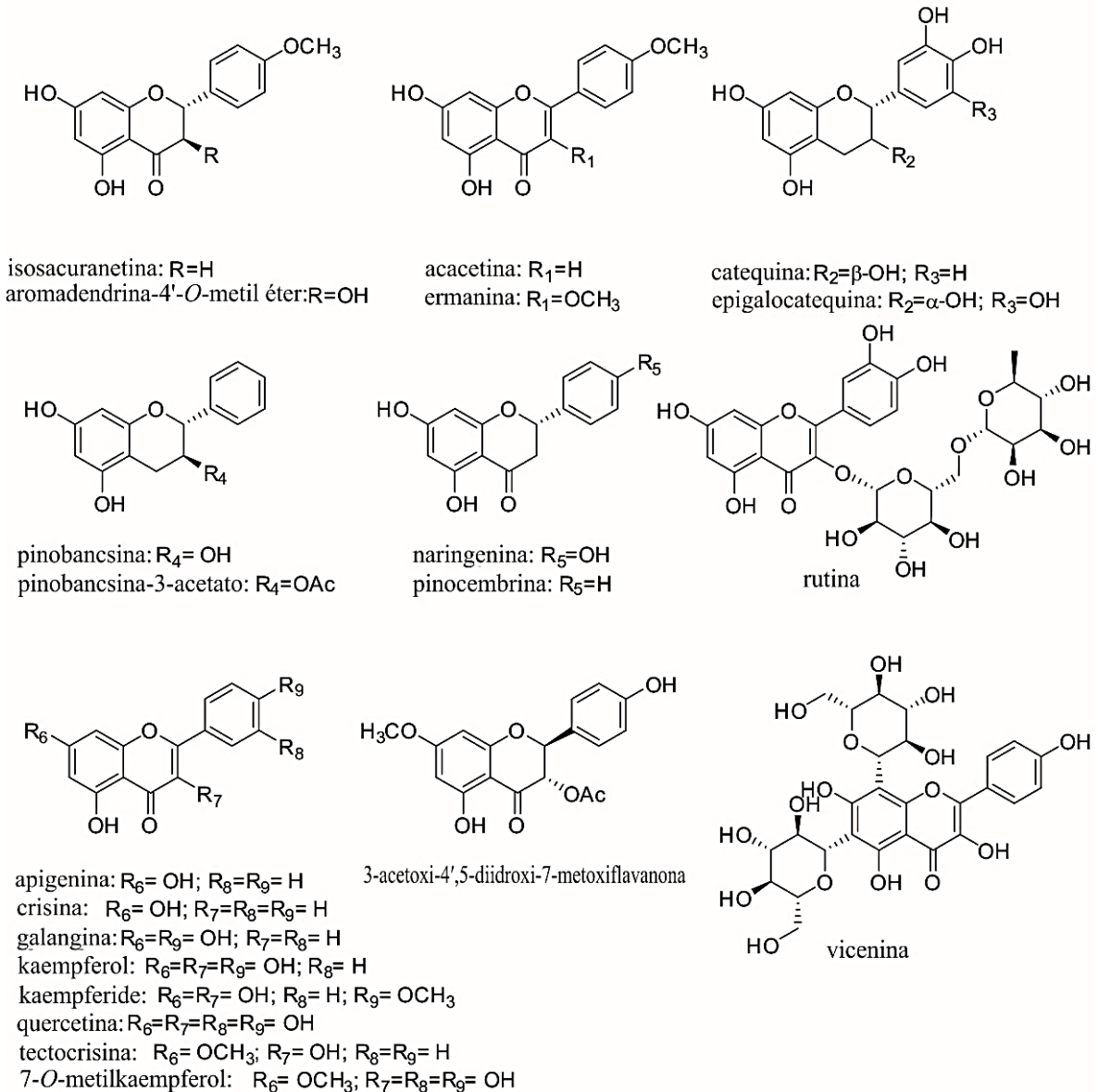
Figura 16 – Alguns fenilpropanoides e moléculas relacionadas provenientes de *B. dracunculifolia*



Fonte: O autor.

Os flavonoides são um dos grupos de metabólitos secundários mais estudados em *B. dracunculifolia*, sendo encontrados acacetina, apigenina, aromadendrina-4'-*O*-metil éter, betuletol, catequina, crisina, epigalocatequina, ermanina, isosacuranetina, kaempferide, kaempferol, naringenina, quercetina, pinobancsina, pinocembrina, rutina, viscenina e outras (Figura 17) (Minteguiaga *et al.*, 2021a). Curiosamente, catequina e epigalocatequina foram observadas apenas na amostra estudada por Casagrande *et al.* (2018), sendo o ácido ferúlico a substância majoritária presente em todos os extratos (água, etanol e etilacetona) testados nos estudos desses autores.

Figura 17 – Alguns flavonoides reportados em *B. dracunculifolia*



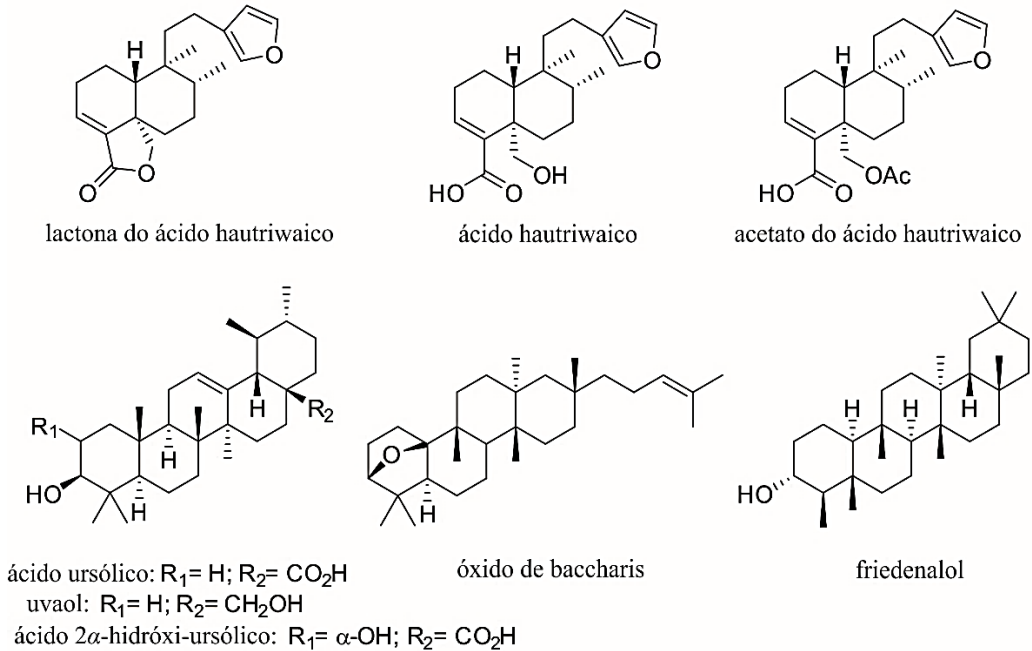
Fonte: O autor.

Outro grupo de metabólitos secundários encontrados nas folhas de *B. dracunculifolia* são os diterpenoides do tipo clerodano, tais como ácido 15,16-epoxi-19hidroxi-1,3,13(16),14-clerodatetraen-18-óico (Rodrigues *et al.* 2020) e a lactona do ácido hautriwaico. Os ácidos cuprêssico, isocuprêssico, agático e agatálico e outros diterpenoides também foram identificados na espécie (Tabela 2) (Nagatani; Warashina; Noro, 2002; Midorikawa *et al.* 2003).

Triterpenoides tetracíclicos como o óxido de baccharis e pentacíclicos, a exemplo de ácido ursólico, ácido 2α-hidroxi-ursólico, friedelanol e uvaol foram identificados em *B. dracunculifolia* (Tabela 2, Figura 18) (Hussain *et al.*, 2017; Missima *et al.* 2007; Silva Filho *et al.* 2004, 2008, 2009; Shibuya *et al.*, 2008). Enquanto o ácido ursólico, uvaol e ácido 2α-

hidroxi-ursólico são produtos naturais de plantas relativamente difundidos na natureza, as moléculas de ácido hautriwaico e o óxido de baccharis são raros.

Figura 18 – Alguns diterpenoides e triterpenoides isolados de *B. dracunculifolia*



Fonte: O autor.

Maróstica Júnior *et al.* (2008) e Silva Filho *et al.* (2008) analisaram extratos de *B. dracunculifolia* (Tabela 2) e extratos de própolis verde, e relataram principalmente as mesmas substâncias em ambas as amostras. Búfalo *et al.* (2009) identificaram mais substâncias no extrato de própolis do que no extrato de folhas de *B. dracunculifolia*, e encontraram ácido cafeico, ácido ferúlico e aromadendrina-4'-*O*-metil éter em ambas as amostras. Os extratos de própolis, principalmente o extrato etanólico, apresentaram maior teor de artepilina C do que os extratos de folhas de *B. dracunculifolia* (Veiga *et al.*, 2017). Esta substância de alto valor que também é um marcador químico para extratos de *B. dracunculifolia* e extratos de própolis verde pode ser entendido como sendo coletado e concentrado pelas abelhas durante o processamento do material vegetal.

Tabela 2 – Principais compostos fenólicos relatados e atividades biológicas detectadas para extratos de *Baccharis dracunculifolia*

(continua)

Principais substâncias	Local de coleta/data se fornecido	Parte usada	Extrato, fração ou substâncias isoladas	Atividade	Referência
3-acetoxi-4',5-diidroxi-7-metoxiflavanona e naringenina	Laboratório Farmaervas Ltda, São Paulo, Brasil	Folhas	Extrato etanólico	Citotóxica	(Fukuda <i>et al.</i> , 2006)
Ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, ácido ferúlico, aromadendrina-4'-O-metil éter, isosacuranetina, artepilina C e bacarina	Franca, São Paulo, Brasil/fev. 2005	Folhas	Extrato hidroalcóolico	Antiulcerativa	(Kloppel <i>et al.</i> , 2007)
Ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, aromadendrina-4'-O-metil éter, drupanina, artepilina C e bacarina	Cajuru, São Paulo, Brasil/dez. 2005	Folhas	Extrato de acetato de etila	Antimutagênica	(Resende <i>et al.</i> , 2007)
Ácido ursólico, ácido 2 α -hidróxi-ursólico, bacarina, isosacuranetina, aromadendrina-4'-O-metil éter, viscidona, lactona do ácido hautriwaico e diterpenoide clerodano	Cajuru, São Paulo, Brasil/nov. 2001	Folhas	Extrato de diclorometano e substâncias isoladas	Antimicrobiana	(Silva Filho <i>et al.</i> 2008)
Ácido cumárico, rutina, pinobancsina, quercetina, kaempferol, apigenina, pinocembrina, pinobancsina-3-acetato, crisina, galangina, kaempferide, tectocrisina e artepilina C	Sudeste do Brasil	Brotos da folha	Extrato etanólico	NA	(Maróstica Junior <i>et al.</i> , 2008)
Ácido ursólico, ácido 2 α -hidróxi-ursólico, uvaol, isosacuranetina, aromadendrina-4'-O-metil éter, acacetina, ermanina, bacarina, lactona do ácido hautriwaico, diterpenoide clerodano e viscidona	Cajuru, São Paulo, Brasil/nov. 2001	Folhas	Extrato de diclorometano e substâncias isoladas	Leishmanicida e antiplasmódica	(Silva Filho <i>et al.</i> 2009)
Ácido cafeico, ácido ferúlico, aromadendrina-4'-O-metil éter e artepilina C	São Paulo, Minas Gerais e Paraná, Brasil/mai 2004 a abr. 2005	Folhas secas e em pó	Extrato hidroalcóolico	Antiviral	(Búfalo <i>et al.</i> , 2009)

Tabela 2 – Principais compostos fenólicos relatados e atividades biológicas detectadas para extratos de *Baccharis dracunculifolia*

(continuação)

Principais substâncias	Local de coleta/data se fornecido	Parte usada	Extrato, fração ou substâncias isoladas	Atividade	Referência
Folhas – óxido de baccharis, friedelanol, isosacuranetina, ácido diidrocumárico, bacarina, lactona e acetato do ácido hautriwaico, drupanina e ácido cumárico	Franca, São Paulo, Brasil/ ago. 2001	Folhas e raízes	Extrato hidroalcolico de folhas e raízes; Extrato de diclorometano e substâncias isoladas das folhas	Imunomodulatória	(Missima <i>et al.</i> , 2010)
Raízes – óxido de baccharis, friedelanol, viscidona, 11-hidroxi-10,11-diidro-euparina e 6-hidroxi-tremetona					
Ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, aromadendrina-4'-O-metil éter, drupanina, artepilina C e ácido 2,2-dimetil-6-carboxietenil-2H-1-benzopirano	Cajuru, São Paulo, Brasil/nov. 2001	Folhas	Extrato hidroalcolico	Anti-inflamatória e antinociceptiva	(Santos <i>et al.</i> , 2010)
Ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, aromadendrina-4'-O-metil éter, drupanina, artepilina C e bacarina	Cajuru, São Paulo, Brazil/Dec. 2005	Folhas	Extrato de acetato de etila	Anti-inflamatória	(Cestari; Bastos; Di Stasi, 2011)
Bacarina	Cajuru, São Paulo, Brasil/nov. 2001	Folhas	Substância isolada	Antigenotoxicidade	(Oliveira <i>et al.</i> , 2011, 2012b)
Ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, ácido cinâmico, aromadendrina, isosacuranetina e artepilina C	Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil	Folhas	Extrato glicólico	Antioxidante	(Guimarães <i>et al.</i> , 2012)
Ácido ursólico e linolenato de metila	Itajaí, Santa Catarina, Brasil/jan. 2004	Partes aéreas	Fração hexânica e substâncias isoladas	Antifúngica, citotóxica e leishmanicida	(Johann <i>et al.</i> , 2012)
Artepilina C	Campinas, São Paulo, Brasil/dez. 2007	Folhas	CO ₂ supercrítico, extrato etanólico e aquoso	Antioxidante	(Martinez-Correa <i>et al.</i> , 2012)
Ácido cafeico, ácido ferúlico, isosacuranetina, artepilina C e ácido 2,2-dimetil-6-carboxietenil-2H-1-benzopirano	São Paulo, Brasil	Folhas	Extrato hidroalcolico	Imunomodulatória e anti-inflamatória	(Bachiega <i>et al.</i> , 2013)
Ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, artepilina C e isosacuranetina	Cajuru, São Paulo, Brasil/ago. 2006 a jul. 2007	Folhas	Extrato hidroalcolico	Antioxidante, imunomodulatória e anti-inflamatória	(Figueiredo-Rinhel <i>et al.</i> , 2013, 2017, 2019)

Tabela 2 – Principais compostos fenólicos relatados e atividades biológicas detectadas para extratos de *Baccharis dracunculifolia*

(conclusão)					
Principais substâncias	Local de coleta/data se fornecido	Parte usada	Extrato, fração ou substâncias isoladas	Atividade	Referência
Aromadendrina-4'-O-metil éter, ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, drupanina, artepilina C e bacarina	Cajuru, São Paulo, Brasil/dez. 2005	Folhas	Extrato de acetato de etila	Antigenotoxicidade e Quimiopreventiva	(Munari <i>et al.</i> , 2014)
Ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, ácido 3,4-di- <i>O</i> -cafeoilquínico, ácido 3,5-di- <i>O</i> -cafeoilquínico, ácido 4,5-di- <i>O</i> -cafeoilquínico, ácido cinâmico, aromadendrina-4'-O-metil éter, drupanina, artepilina C e bacarina	Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil/fev. 2011	Folhas	Extrato hidroalcolóico	Hepatoprotetora	(Rezende <i>et al.</i> , 2014)
Artepilina C	Bambuí, Minas Gerais, Brasil	Brotos da folha	Extrato hidroalcolóico e hexânico	Antimicrobiana e antioxidante	(Veiga <i>et al.</i> , 2017)
Ácido ferúlico, catequina, epigalocatequina, quercetina e rutina	Dois Vizinhos, Paraná, Brasil/dez. 2016	NA	Condições ótimas de extração: 90 min a 80 °C em água; 90 min a 80°C em 40% de etanol e 90 min a 80 °C em 40% de acetona	Antioxidante e antibacteriana	(Casagrande <i>et al.</i> , 2018)
Ácido <i>p</i> -cumárico, ácido ferúlico, ácido cafeico, bacarina, aromadendrina-4'-O-metil éter e artepilina C	Franca, São Paulo, Brasil	Folhas	Extrato hidroalcolóico e substâncias isoladas	Antiulcerativa	(Costa <i>et al.</i> , 2019)
Naringenina, kaempferol, apigenina, kaempferide, artepilina C, ácido hidroxicinâmico e feniletanol	Maringá, Paraná, Brasil	NA	Extrato hidroalcolóico	Antibacteriana	(Bonin <i>et al.</i> , 2020)
Vicenina 2, ácido <i>p</i> -cumárico, 7- <i>O</i> -metilkaempferol, <i>E</i> -4-(2,3-diidrocinamoiloxi) ácido cinâmico, 15,16-epoxi-19-hidroxi-1,3,13(16), ácido 14-clerodatetraen-18-oico, bacarina, artepilina C e bacarina	Campinas, São Paulo, Brasil/mar. 2016	Folhas	Extrato hidroalcolóico	NA	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2020)
Artepilina C, rutina e ácido cafeico	Serrana, São Paulo, Brasil	NA	Extrato hidroalcolóico	Antibacteriana	(Timbe <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: O autor.

Notas: NA – não aplicável.

3.3.3.5 Atividades biológicas

Várias propriedades farmacológicas têm sido relatadas para óleos essenciais e extratos orgânicos de *B. dracunculifolia* (Tabelas 1 e 2), podemos citar como exemplo as atividades anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antileishmania, antioxidante, antiulcerogênica, antiviral, imunomodulatória, inseticida, larvicida, schistosomicida, tripanossomicida e efeitos benéficos para doenças de pele (Minteguiaga *et al.* 2021a). As principais atividades farmacológicas dos óleos essenciais e extratos orgânicos de *B. dracunculifolia* são descritas e discutidas em detalhes a seguir.

3.3.3.5.1 Atividades antimicrobianas

Estudos de atividade antimicrobiana de espécies de *Baccharis* são bastante comuns e diversos. Vários estudos demonstraram a atividade antibacteriana de *B. dracunculifolia* frente a diversas espécies e cepas bacterianas, como *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Cryptococcus neoformans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans* (Bonin *et al.*, 2020; Cazella *et al.*, 2019).

Um dos componentes principais de *B. dracunculifolia*, o ácido *p*-cumárico, é um agente antifúngico e antimicrobiano (Silva Filho *et al.*, 2008). A artepilina C, componente principal, também é considerada um forte antimicrobiano, especialmente contra cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (Veiga *et al.* 2017). O ácido ursólico e o ácido 2 α -hidroxi-ursólico são constituintes adicionais que também demonstraram atividade contra *S. aureus* resistente à meticilina (Silva Filho *et al.*, 2008). Tem sido sugerido que a função antimicrobiana dos compostos presentes em *B. dracunculifolia* está relacionada com a capacidade lipofílica, acúmulo na membrana celular do(s) microrganismo(s), causando danos e desnaturando proteínas, levando à diminuição da permeabilidade da membrana e morte celular (Bonin *et al.*, 2020).

O óleo essencial de *B. dracunculifolia* tem maior atividade contra bactérias como *S. aureus*, *B. cereus* e *P. aeruginosa* do que para fungos (Cazella *et al.*, 2019). No entanto, apresenta ações fungicidas e fungistáticas contra espécies de *Aspergillus*, *Penicillium* e *Trichoderma*, tendo como componentes majoritários o espatulenol e o *trans*-nerolidol (Cazella *et al.*, 2019). O extrato liofilizado de *B. dracunculifolia* foi incorporado em biofilmes biodegradáveis que apresentam atividade antimicrobiana contra *Escherichia coli* e *Salmonella enterica* subsp. *enterica* (Casagrande *et al.*, 2021). Uma vez que as conhecidas substâncias,

catequina e ácido ferúlico, foram identificadas como componentes majoritários no extrato, sugere-se que possam ser adicionados a formulações farmacêuticas e alimentícias (Casagrande *et al.*, 2021).

3.3.3.5.2 Efeitos antivirais

A capacidade do óleo essencial e do extrato orgânico de *B. dracunculifolia* em inibir a replicação do poliovírus tipo 1 em células HEp-2 foi demonstrada através da quantificação viral relativa usando PCR em tempo real (Búfalo *et al.*, 2009). O efeito antiviral do extrato foi de 74% (25 µg por 100 µL) no tratamento simultâneo, seguido de 52% da própolis, 33,3% do óleo essencial, 29,8% e 26,7% dos ácidos cinâmico e cafeico, respectivamente. Foi sugerido que os componentes do extrato podem bloquear parcialmente a entrada do vírus nas células e prevenir a replicação viral ou induzir a degradação do RNA viral (Búfalo *et al.*, 2009). A atividade antiviral pode ser atribuída aos sinergismos dos compostos presentes no extrato e não à sua substância isolada.

3.3.3.5.3 Atividades anti-inflamatórias

Vários estudos investigaram os efeitos anti-inflamatórios de extratos de *B. dracunculifolia* (Bachiega *et al.*, 2013; Brandenburg *et al.*, 2020; Massignani *et al.*, 2009; Missima *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2010). Extratos de folhas de *B. dracunculifolia* demonstraram regular diretamente macrófagos murinos *in vitro*, interferindo na produção de interleucina-6 e interleucina-10, dois importantes mediadores do processo de inflamação (Bachiega *et al.*, 2013; Missima *et al.*, 2010). Os estudos realizados por Bachiega *et al.* (2013) mostraram que o ácido cafeico, constituinte majoritário, pode estar associado a atividades anti-inflamatórias e antioxidantes. A presença de isoprenoides monoterpênicos e sesquiterpenoides, como limoneno, β -cariofileno, nerolidol e biciclogermacreno, no óleo essencial de *B. dracunculifolia* pode explicar a ação anti-inflamatória. Além disso, o monoterpênico cineol está presente na espécie e é considerado um potente agente no processo de prevenção da inflamação (Boix *et al.*, 2010; Brandenburg *et al.*, 2020).

3.3.3.5.4 Efeitos gastroprotetores

O efeito gastroprotetor de *B. dracunculifolia* tem sido bem estudado e está relacionado a um dos principais componentes de seu extrato, o ácido *p*-cumárico (Boeing *et al.*, 2021; Costa

et al., 2019; Kloppel *et al.*, 2007; Massignani *et al.*, 2009). Costa *et al.* (2019) observaram a cicatrização *in vivo* de úlceras gástricas induzidas por ácido acético em ratos quando foram tratados com ácido *p*-cumárico duas vezes ao dia por 7 dias.

A cicatrização da úlcera gástrica envolve vários processos, desde a reconstrução da mucosa através da formação de tecido de granulação na base da úlcera até a formação de novos vasos e proliferação celular na lesão. Nesse processo, o ácido *p*-cumárico reforça os fatores protetores da mucosa gástrica, aumentando a quantidade de mucina, uma glicoproteína presente no muco gástrico. Tanto o extrato hidroalcoólico de *B. dracunculifolia* quanto o ácido *p*-cumárico isolado aumentaram a produção de mucina no sistema teste (Boeing *et al.*, 2021; Costa *et al.*, 2019).

Outra característica importante no processo de ulceração é a ocorrência de um desequilíbrio nos fatores antioxidantes da mucosa gástrica. Esse desequilíbrio induz a formação de espécies reativas de oxigênio que causam a peroxidação dos componentes da membrana celular, caracterizada como peroxidação lipídica. Quando tratado com ácido *p*-cumárico, o tecido ulcerado apresentou níveis diminuídos de hidroperóxidos lipídicos, que são responsáveis pela peroxidação lipídica, levando assim à redução do dano oxidativo nas membranas celulares durante o processo de ulceração (Boeing *et al.*, 2021; Costa *et al.*, 2019).

O processo de cicatrização gástrica também envolve a ativação de fibroblastos para garantir a reconstrução de peptidoglicanos e colágenos, bem como fibras do tecido gástrico. Quando aplicado em um ensaio de raspagem, o ácido *p*-cumárico demonstrou atividade promovendo a reestruturação da monocamada de fibroblastos danificados, indicando que o ácido *p*-cumárico também atua na cicatrização gástrica estimulando a proliferação de células fibroblásticas (Boeing *et al.*, 2021). Ao todo, isso mostrou um efeito gastroprotetor multifacetado do ácido *p*-cumárico, uma substância principal dos extratos de *B. dracunculifolia*.

3.3.3.5.5 Atividades dermatológicas

Um dos usos populares de *B. dracunculifolia* é no tratamento de doenças de pele. A atividade anti-inflamatória *in vivo* do óleo essencial de *B. dracunculifolia* no tratamento da dermatite induzida por 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA) foi demonstrada em camundongos (Brandenburg *et al.*, 2020). Após o tratamento tópico, o óleo essencial reduziu a inflamação causada pelo TPA na pele e interferiu na migração de leucócitos e no edema (Brandenburg *et al.*, 2020). O óleo essencial de *B. dracunculifolia* pode afetar várias etapas da cascata de inflamação, um dos componentes do óleo essencial que demonstrou influência

significativa foi o limoneno, que reduziu a infiltração de leucócitos (Brandenburg *et al.*, 2020; KUMMER *et al.*, 2013). Junto com outras substâncias como biciclogermacreno, nerolidol e β -cariofileno que podem estar relacionados à atividade anti-inflamatória e antiproliferativa (Brandenburg *et al.*, 2020). No modelo de camundongo, a aplicação de TPA para induzir dermatite também acaba aumentando a atividade da enzima mieloperoxidase. O óleo essencial de *B. dracunculifolia*, quando administrado, reduz a atividade enzimática e, assim, reduz a inflamação e o edema (Brandenburg *et al.*, 2020).

3.3.3.5.6 Efeitos antimutagênicos

Vários estudos sobre os efeitos antimutagênicos dos extratos de *B. dracunculifolia* foram realizados. Muitos agentes cancerígenos e genotóxicos são substâncias ou compostos alquilantes que reagem como nucleófilos, especialmente contra o DNA. Esses agentes alquilantes tendem a esgotar a glutathione-S-transferase e produzir um aumento no estresse oxidativo. Por exemplo, ao diminuir a capacidade de defesa antioxidante há um conseqüente acúmulo de espécies reativas de oxigênio que desempenham importante papel na genotoxicidade, principalmente quando induzidas por metil metanossulfonato (MMS). Um estudo *in vitro* da antigenotoxicidade e antimutagenicidade de extratos de *B. dracunculifolia* mostrou efeitos protetores na ausência de qualquer toxicidade induzida (Roberto *et al.*, 2016). Um importante composto antioxidante encontrado na própolis produzida a partir de *B. dracunculifolia* é a artepilina C, essa substância tem sido observada como um potente antioxidante com atividade quimiopreventiva do câncer (Oliveira *et al.*, 2013). Por exemplo, descobriu-se que bacarina, artepilina C e ácido cumárico são constituintes químicos importantes de *B. dracunculifolia* que exibem atividade contra câncer de mama e próstata (Moise; Bobiş, 2020). Artepilina C pode transferir um átomo de hidrogênio de seu grupo hidroxil fenólico para neutralizar algumas espécies reativas, bem como absorver, estabilizar e neutralizar radicais livres de outros para evitar reações com outras moléculas. A extração de botões florais de *B. dracunculifolia* e própolis verde já foi otimizada, de forma sustentável e em escala industrial, para apresentar melhor rendimento de compostos fenólicos e aumento da atividade antioxidante do produto (Cavalari; Fabricio; Vieira, 2020).

3.3.3.5.7 Potencial inseticida

Há grande interesse em compostos de plantas medicinais que possam ser utilizados como alternativas aos inseticidas tradicionais para reduzir os danos causados ao meio ambiente, superar a resistência aos pesticidas sintéticos e satisfazer certas demandas dos consumidores (Jeschke, 2016; Regnault-Roger; Vincent; Arnason, 2012). Alguns metabólitos de óleos essenciais se destacam como inseticidas naturais, sendo tóxicos para insetos, mas não para humanos. Isso é verdade nos componentes do óleo essencial de *B. dracunculifolia*, nos quais foi observada ação inseticida contra as moscas-das-frutas *Ceratitis capitata* Wiedemann e *Anastrepha fraterculus* Wiedemann, sendo mais evidente para *A. fraterculus* (Oviedo *et al.*, 2020). A exposição testada afetou a fertilidade, a longevidade e a sobrevivência da mosca fêmea (Oviedo *et al.*, 2020). Um estudo separado mostrou que o óleo essencial tinha como componentes principais β -pineno, D-limoneno, β -nerolidol, cariofileno, espatulenol, α -muuroleno e α -pineno (Tabela 1), e foi tóxico para as larvas de *Cochliomyia macellaria* (Fabricius) (mosca-varejeira) que causam miíase secundária (Chaaban *et al.*, 2018). A letalidade (L_{50}) observada foi de 2,47 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ e 8,11 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ para as diluições do óleo essencial com etanol e acetona, respectivamente (Chaaban *et al.*, 2018). Efeitos contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (carrapatos duros) (Lage *et al.*, 2015), *Culex quinquefasciatus* Say (pernilongo) (Alves *et al.*, 2018) e em pré-pupas de *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel), causando mortalidade em mais de 80% das larvas (Seugling *et al.*, 2019) também foram observados para o óleo essencial de *B. dracunculifolia*. Esses achados sugerem um potencial biotecnológico ampliado para o uso de óleos essenciais e extratos de *B. dracunculifolia* na agricultura de plantas e pecuária, cada um com grande relevância econômica.

3.3.3.6 Aplicações nanotecnológicas

A aplicação da nanotecnologia com plantas medicinais vem se popularizando e ganhando destaque nos últimos anos. Os nanomateriais têm muitas vantagens de uso, por exemplo, o pequeno tamanho desses materiais facilita a incorporação de constituintes bioativos das plantas por meio de encapsulamento e liberação controlada. Ao mesmo tempo, eles são menos suscetíveis a alterações físico-químicas. É possível usar diferentes sistemas de liberação de drogas, como lipossomas, nanopartículas poliméricas e microemulsões para superar desafios de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMETox) de ingredientes carregados. Em parte, essa técnica pode melhorar os parâmetros de digestibilidade e

biodisponibilidade, facilitando o uso de uma dose menor que leva a menos efeitos colaterais. Portanto, a nanotecnologia pode ser aplicada em diferentes áreas, como as indústrias alimentícia, cosmética e farmacêutica (Bonifácio *et al.*, 2014; Karthik; Ezhilarasi; Anandharamakrishnan, 2017; Salehi *et al.*, 2019).

As nanopartículas de quitosana carregadas com o extrato de acetato de etila de *B. dracunculifolia* demonstraram apresentar alta incorporação de artepilina C, sendo que os parâmetros físico-químicos foram considerados adequados para os testes realizados (tamanho de partícula, índice de polidispersidade e potencial zeta) (Oliveira *et al.*, 2021). As nanopartículas carregadas também renderam boa viabilidade celular durante os testes *in vitro*, indicando que a formulação do extrato pode ser segura para uso (Oliveira *et al.*, 2021).

O óleo essencial de *B. dracunculifolia* foi incorporado em nanopartículas poliméricas de Eudragit RS100 pelo método de nanoprecipitação (Timbe *et al.*, 2020). Além disso, foi feita uma comparação entre o óleo essencial e o óleo nanoencapsulado, com liberação controlada deste último (Timbe *et al.*, 2020, 2021). Este tipo de sistema de nanoencapsulação tem grande potencial para uso nas indústrias farmacêutica e alimentícia (Bonifácio *et al.*, 2014). Uma nanoemulsão diferente contendo o óleo essencial de *B. dracunculifolia* mostrou ter maior atividade larvicida do que o óleo essencial livre, demonstrando maior potencial de aplicabilidade (Seugling *et al.*, 2019). Como relativamente poucos estudos até agora relataram o uso de *B. dracunculifolia* em nanotecnologia, parece haver um grande potencial para novos estudos e desenvolvimento de produtos.

3.3.3.7 Segurança, toxicidade e ensaios clínicos

O extrato de *B. dracunculifolia* demonstrou citotoxicidade em células de leucemia linfocítica murina L1210 *in vitro*, e as principais substâncias isoladas que apresentaram atividade inibitória foram timol, carvacrol, *p*-cimeno-2,3-diol e *p*-metoxitimol (Fukuda *et al.*, 2006). Alguns estudos preliminares de segurança e toxicidade foram conduzidos para avaliar o impacto dos extratos de *B. dracunculifolia* nas células do fígado *in vitro* e *in vivo* (Oliveira-Lima *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2019). Por exemplo, o extrato foi adicionado a células estreladas hepáticas humanas LX-2 *in vitro* e foi considerado desprovido de efeitos deletérios, como toxicidade, genotoxicidade ou apoptose (Silva *et al.*, 2019). Por outro lado, um teste *in vivo* dos efeitos de extratos de *B. dracunculifolia* em peixes mostrou danos leves e outras alterações na histologia do fígado (Oliveira-Lima *et al.*, 2019). No entanto, este estudo *in vivo* utilizou um período de alimentação de 21 dias de uma dose muito alta de extratos etanólicos de *B.*

dracunculifolia igual à quantidade ingerida em tratamento na medicina popular por humanos (Oliveira-Lima *et al.*, 2019). Outros estudos de segurança relevantes são sugeridos para extratos de *B. dracunculifolia*.

Embora *B. dracunculifolia* seja usada na medicina tradicional para tratar doenças cardíacas e renais, nenhum estudo cardiovascular completo do extrato foi realizado até agora. Foi relatado um teste em humanos de muito pequena escala, no qual o extrato de *B. dracunculifolia* demonstrou reduzir significativamente os níveis de glicose no sangue em pacientes saudáveis (Oliveira *et al.*, 2014). Outros estudos randomizados pré-clínicos *in vivo* e em larga escala usando extratos de *B. dracunculifolia* devem ser explorados. Enquanto isso, vários ensaios clínicos para várias indicações avaliando o produto da abelha, própolis verde, estão listados na fase de recrutamento com a Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (ClinicalTrials.gov).

3.3.4 *Baccharis erigeroides* DC.

Baccharis erigeroides (subgênero *Coridifoliae*, seção *Coridifoliae*) é uma espécie endêmica do Brasil, de hábito subarborescente, com distribuição confirmada nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, estando presente nos biomas Cerrado e Mata Atlântica (Heiden, 2022d). Popularmente é conhecida como “vassourinha” e “alecrim-do-campo”, apresentando folhas sésseis, lineares, uninérveas, com 2-3 cm de comprimento e 3-3,5 mm de largura (Barroso; Bueno, 2002).

Com relação às características anatômicas de *B. erigeroides*, Almeida *et al.* (2021) descrevem a presença de folhas anfi-hipoestomáticas com estômatos anomocíticos; tricomas glandulares bisseriados e flageliformes, e tectores cônicos; mesofilo isobilateral; formato da nervura central côncavo-convexo; dutos secretores próximos aos feixes vasculares e cristais de oxalato de cálcio estiloides e prismáticos na medula caulinar. Em adição, a partir de análises histoquímicas, corpos oleosos são encontrados no mesofilo e compostos fenólicos no sistema vascular (floema e células parenquimáticas do xilema) de *B. erigeroides*. Essa espécie também não possui estudos da composição química e atividades biológicas na literatura. Na Figura 19 está representada a exsicata de *B. erigeroides*.

Figura 19 – Exsicata de *B. erigeroides*

ASTERACEAE *Baccharis erigeroides* DC.

Código de Barra: ECT0000304



Herbário Virtual REFLORA

Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=3462084>. Acesso em: 7 fevereiro 2024d.

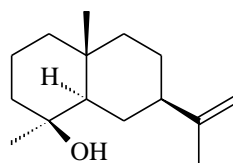
3.3.5 *Baccharis microdonta* DC.

Baccharis microdonta (subgênero *Baccharis*, seção *Cylindricae*) é uma espécie não endêmica do Brasil, de hábito arbustivo, com ocorrências em alguns países da América do Sul (Argentina, Bolívia, Paraguai e Uruguai) e no Brasil nos estados do Sul (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná) e Sudeste (Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) (Heiden, 2021). A planta mede de 1-3 m de altura, com folhas elípticas-oblongas de 2-7 cm de comprimento e 0,5-2 cm de largura, penínervias, margens serradas e com pecíolo de até 0,8 cm (Heiden, 2022e). Popularmente, *B. microdonta* é conhecida como “alecrim-de-vassoura”, “trapichava”, “vassoura-alecrim” e “vassoura-branca” (Heiden, 2022e).

As características anatômicas destacadas para *B. microdonta* são as folhas anfihipoestomáticas com estômatos actinocíticos, ciclocíticos, estaurocíticos e tetracíticos; tricomas glandulares bisseriados com par de drusas nas células apicais e glandulares flageliformes; mesofilo isobilateral; nervura central com formato côncavo-convexo; e grandes dutos secretores no córtex caulinar (Budel *et al.* 2018b; Manfron *et al.* 2021a).

No que se refere aos componentes químicos, *B. microdonta* apresenta óleo essencial de aparência amarelada, com rendimento de 0,93% em folhas e caules (*v/p*) (Manfron *et al.*, 2021b). Os componentes majoritários do óleo essencial são espatulenol (22,74%) e kongol (22,22%) (Figura 20), identificados como marcadores químicos para *B. microdonta* por Budel *et al.* (2018a). Contudo, outras substâncias estão presentes como β -cariofileno, β -pineno, elemol, germacreno D, limoneno, óxido de cariofileno e palustrol (Lago *et al.* 2008; Minteguiaga *et al.* 2021b; Sayuri *et al.* 2010). Outros metabólitos secundários foram evidenciados em *B. microdonta*, como o flavonoide quercitrina (Grecco; Sessa; Lago, 2021) e ácido grandiflórico, um diterpenoide de esqueleto caurano (Oliveira *et al.* 2010).

Figura 20 – Estrutura química do kongol



Fonte: O autor.

Algumas atividades biológicas são relacionadas a essa espécie como por exemplo, o óleo essencial com ação contra culturas tripomastigotas de *Trypanosoma brucei* Plimmer & Bradford (Budel *et al.* 2018a) e o extrato metanólico com atividade anti-inflamatória e atividade

inibitória contra a fosfolipase A2 do veneno de cobra *Bothrops jararacuçu* Lacerda (Soares *et al.* 2012). Na Figura 21 está representada a exsicata de *B. microdonta*.

Figura 21 – Exsicata de *B. microdonta*

ASTERACEAE *Baccharis microdonta* DC.

Código de Barra: ECT0005488



Herbário Virtual REFLORA

Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5427997>. Acesso em: 7 fevereiro 2024e.

3.3.6 *Baccharis napaea* G.Heiden

Baccharis napaea (subgênero *Coridifoliae*, seção *Coridifoliae*) é uma espécie endêmica do Brasil, de hábito subarborescente, com ocorrência confirmada somente nos estados do Sul brasileiro, onde é conhecida por “mio-mio-do-planalto”. É um subarborescente ereto de 1-1,5 m de altura que floresce de fevereiro à março, suas folhas apresentam 1-4,4 cm de comprimento e 0,14-0,28 cm de largura, são sésseis, lineares, uninérveas, com ápice agudo, base atenuada e margem inteira (Heiden, 2022f).

Com relação às características anatômicas, *B. napaea* apresenta folhas anfiestomáticas com estômatos anomocíticos; presença de tricomas glandulares flageliformes e tectores cônicos; mesofilo isobilateral; formato da nervura central plana em ambas as faces; dutos secretores próximos aos feixes vasculares e cristais de oxalato de cálcio do tipo estiloides, prismáticos, bipiramidais e drusas na medula do caule. Análises histoquímicas revelam corpos oleosos no mesofilo e compostos fenólicos no sistema vascular (floema e células parenquimáticas do xilema) de *B. napaea* (Almeida *et al.*, 2021). A composição química e as atividades biológicas não são relatadas na literatura. Na Figura 22 está representada a exsicata de *B. napaea*.

Figura 22 – Exsicata de *B. napaea*

ASTERACEAE *Baccharis napaea* G.Heiden

Código de Barra: ECT0005996



Herbário Virtual REFLORA

Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em: <https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5428632>. Acesso em: 7 fevereiro 2024f.

3.3.7 *Baccharis ochracea* Spreng.

Baccharis ochracea (subgênero *Coridifoliae*, seção *Coridifoliae*) é uma espécie subarborescente, com ocorrência confirmada na Argentina, Uruguai e nos estados do Sul do Brasil (Heiden, 2021). As folhas são sésseis, uninérveas, de limbo linear, margem inteira e cobertas por indumento ferrugíneo tomentoso (Heiden, 2022g). Popularmente é conhecida como “erva-santa” e usada como anti-inflamatório, para problemas digestivos e condições relacionadas à saúde sexual (Ritter *et al.*, 2021).

Estruturas microscópicas foliares e caulinares de *B. ochracea* são descritas na literatura para identificação da espécie como folhas hipoestomáticas com estômatos anomocíticos; presença de tricomas glandulares bisseriados e flageliformes e tectores cônicos; mesofilo isobilateral; formato da nervura côncavo-convexo; dutos secretores próximos aos feixes vasculares e cristais de oxalato de cálcio do tipo estiloides, prismáticos e bipiramidais simples na medula caulinar (Almeida *et al.*, 2021).

O óleo essencial de *B. ochracea* possui o espatulenol (30-37%) e o óxido de cariofileno (14-30%) como compostos sesquiterpenoides majoritários (Budel *et al.*, 2012; Manfron *et al.*, 2021b; Minteguiaga *et al.*, 2018a). Outros componentes químicos presentes na espécie são o flavonoide isoquercitrina, o ácido fenólico ácido clorogênico, o esteroide α -spinasterol e o diterpenoide geraniogeraniol (Schenkel *et al.*, 1997).

Estudos revelaram atividades biológicas de *B. ochracea*, por exemplo, o extrato aquoso e etanólico apresentaram alta citotoxicidade contra linhagens celulares de câncer de cólon (HT-29), de pulmão (NCI-H460) e glioblastoma (U343) (Monks *et al.*, 2002); o óleo essencial apresentou atividade antifúngica contra *Alternaria alternata* (Fr.) Keissl., fungo responsável por causar danos na cultura de tomates (*Solanum lycopersicum* L.) (Tomazoni *et al.*, 2019). Na Figura 23 está representada a exsicata de *B. ochracea*.

Figura 23 – Exsicata de *B. ochracea*

ASTERACEAE *Baccharis ochracea* Spreng.

Código de Barra: RB01403449



3.3.8. *Baccharis pauciflosculosa* DC.

Baccharis pauciflosculosa (subgênero *Baccharis*, seção *Agglomeratae*) é uma espécie endêmica do Brasil, com ocorrência nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Santa Catarina (Heiden, 2021), distribuindo-se pela Mata Atlântica (Heiden, 2022h). Seu hábito é arbustivo e subarbustivo, as folhas são sésseis, trinérveas, forma oblonga e margem crenada (Heiden, 2022h).

Budel *et al.* (2018b) destacam características micromorfológicas para a identificação da espécie, como folhas anfiestomáticas com estômatos actinocíticos, estaurocíticos e tetracíticos; tricomas glandulares flageliformes; mesofilo isobilateral; nervura central com formato biconvexo; e dois dutos secretores próximos ao floema na nervura central.

O óleo essencial obtido de folhas e caules apresenta coloração amarelo claro, com rendimento de 0,29% (v/p), sendo os componentes majoritários α -pineno (18,33%) e limoneno (18,77%) (Budel *et al.*, 2018a). Atividades biológicas são relacionadas com o óleo essencial de *B. pauciflosculosa*, a exemplo de efeito tripanossomicida significativo, com valores de 0,31 $\mu\text{g/mL}$ (CI₅₀) e 0,52 $\mu\text{g/mL}$ (CI₉₀); e ação antimalárica (*Plasmodium falciparum* Welch) moderada, com valores de 10,90 $\mu\text{g/mL}$ e 14,20 $\mu\text{g/mL}$ (Budel *et al.* 2018a). Na Figura 24 está representada a exsicata de *B. pauciflosculosa*.

Figura 24 – Exsicata de *B. pauciflosculosa*

ASTERACEAE *Baccharis pauciflosculosa* DC.

Código de Barra: RB00522240



3.3.9 *Baccharis pluricapitulata* (Deble) G.Heiden

Espécie também endêmica do Brasil, *B. pluricapitulata* (subgênero *Coridifoliae*, seção *Pluricephalae*) tem sua ocorrência confirmada nos pampas do Rio Grande do Sul. Possui hábito subarbustivo, sendo as folhas sésseis, uninérveas, lineares e inteiras (Heiden, 2022i). Anatomicamente, *B. pluricapitulata* apresenta folhas hipoestomáticas com estômatos anomocíticos; tricomas glandulares bisseriados; mesofilo isobilateral; formato da nervura central côncavo-convexa; dutos secretores próximos aos feixes vasculares e cristais de oxalato de cálcio do tipo estiloides, prismáticos e bipiramidais simples na medula caular. Análises histoquímicas revelaram que *B. pluricapitulata* apresenta corpos oleosos no mesofilo e compostos fenólicos no sistema vascular (floema e células parenquimáticas do xilema) (Almeida *et al.*, 2021). A composição química e as atividades biológicas não são relatadas na literatura. Na Figura 25 está representada a exsicata de *B. pluricapitulata*.

Figura 25 – Exsicata de *B. pluricapitulata*

ASTERACEAE *Baccharis pluricapitulata* (Deble) G.Heiden

Código de Barra: ECT0005495



Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em: <https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5427891>. Acesso em: 7 fevereiro 2024i.

3.3.10 *Baccharis punctulata* DC.

Baccharis punctulata (subgênero *Molina*, seção *Corymbosae*) possui extensa distribuição na Argentina, Bolívia, Paraguai e Uruguai (Heiden, 2021). No Brasil, está distribuída nas regiões Sul (Rio grande do Sul, Santa Catarina e Paraná), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) e Centro-Oeste (Mato Grosso do Sul) (Heiden, 2021) pelos Cerrados, Mata Atlântica e Pampa (Heiden, 2022j).

De hábito arbustivo e subarbustivo com 0,6-2,5 m de altura, *B. punctulata* apresenta folhas de 2,2-9,8 cm de comprimento e 0,4-4,5 cm de largura, coriáceas, elípticas a ovadas, ápice agudo, base cuneada e pecíolo de 0,2-1,1 m de comprimento (Heiden, 2022j). Conhecida popularmente como “arrebentão”, “cambará-cheiroso”, “chirca-do-mato”, “erva-santa”, “erva-de-santana”, “mata-pasto” e rebentão” (Heiden, 2022j; Ritter *et al.*, 2021) é utilizada por infusão para tratar asma e na forma de cataplasma para luxações e contusões (Ascari *et al.* 2019).

Características anatômicas são destacadas para a identificação da espécie, como folhas hipoestomáticas com estômatos anomocíticos; tricomas glandulares bisseriados com par de drusas nas células apicais e glandulares flageliformes com base em forma de C; mesofilo dorsiventral; nervura central com formato praticamente plano-convexo e feixe vascular em arco aberto (Budel *et al.*, 2018b).

O óleo essencial obtido de folhas e caules apresenta coloração verde, com rendimento de 0,59% (v/p) (Budel *et al.* 2018a). Diferenças na composição química do óleo essencial de *B. punctulata* são encontradas com relação a diferentes localizações geográficas (Manfron *et al.*, 2021b). O óleo essencial de partes aéreas da planta coletada no Uruguai mostra acetato de bornila (5,2%), β -felandreno (5,2%), α -cadinol (4,2%), δ -elemeno (3,7%) shyobunona cetônica (3,5%) como componentes majoritários (Minteguiaga *et al.*, 2018a), enquanto que a planta coletada em Guaíba (Rio Grande do Sul) no Brasil, apresenta biciclogermacreno (9,73%), *cis*-cadin-4-en-7-ol (6,77%) e β -ocimeno (6,33%) (Schossler *et al.*, 2009). Budel *et al.* (2018a) também mostraram diferenças na composição química do óleo essencial de *B. punctulata* coletada em Ponta Grossa (Paraná), Brasil, indicando como maior componente o α -bisabolol (23,63%), além disso, González (2019) demonstrou o verboccidentafurano (22,4%) como componente majoritário no óleo essencial da planta coletada em Buenos Aires, Argentina. O sexo da planta também evidencia diferenças na composição química do óleo essencial, como demonstrado por Ascari *et al.* (2019), em que folhas masculinas da planta apresenta δ -elemeno (14,29%), germacreno D (11,29%) e biciclogermacreno (10,90%) como componentes

majoritários, ao passo que planta feminina mostra biciclogermacreno (42,44%), germacreno D (21,18%) e β -cariofileno (14,06%).

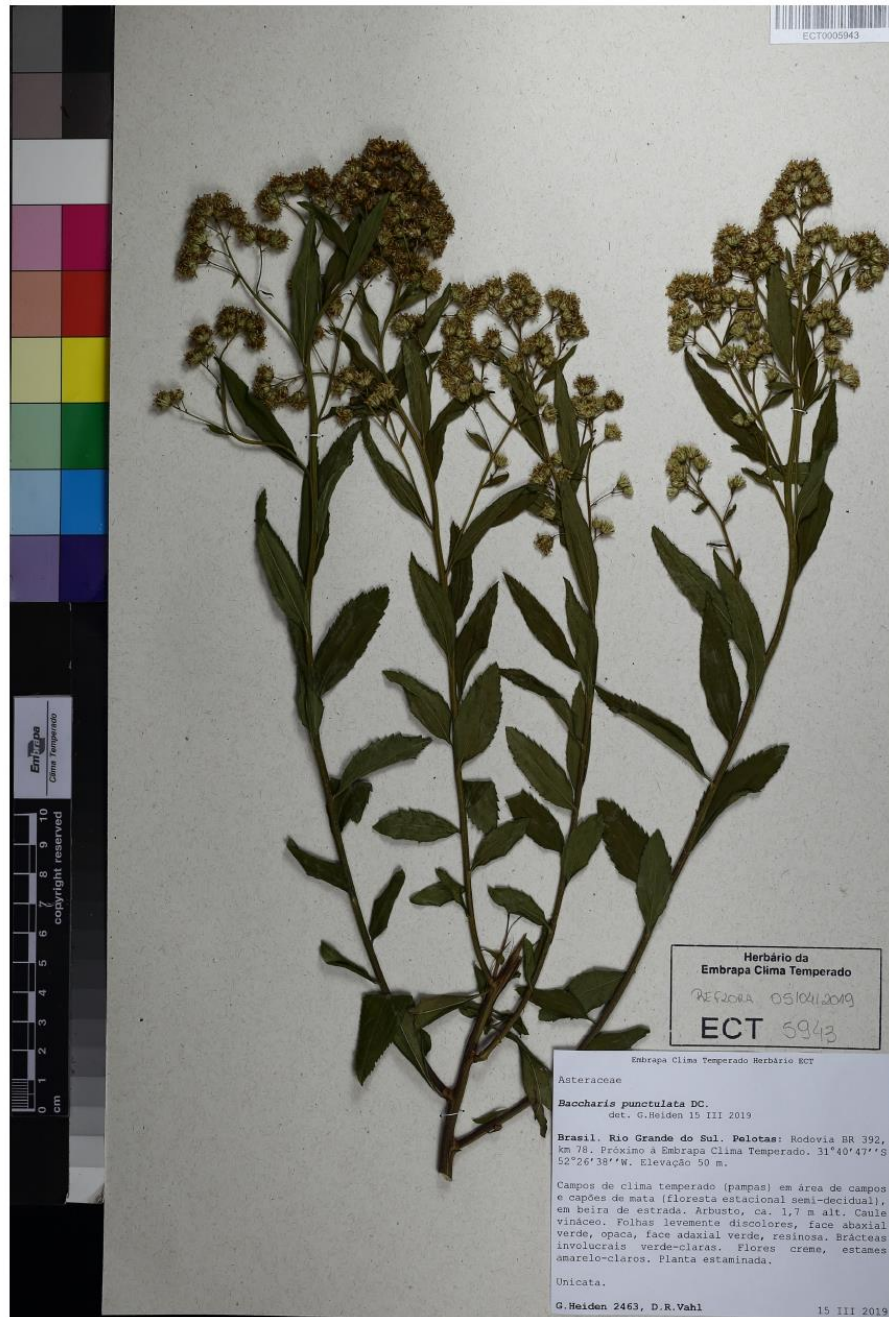
Compostos fenólicos também são encontrados em *B. punctulata*, como os ácidos dicafeoilquínicos e a quercetina-3-*O*-arabinopiranosídeo (González; Luis, 2018).

Estudos revelam atividades biológicas para o óleo essencial de *B. punctulata*, como propriedades anti-inflamatórias, em que a administração tópica inibiu a formação de edema e promoveu intensa infiltração celular em camundongos (Ascari *et al.* 2019); ação antioxidante em testes com DPPH (Ascari *et al.* 2019); e ação tripanossomicida contra *T. brucei* (Budel *et al.* 2018a). Extrato metanólico de *B. punctulata* apresenta atividade imunomodulatória em células mononucleares humanas (Alvarenga *et al.*, 2018). Na Figura 26 está representada a exsicata de *B. punctulata*.

Figura 26 – Exsicata de *B. punctulata*

ASTERACEAE *Baccharis punctulata* DC.

Código de Barra: ECT0005943



Herbário Virtual REFLORA

Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em: <https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5428674>. Acesso em: 7 fevereiro 2024j.

3.3.11 *Baccharis reticularioides* Deble & A.S.Oliveira

Baccharis reticularioides (subgênero *Baccharis*, seção *Agglomeratae*) é uma espécie endêmica do Brasil, com ocorrência confirmada no Paraná e em São Paulo (Heiden, 2021). Possui hábito subarborescente, com folhas pecioladas, nervação pinada, forma oblanceoladas-obovadas e margens inteiras ou dentadas (Heiden, 2022k).

Budel *et al.* (2018b) descrevem características anatômicas para a identificação da espécie, como folhas anfiestomáticas com estômatos actinocíticos, ciclocíticos, estaurocíticos e tetracíticos; tricomas glandulares bisseriados e glandulares flageliformes; mesofilo isobilateral; nervura central com formato biconvexo.

O óleo essencial obtido de folhas e caules apresenta coloração amarelo-clara, com rendimento de 0,53% (v/p), apresentando maiores concentrações de monoterpenoides (60,78%) e como componente majoritário o α -pineno (24,50%). Outras substâncias com menores concentrações são relatadas no óleo essencial, a exemplo de α -terpineol, α -felandren-8-ol, β -pineno, espatulenol e *trans*-pinocarveol (Budel *et al.* 2018a). Atividades biológicas são relacionadas com o óleo essencial de *B. reticularioides*, como efeito tripanossomicida em formas tripomastigotas de *T. brucei*, com 0,96 $\mu\text{g/mL}$ (CI₅₀) e 2,49 $\mu\text{g/mL}$ (CI₉₀); e ação antimalárica (*Plasmodium falciparum*) discreta, com valores de 20,32 $\mu\text{g/mL}$ e 34,35 $\mu\text{g/mL}$ (Budel *et al.* 2018a). Na Figura 27 está representada a exsiccata de *B. reticularioides*.

Figura 27 – Exsicata de *B. reticularioides*

ASTERACEAE *Baccharis reticularioides* Deble & A.S.Oliveira

Código de Barra: ECT0000642



Herbário Virtual REFLORA

Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=3462419>. Acesso em: 7 fevereiro 2024k.

3.3.12 *Baccharis sphenophylla* Dusén ex Malme

Espécie endêmica do Brasil, *B. sphenophylla* (subgênero *Baccharis*, seção *Axillares*) apresenta hábito arbustivo e subarbustivo, com ocorrências confirmadas nos estados do Paraná, São Paulo e Minas Gerais, nos biomas do Cerrado e da Mata Atlântica (Heiden, 2021, 2022). Suas folhas são sésseis, trinérveas, obovadas, com margens denteadas na metade superior e ápice truncado (Heiden, 2022).

Características anatômicas são evidenciadas para a identificação da espécie, como folhas hipostomáticas com estômatos anomocíticos; tricomas glandulares bisseriados com par de drusas nas células apicais e glandulares flageliformes; mesofilo isobilateral; nervura central com formato levemente côncavo-convexo (Budel *et al.*, 2018b).

O óleo essencial obtido de folhas e caules de *B. sphenophylla* apresenta coloração amarelo-clara, com rendimento de 0,53% (v/p), tendo como componentes majoritários α -pineno (10,74%), β -pineno (15,24%), espatulenol (13,15%) e limoneno (14,33%) (Budel *et al.* 2018a). Atividades biológicas são relacionadas a esse grupamento químico, como a forte propriedade inseticida contra *Cimex lectularius* L. (percevejo-de-cama), em que o bioensaio de fumigação causou 66,67% de mortalidade na cepa “Bayonne” e 83,33% na cepa “Ft.Dix” (Budel *et al.* 2018a). Além disso, o óleo essencial apresenta considerável ação tripanossomicida (*T. brucei*) com 1,14 $\mu\text{g/mL}$ (CI₅₀) e 2,38 $\mu\text{g/mL}$ (CI₉₀) e antimalárica moderada (*P. falciparum*) com valores de 27,58 $\mu\text{g/mL}$ e 32,53 $\mu\text{g/mL}$ (Budel *et al.* 2018a; Manfron *et al.*, 2021b).

Diterpenoides cauranos como os ácidos *ent*-caurenoico, grandiflórico e 15 β -tiglinoiloxi-*ent*-caurenoico foram relatados para *B. sphenophylla*. Em adição, extratos hexânico e metanólico contendo essas substâncias mostraram potente ação contra formas tripomastigotas de *T. cruzi*, causando a morte dos parasitas em 100% e 50%, respectivamente (Costa-Silva *et al.*, 2021). Na Figura 28 está representada a exsicata de *B. sphenophylla*.

Figura 28 – Exsicata de *B. sphenophylla*

ASTERACEAE *Baccharis sphenophylla* Dusén ex Malme

Código de Barra: ECT0000643



Herbário Virtual REFLORA

Fonte: Reflora - Herbário Virtual. Disponível em: <https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=3461957>. Acesso em: 7 fevereiro 2024l.

3.4 *Aedes aegypti* L.

Aedes aegypti L. é um mosquito pertencente a família Culicidae originário de florestas tropicais da África (Lima; Silva; Souza, 2021). Atualmente, este mosquito está difundido em regiões tropicais e subtropicais do mundo, com adaptação ao meio urbano (Gonçalves *et al.* 2023). *Ae. aegypti* é um dos principais vetores de arbovírus como dengue (sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), febre amarela, *chikungunya* (CHIV) e zika (ZIKV) (Gonçalves *et al.* 2023; Zara *et al.*, 2016). Anualmente, em mais de 125 países, estima-se que 390 milhões de infecções aconteçam somente pelo vírus da dengue, representando um risco para 2,5 bilhões de pessoas (Gonçalves *et al.* 2023).

Em períodos mais quentes do ano, a incidência do mosquito aumenta devido ao aumento da temperatura e à quantidade de chuvas, o que facilita a eclosão dos ovos (Lima; Silva; Souza, 2021). O ciclo de vida do mosquito *Ae. aegypti* é composto de quatro estágios: ovo, larva, pupa e adultos. A evolução das larvas tem quatro estágios, cada um dos quais depende da disponibilidade de alimentos, da temperatura e da densidade de indivíduos no criadouro (Gonçalves *et al.* 2023).

Ae. aegypti é um mosquito antropofílico, hematófago, domesticado e ao contrário de outros mosquitos, ele não é barulhento e geralmente não deixa a pele irritada ou com marcas após a mordida. Ainda nesse contexto, *Ae. aegypti* tem preferência em se alimentar durante o período da manhã e em picar regiões inferiores do corpo (pés e pernas) (Lima; Silva; Souza, 2021).

A principal estratégia de controle vetorial de *Ae. aegypti* está no uso de inseticidas sintéticos como os piretróides (bifentrina e deltametrina), reguladores de crescimento (diflubenzuron e metopreno) e organofosforados (malation e temefós). Entretanto, a partir de 1950, cepas resistentes do mosquito começaram a ser identificadas. Como os inseticidas químicos ainda são uma ferramenta vital nos programas integrados de controle de doenças transmitidas por vetores, esse evento teve um impacto direto na reemergência dessas doenças (Gonçalves *et al.* 2023). Com o intuito de superar essas dificuldades, estudos com alternativas de controle químico naturais vem despertando bastante interesse, pois essas substâncias apresentam maior seletividade, segurança, biodegradabilidade e baixo custo (Gonçalves *et al.* 2023). Algumas substâncias naturais como os óleos essenciais e extratos vegetais, tem sido amplamente investigados contra o mosquito *Ae. aegypti* (Gonçalves *et al.* 2023; Zara *et al.*, 2016).

3.5 FORMIGAS-DE-FOGO

Pertencentes a família Formicidae e ao gênero *Solenopsis* Westwood, as formigas-de-fogo também são conhecidas popularmente como formigas-de-fogo-vermelha e lava-pés (). Espécies nativas da América do Sul, *S. invicta* Buren, *S. richteri* Forel e *S. saevissima* (Smith) se destacam no Brasil pois possuem ampla distribuição, causando impactos econômicos, danos aos bens materiais e à saúde pública (Fernandes; Santos-Prezoto; Prezoto, 2016).

As formigas-de-fogo são consideradas como importantes insetos-praga tanto no ambiente urbano quanto no rural e embora sejam endêmicas da América do Sul, são invasoras em várias regiões do mundo, principalmente na América do Norte (Fernandes *et al.*, 2020; Fernandes; Santos-Prezoto; Prezoto, 2016). Nos Estados Unidos, estima-se que 2,5 bilhões de dólares são gastos anualmente com o controle dessas formigas, sendo que aproximadamente 50% (maioria idosos e crianças) dos habitantes das áreas infestadas são ferroados pelo menos uma vez por ano, o que as torna dependentes de cuidados médicos (Fernandes; Santos-Prezoto; Prezoto, 2016;). Ainda nesse contexto, cerca de 35% dos casos hospitalares por razão de picadas de insetos são provocados por formigas-de-fogo (Zeringóta *et al.*, 2014). No Brasil, o impacto econômico das formigas-de-fogo não é bem conhecido, porém, três municípios do estado do Amazonas foram gravemente afetados com infestações destas formigas (Fernandes; Santos-Prezoto; Prezoto, 2016). Além de causar danos à saúde, as formigas-de-fogo podem ocasionar prejuízos econômicos significativos, danificando caules e folhas de árvores, novas brotações e brotos terminais, bem como na germinação de sementes (Smith; Frederiksen, 2000).

Outra característica importante nas formigas-de-fogo é o veneno, no qual utilizam tanto para ataque na captura de presas quanto para defesa contra intrusos. Devido à importância das picadas destas formigas para a saúde pública, a química do veneno tem sido amplamente estudada (Chen; Dub, 2022). Aproximadamente 95% do veneno consiste em alcaloides piperidínicos oleosos conhecidos como solenopsinas, sendo a outra parte restante compostos por proteínas que para alguns indivíduos podem ser alergênicas (Chen; Dub, 2022; Fernandes; Santos-Prezoto; Prezoto, 2016). A maioria das vítimas picadas pelas formigas apresenta inchaço e queimação intensos, acompanhado de formação de pústulas, que podem persistir por vários dias. Contudo, cerca de 6,0% das vítimas sofrem de anafilaxia, que pode ser fatal se não for tratada adequadamente. Os sintomas mais comuns são tontura, falta de ar, náusea, dor no peito, pressão arterial baixa, sudorese intensa e fala arrastada (USDA, 2024).

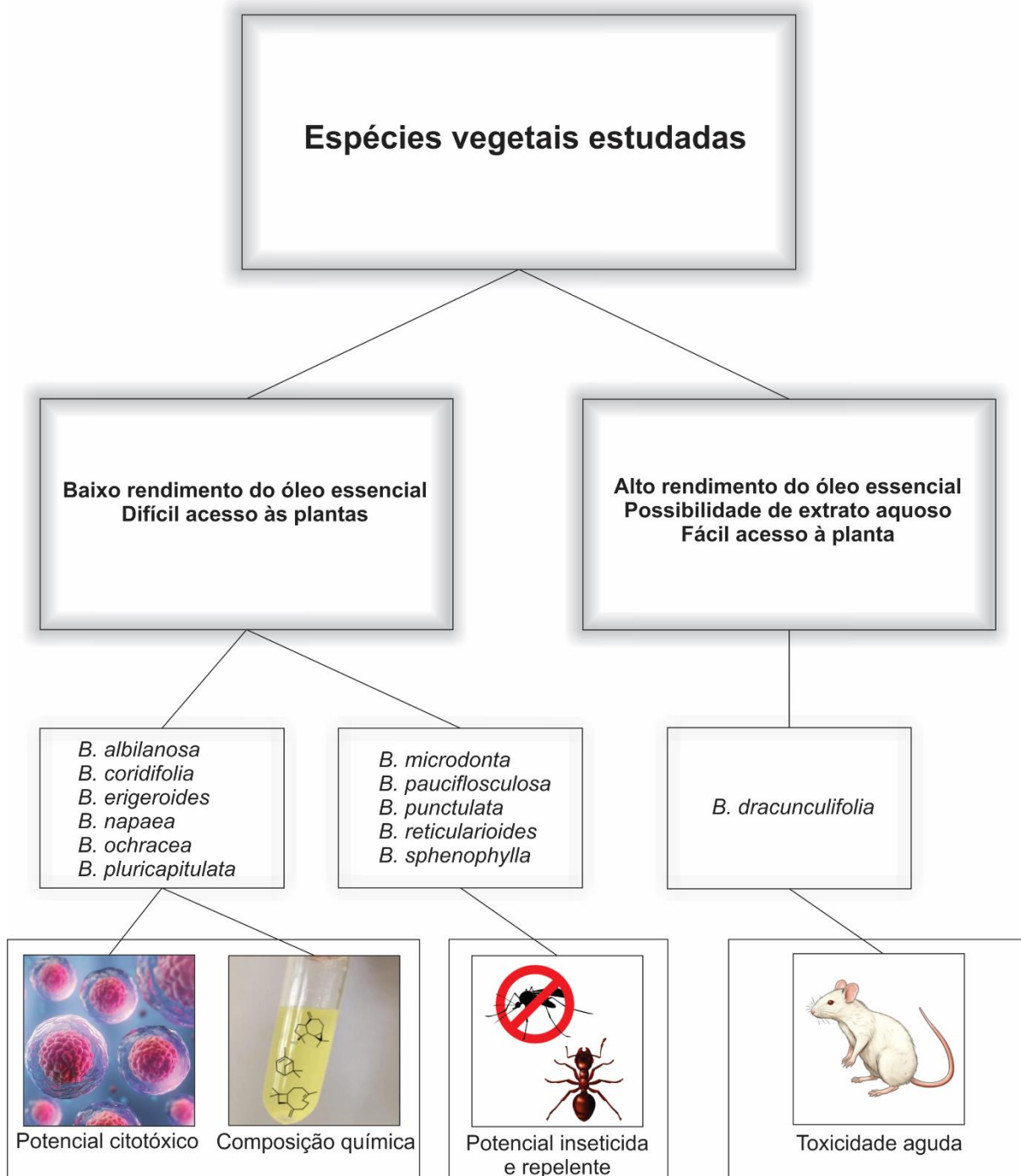
Ainda não estão bem definidos os métodos de controle de formigas-de-fogo, contudo as técnicas que utilizam produtos químicos sintéticos são as mais utilizadas. Consequentemente,

o uso destes produtos podem acarretar sérios problemas ambientais como mortes de animais que não sejam alvo e contaminação dos lençóis freáticos (Fernandes; Santos-Prezoto; Prezoto, 2016).

4 MATERIAL E MÉTODOS

A Figura 29 demonstra um fluxograma de como os estudos foram desempenhados de acordo com a disponibilidade dos materiais vegetais.

Figura 29 – fluxograma dos estudos



Fonte: O autor.

4.1 MATERIAL VEGETAL

Foram coletadas partes aéreas floridas das espécies de *Baccharis albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. dracunculifolia*, *B. erigeroides*, *B. microdonta*, *B. napaea*, *B. ochracea*, *B. pauciflosculosa*, *B. pluricapitulata*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*. As amostras foram submetidas à confecção de exsicatas, identificadas, registradas e depositadas em herbário (Quadro 1). O acesso ao material botânico foi aprovado e certificado pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN/SISGEN) sob os códigos AB29E78 e A429DA6.

Quadro 1 – Informações de coleta e registro em herbário das espécies de *Baccharis*

Espécie	Local e Coordenadas	Registro Herbário	Data
<i>B. albilanosa</i>	Brasil, Rio Grande do Sul, Manoel Viana. 29°59'33''S, 55°37'63''W, 127 m.	ECT777979	04/04/2018
<i>B. coridifolia</i>	Brasil, Rio Grande do Sul, São José dos Ausentes. 28°52'33''S, 49°75'97''W, 1196 m.	ECT0005992	07/04/2019
<i>B. dracunculifolia</i>	Brasil, Paraná, Ponta Grossa, UEPG Campus. 25°05'41''S, 50°06'05''W, 887 m.	HUEPG 22.664	15/04/2021
<i>B. erigeroides</i>	Brasil, Rio Grande do Sul, São José dos Ausentes. 28°52'33''S, 49°75'97''W, 1196 m.	ECT0005997	07/04/2019
<i>B. microdonta</i>	Brasil, Paraná, Ponta Grossa, UEPG Campus. 25°05'11''S, 50°06'23''W. 904 m.	ECT0000644	03/03/2016
<i>B. napaea</i>	Brasil, Rio Grande do Sul, São José dos Ausentes. 28°52'33''S, 49°75'97''W, 1196 m.	ECT0005991	07/04/2019
<i>B. ochracea</i>	Brasil, Rio Grande do Sul, Pedras Altas. 31°81'49''S, 53°55'49''W, 313 m.	ECT780495	07/04/2018
<i>B. pluricapitulata</i>	Brasil, Rio Grande do Sul, Pedras Altas. 31°81'49''S, 53°55'49''W, 313 m.	ECT783953	08/04/2018
<i>B. pauciflosculosa</i>	Brasil, Paraná, Ponta Grossa, UEPG Campus. 25°05'11''S, 50°06'23''W. 904 m.	ECT0000641	03/03/2016
<i>B. punctulata</i>	Brasil, Paraná, Ponta Grossa, UEPG Campus. 25°05'11''S, 50°06'23''W. 904 m.	ECT0000645	03/03/2016
<i>B. reticularioides</i>	Brasil, Paraná, Ponta Grossa, UEPG Campus. 25°05'11''S, 50°06'23''W. 904 m.	ECT0000642	03/03/2016
<i>B. sphenophylla</i>	Brasil, Paraná, Ponta Grossa, UEPG Campus. 25°05'11''S, 50°06'23''W. 904 m.	ECT0000647	03/03/2016

Fonte: O autor.

4.2 ANÁLISE HISTOQUÍMICA

4.2.1 Material vegetal

Partes aéreas vegetativas frescas das espécies *B. albilanosa*, *B. dracunculifolia* e *B. microdonta* foram fixadas em solução de FAA 70 (formalina, ácido acético, etanol 70%, 5:5:90 v/v/v) por cinco dias e posteriormente lavadas em água destilada para remoção do excesso de FAA 70. Então, o material vegetal foi armazenado em etanol 70% (Almeida *et al.*, 2021). Foram

realizados cortes do material botânico (estocado em etanol 70%) no sentido transversal, à mão livre, usando lâminas de aço. As principais classes de metabólitos secundários foram investigadas seguindo a metodologia de Ventrella *et al.* (2013) com pequenas modificações, sendo os seguintes reativos utilizados: NADI (α -naftol e cloridrato de dimetilparafenileno diamina) para detectar óleos essenciais (coloração azul) e oleorresinas (coloração vermelha); sudan III para identificar substâncias lipofílicas (coloração alaranjada a vermelha); e solução de cloreto férrico a 5% (coloração marrom a preta) para investigar substâncias fenólicas. Secções não tratadas foram utilizadas como controle.

As lâminas foram analisadas em microscópio de luz (modelo Olympus CX31) no qual foram realizadas fotomicrografias usando uma câmera digital fotográfica (modelo Olympus C-7070) acoplada ao microscópio.

4.3 PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS

Após coleta, as amostras vegetais de partes aéreas floridas (*B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. dracunculifolia*, *B. erigeroides*, *B. microdonta*, *B. napaea*, *B. ochracea*, *B. pluricapitulata*, *B. pauciflosculosa*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*) passaram por estabilização e secagem em estufa à 30°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) (Figura 30). Posteriormente, as amostras vegetais foram submetidas ao preparo do extrato aquoso e/ou a extração de óleo essencial.

Figura 30 – secagem em estufa



Fonte: O autor.

4.3.1 Extrato aquoso

Para obtenção do extrato aquoso, foi realizado o processo de infusão, baseado no uso popular da espécie *B. dracunculifolia*, com pequenas modificações. A planta seca e rasurada em pedaços com tamanho de ~1 cm (100 g) foi submetida ao processo de infusão com 1L de água fervente (Figura 31). A extração foi realizada até que o meio de extração atingisse temperatura ambiente (~ 2 h). O resíduo foi separado por filtração e o extrato obtido foi concentrado em evaporador rotatório até o volume de 200 mL (Figura 32).

Figura 31 – extração por infusão



Fonte: O autor.

Figura 32 – filtração do extrato



Fonte: O autor.

O produto final obtido foi tratado com 600 mL de etanol (proporção 1:3) para precipitação de proteínas e polissacarídeos, obtendo-se um precipitado e um sobrenadante etanólico do infuso (SEI) (Figura 33). O SEI então foi colocado em evaporador rotatório para remoção do etanol (Figura 34), a temperatura de 49 °C (± 1 °C) e rotação de 85 rpm (± 5 rpm). Posteriormente, o extrato foi liofilizado no Complexo de Laboratórios Multiusuários (C-LABMU) da UEPG, aparelho LD1500A, Terroni, Brasil, após isso, o extrato liofilizado foi armazenado em freezer (-20 °C) no laboratório de Farmacognosia até utilização (Figura 35). O rendimento do extrato liofilizado foi de 8,79%.

Figura 33 – precipitado e o sobrenadante etanólico do infuso



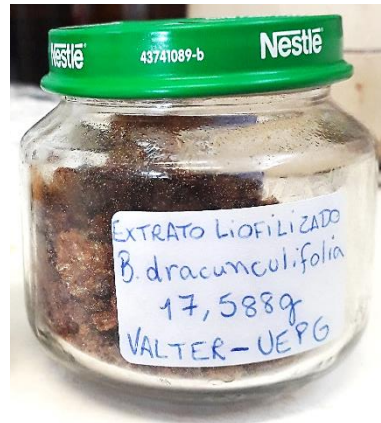
Fonte: O autor.

Figura 34 – evaporador rotatório com o infuso



Fonte: O autor.

Figura 35 – extrato de *B. dracunculifolia* liofilizado



Fonte: O autor.

4.3.2 Extração de óleo essencial

Após secagem em estufa, o material vegetal seco foi cortado em pedaços pequenos (~ 1 cm) e submetido a extração por hidrodestilação por 4-6 h, em triplicata, por aparelho de Clevenger (Figura 36). Os óleos essenciais obtidos foram tratados com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e após isso, foram armazenados em frascos de vidro âmbar, em refrigerador à 4 °C até utilização.

Figura 36 – extração de óleo essencial em aparelho de Clevenger



Fonte: O autor.

4.4 ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA GASOSA-ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM)

Foi realizada a análise por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM) para identificação e quantificação dos constituintes do óleo essencial das espécies: *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata*. A identificação dos compostos individualmente foi baseada na comparação de seus índices de retenção lineal de CG (IRL) na denominada coluna apolar e na correspondência dos espectros de massa dos componentes com bibliotecas padrão (Adams, 2017; Koning; Hochmuth; Joulain, 2001; Mc Lafferty, 2008; Mondello, 2008; NIST, 2023), bem como com dados de publicações anteriores do nosso grupo de pesquisa (Budel *et al.*, 2018a, 2012; Minteguiaga *et al.*, 2018a, 2018b, 2021c). As abundâncias de cada componente foram obtidas como a porcentagem bruta da área do pico de cada composto a partir dos cromatogramas de CG/EM de varredura completa. Padronização adicional não foi realizada, uma vez que nosso objetivo estava focado em identificar os compostos do óleo essencial para diferenciação das espécies.

Os óleos essenciais (OEs) das espécies citadas acima foram analisados usando um sistema de CG Agilent 7890A acoplado com um espectrômetro de massa quadrupolo 5975C e um amostrador automático 7693 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA). Dez microlitros de OEs foram dissolvidos em 1 mL de *n*-hexano para cada amostra de óleo e 1 µL da solução de amostra foi injetado. O hélio foi usado como gás de arraste a uma taxa de fluxo de 1 mL/min. A temperatura do injetor foi ajustada para 250 °C com um modo de injeção dividida para uma razão de 50:1. A separação foi realizada em coluna apolar DB-5MS (Agilent J&W Scientific, Folsom, CA, EUA) com dimensões de 30 m x 0,25 mm d.i. (diâmetro interno) x 0,25 µm de espessura de filme. O programa de temperatura do forno foi o seguinte: a temperatura inicial foi de 45 °C (mantida por 2 min); em seguida, aumentou para 130 °C a uma taxa de 2 °C/min (mantida por 10 min), para 150 °C a uma taxa de 2 °C/min e, finalmente, para 250 °C a uma taxa de 2 °C/min e isotérmica por 10 min a 280 °C com tempo total de experimento de 70 min. Injeções em triplicata foram feitas para cada amostra.

Os espectros de massa foram registrados a 70 eV em um modo de varredura de m/z 35 a 500. A temperatura da linha de transferência foi de 260 °C. As temperaturas da fonte de íons e do quadrupolo foram 230 °C e 130 °C, respectivamente. A aquisição de dados foi realizada com Agilent MSD Chemstation (F.01.03.2357).

4.5 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE

A fim de avaliar o potencial citotóxico *in vitro* dos óleos essenciais de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata* foram usados quatro linhagens celulares derivadas de câncer humano, a saber, células de melanoma SK-MEL, células tumorais formadoras de queratina KB, células de câncer de ovário SK-OV-3 e células de câncer de mama humano BT-549; e duas linhagens celulares normais de rim, células epiteliais de rim de porco LLC-PK1 e células epiteliais de rim de macaco verde africano Vero.

Todas as linhagens celulares foram cultivadas em meio de RPMI[®] 1640, suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de amicacina. Para este ensaio, as células foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de 10.000 células/poço seguido de incubação em estufa a 37°C com atmosfera umidificada a 5% de CO₂ por 24 h, para permitir a estabilização, produção de matriz extracelular e adesão das células à placa. Enquanto isso, uma solução estoque foi preparada dissolvendo amostras de óleo essencial em dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich[®]) na concentração de 20 mg/mL.

Cada solução estoque foi então diluída no meio e seis concentrações finais foram alcançadas (100, 50, 25, 12,5, 6,25 e 3,13 µg/mL). O mesmo procedimento foi realizado para DMSO (controle negativo) e doxorrubicina (controle positivo). Após esse procedimento, as placas foram cuidadosamente colocadas na incubadora por 48 h. Posteriormente, as placas foram removidas da incubadora e 10 µL de solução corante CCK-8 de contagem de células foi adicionado a cada poço. As placas foram novamente colocadas na incubadora por mais 45-60 min de incubação. A absorbância foi registrada em 450 nm com auxílio de um leitor de microplacas Synergy-HT (BioTek), sendo a quantidade de formazan produzida diretamente proporcional ao número de células viáveis. O percentual de viabilidade das células tratadas com diferentes concentrações de cada amostra foi calculado em comparação com células de controle negativo de DMSO. A concentração responsável pela formação de cristais de formazan (desidrogenases mitocondriais de células viáveis clivam o anel tetrazólio, produzindo cristais de formazan) foi calculada a partir das curvas de resposta à concentração (CI₅₀).

Os resultados foram estatisticamente avaliados por análise de variância de uma via (*one way ANOVA*) seguida pelo teste de Dunnett *post hoc*. Significância foi considerada quando $p < 0,05$.

Em adição, os valores de CI₅₀ foram aplicados para realizar a determinação do Índice de Seletividade (IS), no qual o IS foi calculado a partir da razão entre os valores CI₅₀ calculados para células normais pelo CI₅₀ calculados para células tumorais.

4.6 BIOENSAIOS INSETICIDA E REPELENTE

As espécies utilizadas para esta análise foram: *B. microdonta*, *B. pauciflosculosa*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*, além dos compostos isolados de *B. microdonta*, espatulenol e kongol. Este estudo é a continuação de um projeto iniciado no programa contínuo de triagem de produtos naturais no Centro Nacional de Pesquisa de Produtos Naturais da Universidade do Mississippi. As composições químicas analisadas por CG/EM dos óleos essenciais obtidos de folhas e caules das espécies de *Baccharis* mencionadas acima, bem como os métodos empregados para isolamento dessas substâncias (espatulenol e kongol) estão minuciosamente descritos por Budel *et al.* (2018a).

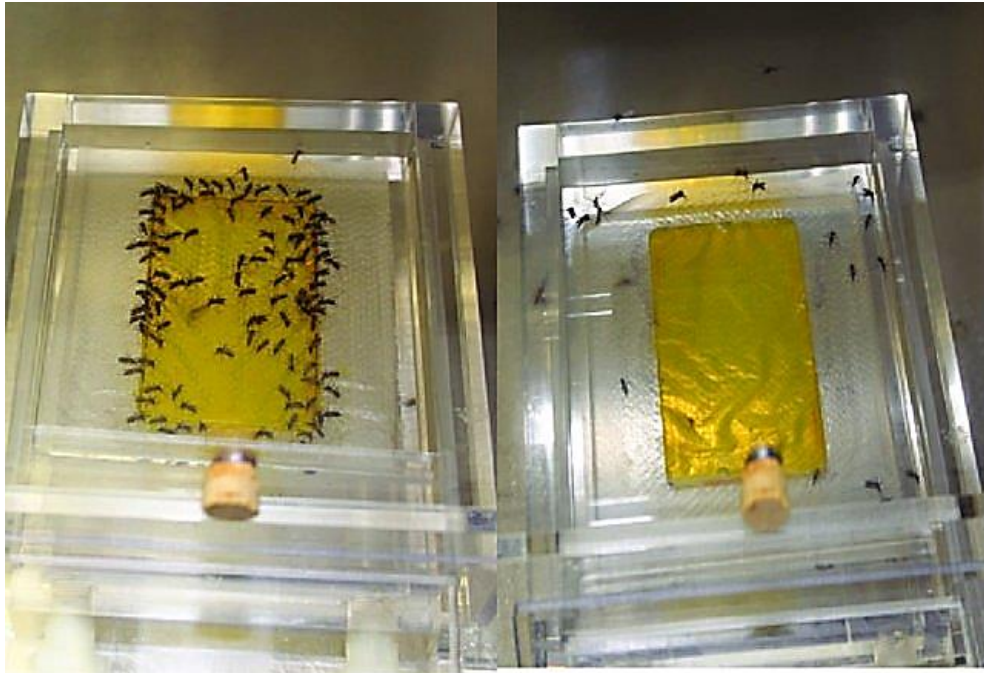
4.6.1 Mosquitos

Os mosquitos *Aedes aegypti* utilizados neste estudo foram oriundos da Unidade de Pesquisa de Mosquitos e Moscas do Centro de Entomologia Médica, Agrícola e Veterinária, USDA-ARS, Gainesville, FL, EUA. Os ovos eclodiram e as larvas foram criadas até ficarem adultas em laboratório e mantidas a 27 (± 2) °C e 60 (± 10) % de umidade relativa, com um regime de fotoperíodo de 12:12 h (luz:escuro). Foram usadas fêmeas adultas de 8 a 18 dias.

4.6.1.1 Bioensaio de repelência

Os experimentos foram conduzidos usando um sistema de bioensaio *in vitro* desenvolvido por Klun; Kramer e Debboun (2005) para avaliação quantitativa de dissuasão da picada de mosquitos dos óleos essenciais de espécies de *Baccharis* e dos compostos candidatos, espatulenol e kongol. O sistema consistiu em um reservatório de seis poços de 3x4 cm com capacidade de conter 6 mL da solução de alimentação (Figura 37). Conforme descrito por Ali *et al.* (2012), uma solução nutritiva composta por CPDA-1 (citrato fosfato dextrose adenina) e ATP (adenosina trifosfato) foi usada em vez de sangue. O marcador corante verde fluorescente (www.blacklightworld.com) foi usado para confirmar a alimentação das fêmeas do mosquito.

Figura 37 – Dispositivo de alimentação usado no ensaio *in vitro* A & K



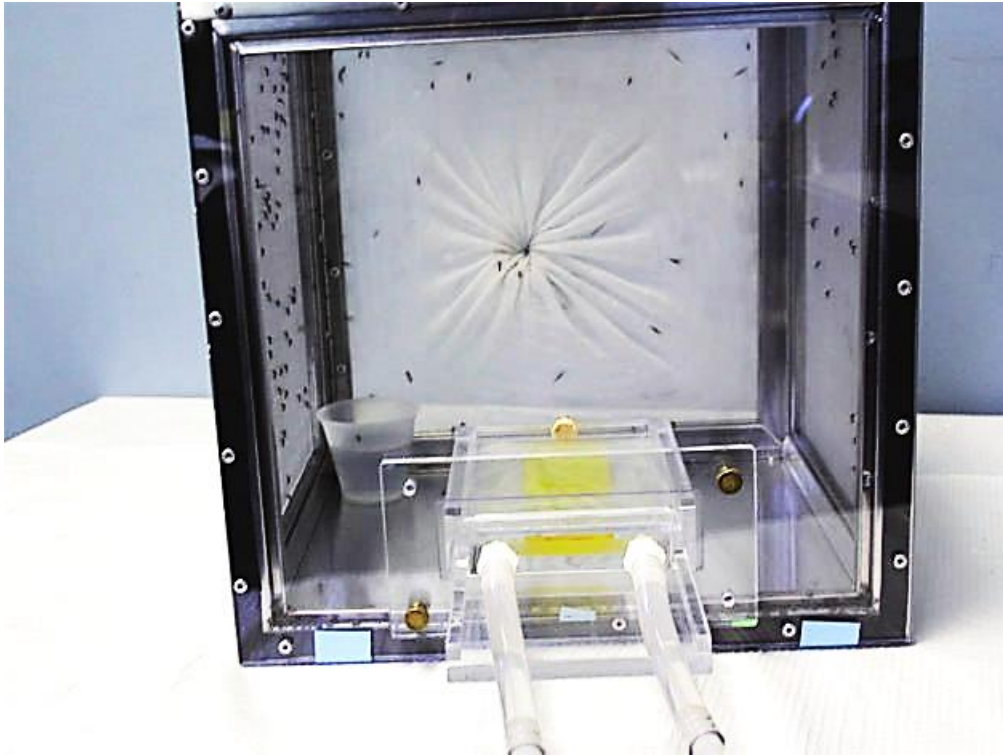
Fonte: ALI, A.; CANTRELL, C. L.; KHAN, I. A new *in vitro* bioassay system for the discovery and quantitative evaluation of mosquito repellents. **Journal of Medical Entomology**, v. 54, p. 1328–1336, 2017.

Notas: dispositivo de alimentação usado no ensaio *in vitro* A & K mostrando o pouso e alimentação de *Ae. aegypti* em uma área de tratamento de 3 x 4 cm dentro da caixa de solução nutritiva. Controle versus tratamento com repelente.

Amostras de óleos essenciais das cinco espécies de *Baccharis* e as substâncias puras, espatulenol e kongol, foram testadas quanto a sua dissuasão de picadas (atividade de repelência). Os óleos essenciais foram testados na dose de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, enquanto as substâncias puras e o controle positivo DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida) (Sigma-Aldrich®) foram testados na dose de $25 \text{nmol}/\text{cm}^2$. O solvente utilizado foi etanol absoluto de grau para biologia molecular (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, EUA).

Água quente foi constantemente circulada através do reservatório para manter uma temperatura constante da solução de alimentação a $37 \text{ }^\circ\text{C}$, utilizando um banho circulatório (Figura 38). As amostras foram aplicadas aleatoriamente em seis áreas de $4 \times 5 \text{ cm}$ de tecido Organdi e posicionados sobre a solução de alimentação coberta por uma membrana de colágeno. Um separador de Teflon foi colocado entre o tecido tratado e o módulo de seis células para evitar a contaminação do módulo.

Figura 38 – Gaiola de alumínio usado no bioensaio *in vitro* A & K



Fonte: ALI, A.; CANTRELL, C. L.; KHAN, I. A new *in vitro* bioassay system for the discovery and quantitative evaluation of mosquito repellents. **Journal of Medical Entomology**, v. 54, p. 1328–1336, 2017.

Notas: Uma gaiola de alumínio de 30 x 30 x 30 cm com caixa de solução nutritiva anexada ao painel de acrílico transparente da gaiola usada no bioensaio A & K. As mangueiras que ligam ao circuladores de água são vistos na frente.

Um módulo K&D de seis células contendo cinco mosquitos fêmeas por célula foi posicionado sobre os tecidos Organdi tratados, sendo assim então as fêmeas expostas abrindo os alçapões. Após 3 min de exposição, o número de mosquitos fêmeas alimentadas que picam o tecido Organdi tratado em cada célula foi registrado. Para confirmar a alimentação, os mosquitos foram empurrados de volta as células e esmagados em papel de seda. A presença do marcador verde fluorescente (ou não) no intestino foi utilizado como indicador de alimentação.

Cada bioensaio consistiu em 4 tratamentos, DEET como positivo e etanol como controle negativo. Dois conjuntos de 5 repetições com 5 fêmeas por célula foram executados em 2 dias diferentes usando um novo lote de fêmeas em cada replicação. Os tratamentos foram replicados 10 vezes.

4.6.1.2 Bioensaio larvicida

Bioensaio utilizando o sistema descrito por Pridgeon *et al.* (2007) conduzido para testar a atividade larvicida contra larvas de *Ae. aegypti* dos óleos essenciais de espécies de *Baccharis* (*B. microdonta*, *B. pauciflosculosa*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B.*

sphenophylla) e as substâncias isoladas, espatulenol e kongol. Os ovos foram chocados e os neonatos foram mantidos a noite em laboratório. Para conduzir o bioensaio, cinco larvas de 1 dia de idade foram transferidas em cada poço de placas de 24 poços (BD Labware, Franklin Lakes, NJ, EUA) usando pipeta de Pasteur. Posteriormente, 50 µL de dieta de larva (2% de pasta fluida de fígado bovino e levedura de cerveja 3:2) foram adicionados a cada poço usando pipeta repetidora Finnpiptette stepper. Todas as amostras testadas foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich®), sendo este, utilizado como controle negativo. Depois disso, 11 µL de amostras teste foram adicionados aos tratamentos controle, enquanto o DMSO foi aplicado como controle negativo. Após a aplicação do tratamento, as placas foram giradas no sentido horário e anti-horário, frente e atrás, e lado a lado cinco vezes para garantir uma mistura uniforme das amostras.

A mortalidade das larvas foi registrada 24 h após o tratamento. As larvas que não apresentaram qualquer movimento no poço após a perturbação manual da água foram registradas como mortas. Concentrações na faixa de 125 a 7,8 ppm para óleos essenciais e 100 a 12,5 ppm para as substâncias puras foram usadas em cada tratamento para obter uma faixa de mortalidade. A bifentrina foi o controle positivo e os tratamentos foram replicados 10 vezes.

4.6.1.3 Análise estatística

Como o sistema de bioensaio do módulo K&D pode lidar com apenas 4 tratamentos junto com controles negativos e positivos, a fim de fazer comparações diretas entre as amostras de teste e compensar a variação na resposta geral entre as réplicas, a atividade de dissuasão de picada foi quantificada como *Índice de Dissuasão de Picada (BDI)* (ALI *et al.*, 2012). Os *BDI*'s foram calculados usando a seguinte fórmula:

$$[BDI_{i,j,k}] = \left[\frac{PNB_{i,j,k} - PNB_{c,j,k}}{PNB_{d,j,k} - PNB_{c,j,k}} \right]$$

Onde $PNB_{i,j,k}$ indica a proporção de fêmeas que não picam quando expostas ao composto teste “i”, para replicação j , e dia k ($i = 1-4$; $j = 1-5$; $k = 1-2$). O $PNB_{c,j,k}$ indica a proporção de fêmeas que não picam em presença do controle negativo “c”, para replicação j , e dia k ($j = 1-5$; $k = 1-2$). Por último, o $PNB_{d,j,k}$ indica a proporção de fêmeas que não picam em resposta ao DEET “d” (controle positivo) para replicação j e dia k ($j = 1-5$; $k = 1-2$). Esta fórmula faz um ajuste para a variação entre dias na resposta e incorpora informações do controle negativo, bem como do controle positivo.

Valor de $BDI = 0$, indica um efeito semelhante ao DMSO, enquanto que valores de BDI não significativamente diferentes de 1 são semelhantes ao DEET. Os valores de BDI foram analisados utilizando Proc ANOVA em SAS (fator único: composto de teste [fixo]) (Instituto SAS, 2012). Para determinar se os intervalos de confiança incluem os valores de 0 ou 1 para tratamentos, o procedimento de comparação múltipla de Scheffe com a opção de CLM foi usado no SAS. Os valores de DL_{50} (dose letal mediana) para dados larvicidas foram calculados usando Proc Probit (SAS 2012 Cary, NC, EUA). A toxicidade foi comparada entre os tratamentos com base no IC (intervalo de confiança) de 95% não sobreposto (Savin; Robertson; Russel, 1977).

4.6.2 Formiga-de-fogo

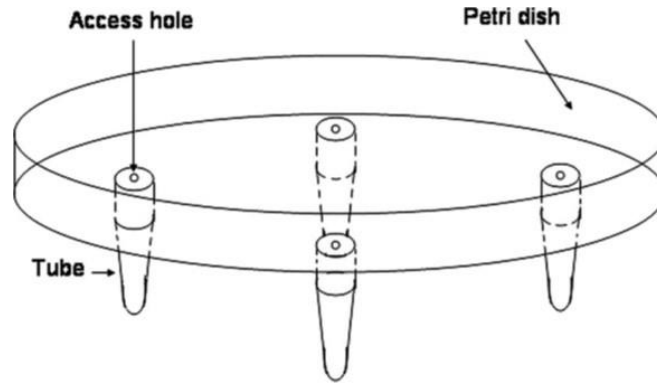
Solenopsis invicta Buren (RIFA) e *Solenopsis richteri* Forel (BIFA) são duas importantes espécies de formigas-de-fogo, “fireants” nos Estados Unidos. A hibridização ocorre extensivamente ao longo dos limites populacionais entre *S. invicta* e *S. richteri* (HIFA) nos estados do Sul dos EUA (Oliver, 2009; Ross; Robertson, 1990). As formigas-de-fogo operárias híbridas (HIFA) usadas nestes estudos foram provenientes do University Field Station, University of Mississippi, sob condições naturais. Enquanto as colônias RIFA e BIFA foram trazidas do condado de Washington, MS, EUA (33°09'31,2 " N 90°54'56,4" W) e do condado de Tunica, MS, EUA (34°49'56,5" N 90°12'55,6" W), respectivamente.

As formigas foram mantidas no laboratório sob temperatura de 28 ± 2 °C e umidade relativa de $50 \pm 10\%$. As formigas foram mantidas em bandejas plásticas e alimentadas com grilos e solução aquosa com açúcar a 25%. Areia úmida foi o substrato de escavação e um tubo de ensaio parcialmente cheio de água e tampado com algodão foi usado como fonte de água. As laterais das bandejas contendo formigas-de-fogo foram revestidas com Insect-a-Slip (BioQuip Products 2321 Gladwick Street Rancho Dominguez, CA 90220, EUA) para evitar que as formigas escapassem. As formigas-de-fogo foram mantidas em laboratório por um mês antes do início dos bioensaios. Perfis de alcaloides do veneno e hidrocarbonetos cuticulares foram utilizados para identificar as espécies de formigas-de-fogo e as híbridas, seguindo Ross *et al.* (1987), resultados estes que não formam parte da tese.

4.6.2.1 Bioensaio de escavação

A repelência do óleo essencial de *B. microdonta* neste estudo contra formigas-de-fogo RIFA, BIFA e HIFA foi determinada usando o bioensaio de escavação descrito por Ali, Chen e Khan (2022), com pequenas modificações (Figura 39).

Figura 39 – Aparato de bioensaio de escavação para avaliação repelente de formigas



Fonte: CHEN, J. *et al.* Repellency of Callicarpenal and Intermedeol Against Workers of Imported Fire Ants (Hymenoptera: Formicidae). **Journal of Economic Entomology**, v. 101, p. 265–271, 2008.

Na construção e manutenção de montículos, a atividade de escavação de formigas-de-fogo é muito importante. As formigas-de-fogo, de acordo com seu comportamento normal, escavam na areia, enquanto os repelentes evitam a escavação nos materiais tratados. Este bioensaio utiliza o comportamento de escavação das formigas como base para determinar a repelência. O lado interno da arena da placa de Petri foi revestido com Insect-a-Slip (BioQuip Products, 2321, Gladwick Street Rancho Dominguez, CA, 90220, EUA), para evitar a fuga das formigas. Como substrato de escavação, foi utilizado areia seca deionizada (Premium Play Sand, Plassein International, Longview, TX), lavada com água, de tamanho uniforme de 500 microns. Foram, então, pesados 4 g de areia desinfetada em um prato de pesagem de alumínio de tamanho de 45 mL (Fisher Scientific, 300 Industry Drive Pittsburgh, PA 15275, EUA). Posteriormente, foi aplicado 400 μ L de cada tratamento em 4 g de areia e bem misturados no prato de alumínio com uma espátula pequena. Após a evaporação do solvente (etanol) à temperatura ambiente, então adicionou-se 0,65 μ L/g de água deionizada à areia em cada tratamento para umedecê-la. Os frascos foram preenchidos com areia tratada e parafusados nas tampas dos frascos no fundo da arena da placa de Petri. Cada frasco continha uma média de 3,6 g de areia seca.

Usando uma escova de pelo de camelo e uma pinça de penas, cerca de cinquenta formigas-de-fogo foram suavemente liberadas na parte central da arena da placa de Petri. As condições do laboratório foram fixadas em temperatura de 25 °C (\pm 2) e umidade relativa de 50% (\pm 10). Após 24 h, as formigas-de-fogo instaladas em cada frasco foram contadas e a areia

foi recolhida em placas de alumínio, seca a 150 °C por 1 h e pesadas. A dose de triagem mais alta testada foi de 125 ppm, que foi diluída em série até os dados mostrarem repelência semelhante ao controle negativo. Cada experimento foi replicado 3 vezes, em dias diferentes, usando lotes separados de formigas. DEET foi utilizado como controle positivo (156, 78, 39 µg/g). Os dados foram analisados usando a análise de variância (ANOVA) e as médias foram separadas usando o teste de intervalo múltiplo Ryan-Einot-Gabriel-Welsch em um nível de $p \leq 0,05$ (SAS 9.4 2012).

4.6.2.2 Bioensaio de toxicidade

Para determinar a toxicidade dos óleos essenciais de *Baccharis* contra formigas-de-fogo RIFA, BIFA e HIFA, utilizou-se o bioensaio de toxicidade descrito por Ali; Chen e Khan (2022). Foram pesados 3 g de areia em um volume de 300 µL de etanol em placas de alumínio de 42 mL. Após evaporação do etanol, a areia foi umedecida pela adição de 0,65 µL/g de água deionizada. A areia do tratamento controle foi tratada apenas com solvente. A areia tratada foi transferida para uma placa de Petri de 60 x 15 mm. Para evitar a fuga das formigas-de-fogo desses pratos, o lado interno desses pratos foi revestido com Insect-a-Slip. Posteriormente, usando uma escova de pelo de camelo e uma pinça, foram transferidas 10 formigas operárias em cada placa de Petri e as placas de Petri foram cobertas com tampas para evitar o ressecamento da areia. Uma ponta de cotonete embebida em água foi colocada em cada placa de Petri 1 h após a liberação das formigas para fornecer um suprimento contínuo de umidade a elas. O número de formigas mortas foi registrado 24 h após o tratamento. Dosagens variando entre 625 a 39 µg/g foram utilizadas neste estudo. Os valores de dose letal média (DL₅₀) foram calculados submetendo os dados de mortalidade à análise Probit (SAS 2012).

4.7 ENSAIO DE TOXICIDADE AGUDA

Para o ensaio de toxicidade aguda foi utilizada *B. dracunculifolia*, espécie utilizada na medicina tradicional. Foram utilizadas ratas da linhagem Wistar com 3 meses de idade, obtidas do Biotério Central da Universidade Federal da Grande Dourados. Os animais foram mantidos no biotério de pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da UFGD em gaiolas de polipropileno (49 x 34 x 16 cm), com cama de maravalha esterilizada, livre acesso a comida e água e em condições padrão de temperatura (22 ± 2 °C), sob ciclo claro-escuro de 12 h.

O ensaio de toxicidade aguda foi realizado de acordo com o guia 425 (OECD, 2022), no qual foram administrados por via oral (gavagem) 2.000 mg/kg de cada amostra teste ou veículo. Quinze ratas foram aleatoriamente divididas em três grupos experimentais ($n = 5$), sendo o grupo controle negativo, o qual recebeu o veículo da formulação (água filtrada, 1 mL/100g); e os grupos tratados, os quais receberam a dose de 2.000 mg/kg ($n = 5$) do extrato aquoso de *B. dracunculifolia* (EABD) e do óleo essencial de *B. dracunculifolia* (OEBD). Os animais ficaram em jejum durante 2 h antes da administração das amostras teste, com livre acesso apenas para a água. A ingestão de ração foi permitida 3 h após a administração dos extratos.

Cada animal foi avaliado por 14 dias consecutivos, contando a partir do dia que recebeu a dose única do extrato, do óleo essencial ou veículo. A Letalidade, peso corporal e o consumo de ração foram mensurados diariamente. O comportamento dos animais foi diariamente registrado segundo o *screening* hipocrático, o qual observa a agitação, irritabilidade, depressão, resposta ao toque, sensibilidade a dor, contorção abdominal, relaxamento muscular, tremores, respiração, convulsão, diarreia, constipação, e a presença de alteração dos pelos, pele e mucosa (OECD, 2022). No 15º dia após a administração dos tratamentos, os animais foram submetidos a eutanásia por overdose de isoflurano em câmara com saturação (50-60%), seguido por decapitação, obedecendo as Diretrizes da Prática de Eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e a Resolução nº 1000/2012 do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV). Imediatamente após a eutanásia, os órgãos vitais (coração, pulmão, fígado, baço e rim) e reprodutivos (ovário e útero) foram removidos, pesados, avaliados macroscopicamente e seus pesos relativos calculados. Em adição, os órgãos serão submetidos a análise histopatológica por patologistas veterinários da UFGD.

Ademais, todos os procedimentos executados apresentaram grau de invasividade 1 e foram realizados após aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFGD (Protocolo nº 07/2020), conforme Anexo A. Caso o extrato aquoso e o óleo essencial de *B. dracunculifolia* não apresentassem toxicidade aguda significativa, seriam, então, selecionados para avaliação da atividade diurética, hipotensora e vasodilatadora. A análise estatística foi realizada usando o software GraphPad Prism versão 7.00. A diferença entre os grupos foi avaliada pelo teste *t* de Student, sendo o valor de *p* inferior a 0,05 considerado estatisticamente significativo. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão da média.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 COMPARTIMENTALIZAÇÃO DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS POR MEIO DE ANÁLISES HISTOQUÍMICAS

Os óleos essenciais são produzidos por várias espécies de plantas, sendo que a capacidade de armazenar esses compostos não é universal, mas amplamente presente no reino vegetal, especialmente em algumas famílias, incluindo Alliaceae, Apiaceae, Asteraceae, Lamiaceae, Myrtaceae, Piperaceae, Poaceae, Rutaceae e Zingiberaceae. Em Asteraceae, os óleos essenciais são biossintetizados e acumulados em diferentes estruturas secretoras, como cavidades oleíferas, idioblastos oleíferos, dutos secretores e tricomas glandulares (Manfron *et al.*, 2021b).

Em *Baccharis*, os óleos essenciais podem ser encontrados nas folhas, caules, flores e raízes e são armazenados em tricomas glandulares e dutos secretores (Manfron *et al.*, 2021b). Segundo Manfron *et al.* (2021b), os tricomas mais comuns em *Baccharis* são os glandulares bisseriados e os glandulares flageliformes, assim descritos: 1) o tricoma glandular bisseriado compreende dois pares de células basais e uma cabeça com até quatro pares de células secretoras contendo citoplasma denso, núcleo evidente e recoberto por uma camada de cutícula. Este tricoma ocorre solitário, em grupos com tricomas semelhantes ou em grupos com outros tricomas glandulares flageliformes; e 2) o tricoma glandular flageliforme consiste em um corpo volumoso de cerca de 10 células secretoras e uma célula apical. A célula apical é alongada, em forma de chicote, tubular e translúcida e contém substâncias oleosas densas. O corpo secretor pode ser reto ou em forma de C.

No presente estudo, substâncias lipofílicas reagiram positivamente com Sudan III e foram observadas nos tricomas glandulares flageliformes (Figura 40b, d, f) e bisseriados (Figura 40d, f) nas folhas de *B. albilanosa*, *B. dracunculifolia* e *B. microdonta*. Essas substâncias lipofílicas foram confirmadas como oleorresinas, pois adquiriram coloração avermelhada quando expostos ao reativo de NADI (Figura 40b, d).

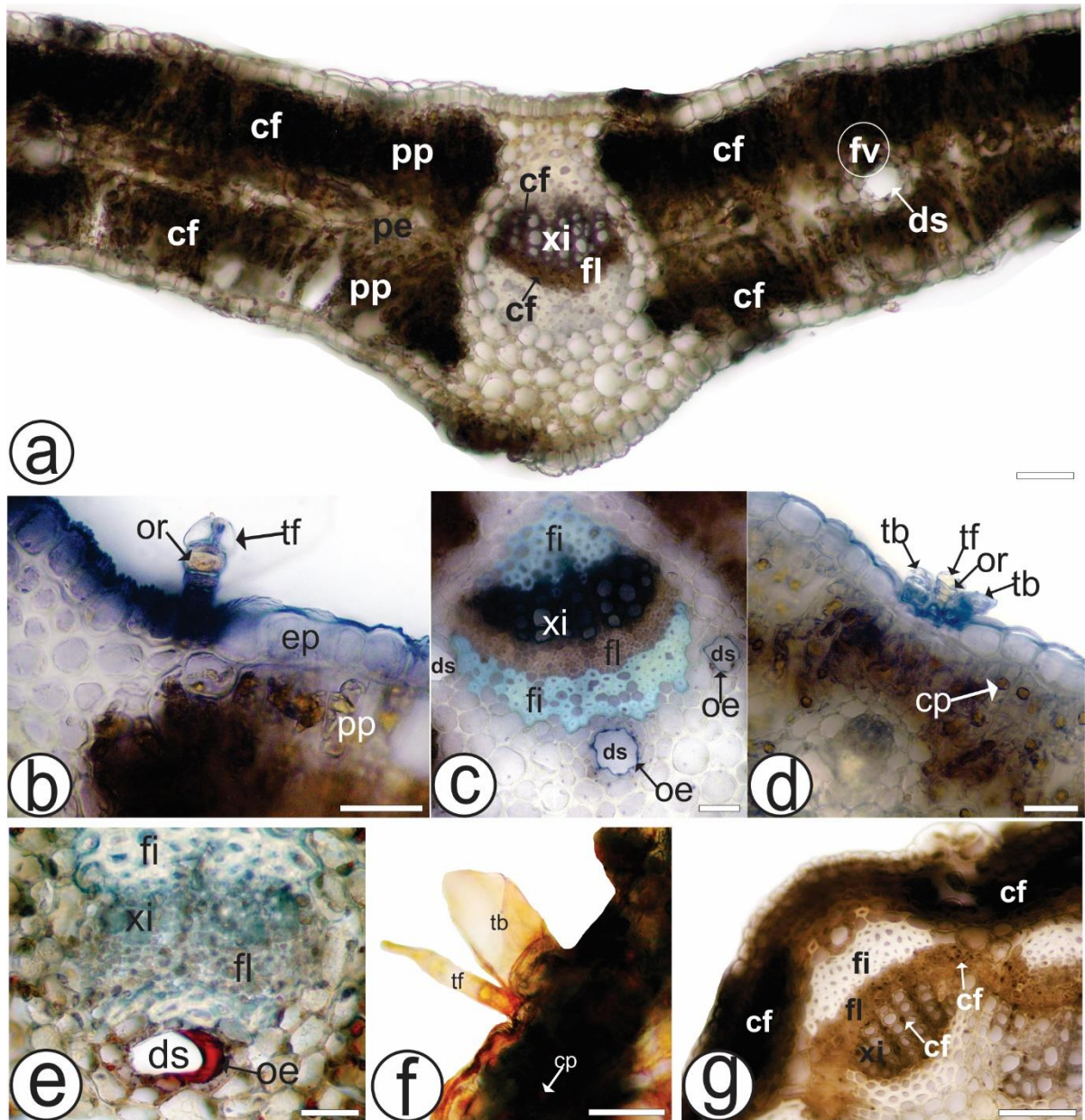
Os dutos secretores são alongados e possuem grandes espaços de armazenamento extracelular contendo secreção. Em geral, todas as espécies de *Baccharis* estudadas possuem dutos secretores, sendo geralmente associados à endoderme, ocorrendo próximos ao floema. Esses dutos apresentam epitélio unisseriado de 6 a 12 células contendo citoplasma denso e substâncias lipofílicas (Manfron *et al.*, 2021b). No presente estudo, substâncias lipofílicas foram encontradas nos dutos (Figura 40c,e) das folhas de *B. albilanosa*, *B. dracunculifolia* e *B. microdonta*, sendo que essas substâncias lipofílicas reagiram com NADI adquirindo coloração

azul (Figura 40c), indicando ser óleo essencial. Com essa análise, observa-se que oleorresinas são produzidas nos tricomas glandulares e os óleos essenciais nos dutos secretores em *B. dracunculifolia*.

A presença de corpos oleosos tem sido frequentemente relatada no mesofilo de espécies de *Baccharis* (Almeida *et al.*, 2021; Manfron *et al.*, 2021a; Ornellas *et al.*, 2019), no qual estão localizados especificamente em células do parênquima paliçádico e algumas células do parênquima esponjoso. No presente estudo, a reação com Sudan III e NADI evidenciou corpos oleosos no mesofilo de *B. albilanosa*, *B. dracunculifolia*, *B. microdonta* (Figura 40b,d,f).

A presença de compostos fenólicos no mesofilo da folha (principalmente parênquima paliçádico), no córtex do caule, no floema e nas células parenquimáticas do xilema de ambos os órgãos vegetais foram confirmados pela coloração marrom-escura após reação com solução de cloreto férrico em folhas de *B. albilanosa*, *B. dracunculifolia* e *B. microdonta* (Figura 40a,g). Esse resultado está em concordância com a literatura abordada para o gênero, na qual um dos principais metabólitos secundários encontrados em *Baccharis* são os compostos fenólicos (Fernandes; Oki; Barbosa, 2021).

Figura 40 – compartimentalização dos metabólitos secundários em *Baccharis*



Fonte: O autor.

Notas: folha (a-f) e caule (g) em microscópio de luz, coloração com NADI (b, c, d, g); coloração com Sudan III (e, f); coloração com cloreto férrico (a, g). *B. albilanosa* (e, f); *B. dracunculifolia* (a, b, c, d); *B. microdonta* (g) cf: compostos fenólicos; cp: corpo oleoso; ds: duto secretor; ep: epiderme; fi: fibra; fl: floema; fv: feixe vascular; oe: óleo essencial; or: oleoresina; pe: parênquima esponjoso; pp: parênquima paliçádico; tb: tricoma glandular bisseriado; tf: tricoma glandular flageliforme; xi: xilema. Barra de escala: a, g = 50 µm; b, c, d, e, f = 25 µm.

5.2 PERFIL QUÍMICO DE ÓLEOS ESSENCIAS DE ESPÉCIES DE *Baccharis* POR CROMATOGRÁFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM)

Os óleos essenciais (OEs) são misturas complexas de componentes principalmente de baixo peso molecular biossintetizados e armazenados em estruturas secretoras especializadas de plantas, sendo extraídos das mesmas por diferentes métodos. Podem atuar como

sinalizadores químicos no reino vegetal e como defesa química contra o reino animal, apresentando uma função biológica vital para a sobrevivência e adaptação das plantas ao meio ambiente (Manfron *et al.*, 2021b).

OEs de várias espécies de plantas são frequentemente usados em indústrias farmacêuticas, na aromaterapia, em cosméticos, perfumarias, produtos de limpeza, como agentes aromatizantes e antimicrobianos na indústria alimentícia, como agentes aromatizantes em cigarros e bebidas, em purificadores de ar e desodorizantes (Adams, 2017; Manfron *et al.*, 2021b). Estima-se que mais de 3.000 OEs sejam conhecidos, sendo que 300 deles possuem alto valor comercial e aplicações como previamente citado (Manfron *et al.*, 2021b).

Os óleos essenciais vegetais são compostos principalmente de terpenoides: monoterpenoides, sesquiterpenoides e diterpenoides, além dos fenilpropanoides, todos com variadas funcionalidades químicas como hidrocarbonetos, álcoois, cetonas e aldeídos (Adams, 2017).

Esse grupo de metabólitos secundários pode ser extraído por diferentes processos, sendo os métodos mais utilizados a destilação à vapor, hidrodestilação, processamento mecânico a frio, extração por solvente, hidrodestilação assistida por micro-ondas, solvente supercrítico e técnicas de *headspace* (Elshafie; Camele, 2017). Geralmente são analisados por CG-EM e/ou CG-DIC (Detector de Ionização de Chama), e os compostos são identificados pela comparação de seus índices de retenção lineal (LRIs) e espectros de massa com dados da literatura (Adams, 2017).

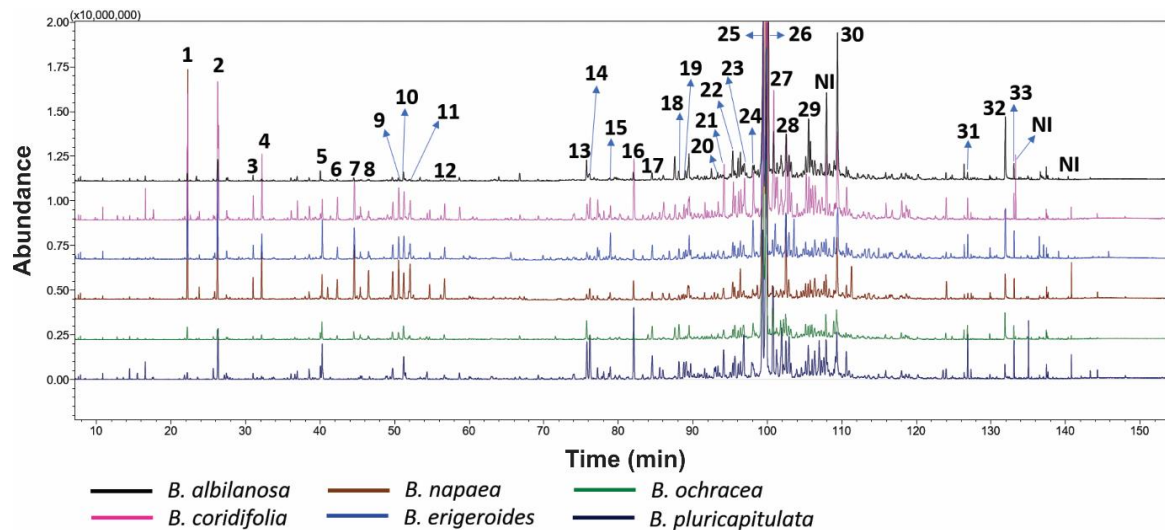
Espécies de *Baccharis* produzem OEs contendo principalmente monoterpenoides e sesquiterpenoides, sendo esta última classe a mais abundante nas espécies do gênero (Budel *et al.*, 2018a). Em geral, os OEs de espécies de *Baccharis* são substâncias líquidas, claras ou coloridas, voláteis (com aroma forte e característico) e geralmente de menor densidade que a da água (Manfron *et al.*, 2021b).

Os OEs foram extraídos de partes aéreas vegetativas por hidrodestilação de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea* e *B. pluricapitulata* e apresentaram aroma forte e característico, coloração levemente amarelada e densidade menor que a da água. O rendimento de OE foi de 0,03% (v/p) em *B. albilanosa*, 0,06% (v/p) em *B. coridifolia*, 0,04% (v/p) em *B. erigeroides*, 0,04% (v/p) em *B. napaea*, 0,04% (v/p) em *B. ochracea* e 0,03% (v/p) em *B. pluricapitulata*. De acordo com a literatura, o rendimento de OEs nas espécies de *Baccharis* varia entre 0,08-2,82% (Manfron *et al.*, 2021b). No entanto, *B. anomala* DC. e *B. dentata* (Vell.) G.M.Barroso (entre outros) exibiram baixos níveis de rendimento (em torno de 0,03-0,05%), conforme relatado anteriormente por Xavier *et al.* (2013, 2017).

A produção de OEs pelas plantas pode ser influenciada pelas variações fisiológicas e genéticas específicas da espécie vegetal, fatores fenológicos, sazonalidade e condições ambientais (Gobbo-Neto; Lopes, 2007). Na verdade, entre outros estudos, Xavier *et al.* (2017) demonstraram que o rendimento e a composição de OE de *B. dentata* e *B. uncinella* variou entre as coleções de verão e outono. Em adição, Tomazzoli *et al.* (2021) relataram variações no rendimento e composição dos OEs de dez populações diferentes de *B. dracunculifolia* no Paraná. Além disso, as condições de secagem aplicadas ao material vegetal, o processo empregado para moagem, as condições de armazenamento e os métodos de extração utilizados para obtenção dos OEs podem influenciar no rendimento obtido (Tischer *et al.*, 2017).

O perfil químico dos OEs das seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* foram investigados e são comparados na Tabela 3. Além disso, a identificação dos picos para estas seis espécies com abundância de $\geq 0,5\%$ para pelo menos uma espécie é mostrada na Figura 40. Os Índices de retenção lineal (IRLs exp) usando coluna apolar (DB-5MS), os Índices de Retenção Lineal relatados na literatura (IRLs lit), a identidade química e a porcentagem relativa à área de pico dos constituintes químicos das seis espécies estão sumarizadas na Tabela 3.

Figura 40 – Identificação de pico para seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* (Asteraceae) após análises de CG/EM



Fonte: O autor.

Notas: Abundância $\geq 0,5\%$ para pelo menos uma espécie. 1. α -pineno, 2. β -pineno, 3. *p*-cimeno, 4. limoneno, 5. linalol, 6. α -camfolenal, 7. *trans*-pinocarveol, 8. pinocarvona, 9. mirtenal, 10. α -terpineol, 11. mirtenol, 12. carvona, 13. *trans*- β -damascenona, 14. ciclosativeno, 15. β -elemeno, 16. *trans*- β -cariofileno, 17. neril acetona, 18. *trans*- β -ionona, 19. germacreno D, 20. *trans*-calameneno, 21. δ -cadineno, 22. α -calacoreno, 23. salvadienol, 24. óxido de menta, 25. espatulenol, 26. óxido de cariofileno, 27. salvial-4(14)-en-1-one, 28. epóxido de humuleno II, 29. cariofila-4(12),8(13)-dien-5 α -ol, 30. cadaleno, 31. hexahidrofarnesil acetona, 32. ácido palmítico, 33. palmitato de etila. NI: não identificado. Não marcado: γ -muuroleno, globulol, viridiflorol, cubeban-11-ol, guaiol, torilenol, junenol, 1,10-di-*epi*-cubenol, alismol, α -muurolol, β -eudesmol, α -cadinol, 7-*epi*- α -eudesmol e bulnesol.

Tabela 3 – Perfil químico dos óleos essenciais de seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* (Asteraceae)

(continua)

No.	IRL_exp	IRL_lit	Substância	%					
				Balb	Bcor	Beri	Bnap	Boch	Bplu
1	795	801	Hexanal	0,03	0,08	0,09	0,04	0,04	0,08
2	837	846	<i>trans</i> -2-hexenal	0,01	0,03	0,02	0,01	0,03	0,04
3	840	844	<i>trans</i> -3-hexenol	0,03	0,04	0,03	0,03	0,07	0,18
4	851	858	1-hexen-6-ol	nd	nd	nd	nd	nd	tr
5	857	863	<i>n</i> -hexanol	0,02	0,03	0,02	0,01	0,04	0,10
6	880	889	2-heptanona	nd	0,01	nd	nd	nd	0,01
7	892	901	Heptanal	0,01	0,03	0,02	nd	0,01	0,03
8	919	921	Triciclono	0,03	nd	nd	0,01	nd	nd
9	923	924	α -thujeno	nd	0,03	0,02	0,04	nd	nd
10	942	952	Benzaldeído	0,01	0,05	0,03	0,01	0,05	0,10
11	930	932	α -pineno	0,10	1,44	2,09	4,37	0,38	0,16
12	946	954	6-metil-2-heptanona	0,01	0,06	0,03	nd	0,02	0,02
13	943	946	Canfeno	0,07	0,02	0,03	0,04	0,04	nd
14	949	953	Thuja-2,4(10)-dieno	0,01	0,10	0,09	0,23	0,05	nd
15	956	959	<i>n</i> -heptanol	nd	nd	nd	nd	nd	0,01
16	974	981	6-metil-5-hepten-2-ona (sulcatona)	0,04	0,06	0,06	0,03	0,12	0,27
17	966	969	Sabineno	nd	0,05	0,18	0,16	nd	nd
18	971	974	β -pineno	nd	1,92	2,09	2,68	0,47	1,25
19	983	988	Desidro-1,8-cineol	nd	0,03	nd	0,02	nd	nd
20	981	984	2-pentil-furano	0,04	0,12	0,22	0,09	0,07	0,14
21	991	998	Octanal	0,06	0,07	nd	0,03	0,08	0,08
22	985	988	Mirceno + Hexanoato de etila (caproato de etila)	tr	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05
23	1025	1036	Fenilacetaldéído	nd	nd	nd	0,01	nd	nd
24	1007	1008	δ -3-Careno	nd	0,02	nd	nd	nd	nd
25	1016	1020	<i>p</i> -cimeno	0,10	0,34	0,33	0,48	0,14	0,16
26	1022	1025	β -felandreno	nd	0,02	nd	0,01	nd	0,03
27	1022	1024	Limoneno	0,03	0,90	0,56	1,16	0,17	0,08
28	1042	1049	<i>trans</i> -2-octenal	0,01	0,02	0,03	0,01	0,02	0,05
29	1061	1077	<i>p</i> -tolualdeído	0,02	0,05	0,07	nd	0,07	0,09

Tabela 3 – Perfil químico dos óleos essenciais de seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* (Asteraceae)

(continuação)

No.	IRL_exp	IRL_lit	Substância	%					
				Balb	Bcor	Beri	Bnap	Boch	Bplu
30	1051	1054	γ -terpineno	nd	0,04	nd	0,02	0,02	0,04
31	1061	1065	<i>n</i> -octanol + <i>cis</i> -óxido de linalol (furanóide)	0,02	0,03	0,10	0,04	0,09	0,15
32	1082	1089	<i>p</i> -cimeneno	0,06	0,22	0,18	0,20	0,10	0,31
33	1082	1086	Terpinoleno	nd	0,10	nd	0,04	0,03	0,07
34	1091	1099	Óxido de α -pineno	nd	nd	0,06	nd	nd	nd
35	1093	1100	Nonanal	0,17	0,10	0,07	0,08	0,26	0,38
36	1090	1095	Linalol	0,02	0,32	1,05	0,60	0,70	1,10
37	1083	1084	Hotrienol	0,01	nd	nd	nd	nd	nd
38	1096	1102	Perileno	nd	0,01	0,02	0,04	nd	nd
39	1090	1091	1-undeceno	nd	nd	nd	0,26	nd	nd
40	1107	1114	<i>endo</i> -fenchol	nd	0,01	nd	0,02	nd	nd
41	1114	1122	α -camfolenal	0,03	0,39	0,33	0,53	0,15	nd
42	1112	1118	<i>cis-p</i> -ment-2-en-1-ol	nd	0,02	nd	0,03	nd	0,02
43	1125	1133	<i>cis-p</i> -menta-2,8-dien-1-ol	nd	0,03	0,02	0,03	nd	nd
44	1128	1135	<i>trans</i> -pinocarveol	0,06	0,63	0,88	1,41	0,34	nd
45	1131	1137	<i>cis</i> -verbenol	nd	0,07	nd	0,13	nd	nd
46	1134	1140	<i>trans</i> -verbenol	0,02	0,22	0,23	0,37	0,23	0,10
47	1148	1158	<i>trans</i> -pinocanfona	nd	0,04	nd	nd	nd	nd
48	1150	1160	Pinocarvona	0,04	0,14	0,25	0,80	0,19	nd
49	1150	1159	2- <i>trans</i> -nonenal	0,03	nd	nd	nd	0,07	0,08
50	1157	1166	<i>p</i> -menta-1,5-dien-8-ol	nd	0,04	nd	nd	0,05	nd
51	1157	1165	Borneol	nd	0,03	0,01	0,04	0,03	nd
52	1168	1179	<i>p</i> -Metilacetofenona (Melilotal)	0,02	0,06	0,07	0,06	nd	0,02
53	1169	1177	<i>p</i> -Cimen-8-ol + Terpinen-4-ol	nd	nd	nd	nd	0,36	0,40
54	1164	1167	Ácido octanóico (Ácido caprílico)	0,02	nd	0,02	nd	nd	0,03
55	1183	1195	Mirtenal	0,06	0,54	0,65	1,05	0,41	0,04
56	1179	1187	<i>trans-p</i> -menta-1(7),8-dien-2-ol	nd	0,06	0,04	0,06	0,04	nd
57	1179	1186	α -terpineol	0,18	0,47	0,62	0,68	0,66	0,68
58	1193	1204	Verbenona	nd	0,10	0,15	0,19	0,09	0,02

Tabela 3 – Perfil químico dos óleos essenciais de seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* (Asteraceae)

(continuação)

No.	IRL_exp	IRL_lit	Substância	%					
				Balb	Bcor	Beri	Bnap	Boch	Bplu
59	1186	1194	Mirtenol	0,04	0,32	0,44	0,93	0,17	nd
60	1190	1196	Octanoato de etila (caprilato de etila)	tr	0,01	nd	nd	0,03	0,03
61	1195	1201	Decanal	0,06	0,03	0,02	nd	0,14	0,08
62	1214	1226	<i>cis</i> -carveol	0,01	0,18	0,21	0,39	0,12	0,02
63	1226	1238	Aldeído cumínico	0,02	0,08	0,09	0,12	0,07	0,05
64	1228	1239	Carvona	0,03	0,27	0,36	0,54	0,23	0,15
65	1226	1235	Neral	nd	nd	0,03	nd	nd	nd
66	1233	1244	Carvotanacetona	nd	0,02	nd	nd	nd	0,03
67	1243	1249	Geraniol	nd	0,02	0,10	0,08	0,05	0,06
68	1258	1269	Perilla aldeído	nd	0,09	nd	0,07	0,05	nd
69	1255	1264	Geranial	nd	nd	0,07	-	0,04	0,03
70	1254	1261	acetato de <i>cis</i> -crisantenila	nd	0,06	nd	nd	nd	nd
71	1271	1283	α -terpinen-7-al	nd	0,01	nd	nd	nd	nd
72	1262	1266	<i>n</i> -decanol	0,03	nd	nd	nd	nd	nd
73	1263	1267	Ácido nonanóico (ácido pelargônico)	0,05	nd	0,04	nd	0,07	0,12
74	1278	1289	<i>p</i> -cimen-7-ol	nd	0,02	0,04	0,09	nd	nd
75	1277	1284	Acetato de bornila	0,09	nd	nd	nd	nd	nd
76	1286	1294	Perilla álcool	nd	0,03	0,04	0,06	0,06	nd
77	1285	1290	Desidroedulan I	nd	0,06	0,22	0,06	nd	nd
78	1290	1298	Carvacrol	nd	nd	nd	nd	0,04	nd
79	1289	1294	Nonanoato de etila (pelargonato de etila)	0,01	0,02	0,03	0,02	0,03	0,05
80	1304	1315	<i>trans,trans</i> -2,4-decadienal	nd	nd	0,06	0,08	nd	0,10
81	1298	1305	Undecanal	0,15	nd	nd	nd	nd	nd
82	1289	1290	1-trideceno	nd	nd	nd	0,09	nd	nd
83	1303	1309	Edufan I	nd	nd	nd	0,04	nd	0,07
84	1323	1326	Silfiperfol-5-eno	nd	nd	0,08	nd	nd	nd
85	1345	1356	Eugenol	nd	nd	nd	nd	0,06	nd
86	1341	1349	Desidro-ar-ioneno (1,1,6-trimetil-1,2-disidronaftaleno = TDN)	nd	nd	0,03	nd	nd	0,07
87	1341	1345	7- <i>epi</i> -silfiperfol-5-eno	nd	nd	0,09	nd	nd	nd

Tabela 3 – Perfil químico dos óleos essenciais de seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* (Asteraceae)

(continuação)

No.	IRL_exp	IRL_lit	Substância	%					
				Balb	Bcor	Beri	Bnap	Boch	Bplu
88	1352	1361	<i>cis</i> - β -damascenona	nd	nd	nd	nd	nd	0,02
89	1344	1345	α -cubebeno	0,05	0,22	0,10	0,08	0,04	0,32
90	1353	1358	Silfiperfol-4,7(14)-dieno	nd	nd	0,08	nd	nd	nd
91	1360	1364	Ácido decanóico (ácido cáprico)	nd	nd	0,05	0,02	nd	0,06
92	1374	1383	<i>trans</i> - β -damascenona	0,46	0,35	0,31	0,17	0,87	1,27
93	1365	1369	Ciclosativeno	0,28	0,41	0,15	0,33	0,23	1,63
94	1369	1373	α -ylangeno	nd	nd	nd	0,12	nd	0,02
95	1371	1374	α -copaeno	0,03	0,37	0,36	0,12	0,12	0,37
96	1377	1382	Modheph-2-eno	nd	0,15	0,28	0,02	0,03	nd
97	1373	1374	Isoledeno	nd	nd	nd	nd	nd	0,09
98	1382	1387	β -bourboneno	nd	0,16	0,08	0,02	0,03	0,23
99	1386	1390	Sativeno	0,03	0,09	0,11	0,08	0,05	0,18
100	1386	1389	β -elemeno	0,06	0,25	0,80	0,19	0,10	0,42
101	1401	1409	2,6-dimetil-naftaleno	0,08	0,07	nd	nd	nd	nd
102	1400	1408	Dodecanal	0,06	0,03	nd	nd	0,06	nd
103	1396	1400	Ylanga-2,4(15)-dieno	0,05	0,20	0,11	0,09	0,15	0,23
104	1405	1409	α -gurjuneno	0,04	0,08	0,09	0,01	0,02	0,09
105	1413	1417	<i>trans</i> -cariofileno	0,19	1,07	0,31	0,52	0,19	2,35
106	1425	1430	β -copaeno	0,03	0,09	0,15	0,05	0,04	0,17
107	1427	1431	β -gurjuneno (calareno)	nd	nd	nd	nd	nd	0,04
108	1431	1434	Neril acetona	0,17	0,15	0,51	0,22	0,63	0,91
109	1449	1457	<i>allo</i> -aromadendreno-4(15),10(14)-dieno	0,08	0,16	nd	nd	0,07	0,45
110	1447	1452	α -humuleno	nd	nd	nd	0,28	nd	0,36
111	1453	1458	<i>allo</i> -aromadendreno	0,03	0,10	0,30	0,18	0,03	0,05
112	1476	1487	<i>trans</i> - β -ionona	0,22	0,12	0,42	0,12	0,67	0,54
113	1469	1475	γ -gurjuneno	nd	0,07	nd	nd	0,11	nd
114	1469	1475	<i>trans</i> -cadina-1(6),4-dieno	0,05	0,04	nd	0,13	nd	0,04
115	1472	1478	γ -muuroleno	0,04	0,26	0,25	0,14	0,10	0,52
116	1477	1484	Germacreno D	0,27	0,33	0,31	0,13	0,19	0,82

Tabela 3 – Perfil químico dos óleos essenciais de seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* (Asteraceae)

(continuação)

No.	IRL_exp	IRL_lit	Substância	%					
				Balb	Bcor	Beri	Bnap	Boch	BpLu
117	1477	1483	α -amorfeno	nd	nd	0,13	nd	nd	nd
118	1482	1489	β -selineno	0,07	0,15	0,30	0,16	0,15	0,11
119	1489	1496	Valenceno	nd	nd	0,32	0,10	nd	0,24
120	1491	1498	α -selineno	nd	nd	0,06	tr	nd	0,14
121	1495	1500	α -muuroleno	0,10	0,30	0,22	0,18	0,15	0,36
122	1502	1509	Tridecanal	0,05	0,18	0,14	0,02	nd	nd
123	1507	1513	γ -cadineno	0,10	0,20	0,21	0,20	0,15	0,38
124	1513	1521	<i>trans</i> -calameno	0,26	0,44	0,38	0,21	0,32	0,49
125	1516	1522	δ -cadineno	0,17	1,14	0,33	0,48	0,83	1,09
126	1525	1534	Ligulóxido	nd	nd	0,12	nd	nd	nd
127	1535	1544	α -calacoreno	0,77	0,75	0,61	0,70	0,55	0,58
128	1540	1545	Salviadienol	0,66	1,15	0,80	0,47	1,25	1,88
129	1554	1564	β -calacoreno	0,23	0,18	0,27	0,14	0,17	0,14
130	1551	1557	Óxido de menta	0,39	1,22	1,60	0,33	0,90	0,46
131	1561	1570	Álcool cariofilênico	0,34	0,31	0,24	0,22	0,38	0,33
132	1555	1561	<i>trans</i> -nerolidol	nd	nd	0,38	nd	nd	nd
133	1560	1567	Palustrol	0,30	0,25	nd	0,41	0,27	nd
134	1569	1577	Espatulenol	38,56	25,05	19,65	28,47	28,56	7,48
135	1574	1582	Óxido de cariofileno	14,03	11,30	11,04	15,18	12,73	17,11
136	1580	1590	Globulol	0,53	0,25	0,32	0,35	0,23	0,18
137	1584	1594	Salvial-4(14)-en-1-ona	1,21	3,08	0,81	0,64	1,67	3,68
138	1584	1592	Viridiflorol	0,27	0,88	1,29	0,11	0,45	1,54
139	1586	1595	Cubeban-11-ol	nd	nd	0,59	nd	nd	nd
140	1591	1600	Guaiol	nd	nd	nd	nd	nd	2,48
141	1598	1608	Epóxido de humuleno II	1,69	2,46	1,87	2,87	1,65	1,51
142	1597	1604	Torilenol	0,80	1,26	1,16	0,72	0,87	1,96
143	1604	1611	Tetradecanal	nd	nd	nd	nd	0,16	nd
144	1609	1618	Junenol	nd	nd	0,56	nd	0,37	0,58
145	1613	1618	1,10-di- <i>epi</i> -cubenol	0,70	1,03	0,67	0,56	0,85	0,71

Tabela 3 – Perfil químico dos óleos essenciais de seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* (Asteraceae)

(continuação)

No.	IRL_exp	IRL_lit	Substância	%					
				Balb	Bcor	Beri	Bnap	Boch	BpLu
146	1628	1639	Cariofila-4(12),8(13)-dien-5 α -ol	1,63	0,86	0,34	0,51	0,68	1,44
147	1615	1619	Alismol	0,97	0,60	0,34	0,64	0,71	0,27
148	1634	1644	α -muurolol	0,87	1,01	1,07	1,06	1,04	1,50
149	1632	1640	<i>epi</i> - α -muurolol	nd	nd	nd	nd	0,26	nd
150	1636	1646	Agarospinol	0,28	nd	nd	nd	nd	nd
151	1639	1649	β -eudesmol	nd	nd	nd	nd	0,64	1,94
152	1643	1652	α -cadinol	0,22	nd	0,63	0,73	0,44	1,09
153	1651	1662	7- <i>epi</i> - α -eudesmol	nd	nd	nd	nd	nd	0,50
154	1659	1670	Bulnesol	nd	nd	nd	nd	nd	0,77
155	1664	1675	Cadaleno	4,52	nd	2,79	nd	nd	nd
156	1669	1674	β -bisabolol	nd	nd	nd	nd	nd	0,27
157	1706	1713	Pentadecanal	nd	nd	0,42	nd	0,08	0,21
158	1756	1761	Ácido tetradecanóico (ácido mirístico)	0,24	nd	0,19	nd	0,22	0,27
159	1792	1803	14-Hidroxi- δ -cadineno	0,11	0,07	0,05	0,04	0,10	0,07
160	1791	1795	Tetradecanoato de etila (miristato de etila)	0,04	nd	nd	0,04	0,07	0,27
161	1805	1810	Hexadecanal	0,10	0,03	0,07	nd	0,09	0,08
162	1837	1840	Hexahidrofarnesil acetona	0,13	0,24	0,51	0,12	0,37	0,86
163	1843	1844	Neofitadieno	0,04	0,07	0,11	0,09	0,03	0,19
164	1859	1865	Ácido pentadecanóico	0,08	nd	0,12	nd	nd	nd
165	1887	1890	Pentadecanoato de etila	nd	tr	0,04	nd	nd	0,02
166	1889	1892	2-heptadecanona	nd	nd	nd	nd	nd	0,03
167	1905	1913	<i>trans</i> , <i>trans</i> -5,9-farnesil acetona	0,05	0,03	0,17	0,09	0,12	0,08
168	1914	1922	Heptadecanal	nd	nd	nd	nd	nd	0,04
169	1916	1920	Hexadecanoato de metila (palmitato de metila)	nd	nd	nd	nd	nd	0,02
170	1955	1960	Ácido hexadecanóico (ácido palmítico)	1,18	0,13	1,22	0,53	0,88	0,36
171	1968	1975	<i>trans</i> -9-hexadecenoato de etila (<i>trans</i> -9-palmitoleato de etila)	nd	nd	nd	nd	nd	0,05
172	1982	1987	Óxido de manool	0,04	0,01	nd	nd	0,03	nd
173	1988	1992	Hexadecanoato de etila (palmitato de etila)	0,17	0,18	0,36	0,23	0,25	0,49
174	2016	2024	Octadecanal	nd	nd	nd	nd	0,03	nd

Tabela 3 – Perfil químico dos óleos essenciais de seis espécies de *Baccharis* subgnênero *Coridifoliae* (Asteraceae)

(conclusão)

No.	IRL_exp	IRL_lit	Substância	%					
				Balb	Bcor	Beri	Bnap	Boch	Bplu
			Total identificado (%)	76,06	70,08	70,09	78,43	69,39	72,74
			Hidrocarbonetos Monoterpenoides (%)	0,41	5,24	5,64	9,52	1,43	2,17
			Monoterpenoides Oxigenados (%)	0,65	4,28	5,77	8,25	4,18	2,86
			Hidrocarbonetos Sesquiterpenoides (%)	7,46	7,22	9,28	4,68	3,83	11,91
			Sesquiterpenoides Oxigenados (%)	63,57	50,77	42,74	53,31	54,07	47,78
			Diterpenoides (%)	0,08	0,08	0,11	0,09	0,06	0,19
			Outros (%)	3,91	2,53	5,89	2,50	5,94	8,03

Fonte: O autor.

Notas: IRL_exp: índice de retenção lineal obtido experimentalmente neste trabalho; IRL_lit: Índice de retenção lineal obtido da literatura (Adams, 2017; NIST, 2023); nd: não detectado; tr: percentual de traço (<0,01%). Balb: *Baccharis albilanosa*; Bcor: *Baccharis coridifolia*; Beri: *Baccharis erigeroides*; Bnap: *Baccharis napaea*; Boch: *Baccharis ochracea*; Bplu: *Baccharis pluricapitulata*.

Conforme discutido acima, os OEs das espécies de *Baccharis* compreendem principalmente monoterpenoides e sesquiterpenoides (hidrocarbonetos e derivados oxigenados), sendo estes últimos mais abundantes (Manfron *et al.*, 2021b). No presente estudo, foram encontrados níveis mais elevados de sesquiterpenoides (52,02–71,04%) em todas as espécies estudadas, sendo 3,83–11,91% de hidrocarbonetos e 42,74–63,57% de derivados oxigenados. Monoterpenoides (1,06–17,76%) também foram encontrados em todas as espécies estudadas e compreendiam 0,41–9,52% de hidrocarbonetos e 0,65–8,25% de derivados oxigenados. Adicionalmente, foi possível identificar dois diterpenoides: o neofitadieno que estava presente em todas as espécies, e o óxido de manool provisoriamente identificado em *B. albilanosa*, *B. coridifolia* e *B. ochracea*. Estudos anteriores relataram neofitadieno no OE de *B. trimera* e *B. uncinella* (Minteguiaga *et al.*, 2021c, 2018a, 2018b). Até onde sabemos, o óxido de manool é identificado provisoriamente (sem confirmação absoluta com um padrão puro) neste estudo pela primeira vez no gênero *Baccharis*. Mas o suposto precursor, *ent*-manool, foi relatado anteriormente como presente nas raízes de *B. oxyodonta* DC. (Bohlmann *et al.*, 1981). No presente estudo, 2,50–8,03% da composição dos OEs foi representada por outros tipos de compostos alifáticos e fenilpropanoides, apresentando funções aldeído, álcool, carboxila, éter e cetona.

Estudos anteriores mostraram que os principais constituintes encontrados nos OEs de *Baccharis* foram os monoterpenoides α -tujeno, β -pineno, cânfora, limoneno, sabineno e o timol, e os sesquiterpenoides β -cariofileno, espatulenol, nerolidol e óxido de cariofileno (Manfron *et al.*, 2021b). No presente estudo, os OEs das seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae* analisados tiveram espatulenol (7,48–38,56%) e óxido de cariofileno (11,04–17,11%) como principais constituintes. Outros constituintes como: hexanal, *trans*-2-hexenal, *trans*-3-hexenol, *n*-hexanol, benzaldeído, α -pineno, 6-metil-5-hepten-2-ona, 2-pentilfurano, mirceno+hexanoato de etila, *p*-cimeno, limoneno, *trans*-2-octenal, *n*-octanol+*cis*-óxido de linalol, *p*-cimeneno, nonanal, linalol, *trans*-verbenol, mirtenal, α -terpineol, *cis*-carveol, aldeído cumínico, carvona, nonanoato de etila, α -cubebeno, *trans*- β -damascenona, ciclosativeno, α -copaeno, sativeno, β -elemeno, ylanga-2,4(15)-dieno, α -gurjuneno, *trans*-cariofileno, β -copaeno, neril acetona, *allo*-aromadendreno, *trans*- β -ionona, γ -muuroleno, germacreno D, β -selineno, α -muuroleno, γ -cadineno, *trans*-calameneno, δ -cadineno, α -calacoreno, salviadienol, β -calacoreno, óxido de menta, álcool cariofilenílico, espatulenol, óxido de cariofileno, globulol, salvial-4(14)-en-1-ona, viridiflorol, epóxido de humulenofenila II, torilenol, 1,10-di-*epi*-cubenol, cariofila-4(12),8(13)-dien-5 α -ol, alismol, α -muurolol, 14-hidroxi- δ -cadineno, hexahidrofarnesil acetona, neofitadieno, *trans,trans*-5,9-farnesil acetona, ácido hexadecanóico

e hexadecanoato de etila; estavam todos presentes nas seis espécies estudadas, com pequenas diferenças nas abundâncias (Tabela 3). Dos componentes nomeados, o sesquiterpeno salviadienol não foi relatado anteriormente em nenhuma espécie de *Baccharis* até onde sabemos. Assim poderia ser sugerido como um possível quimiomarcador para o subgênero *Coridifoliae*. A cetona salvial-4(14)-en-1-ona foi relatada anteriormente em nível vestigial no OE de *B. trinervis* Pers. da Costa Rica (Chaverri; Cicció, 2017).

Analisando as espécies individualmente, a ocorrência dos seguintes componentes diferenciam as espécies: *n*-decanol (0,03%), acetato de bornila (0,09%), undecanal (0,15%) e agarospirol (0,28%) em *B. albilanosa*; *trans*-pinocanfona (0,04%), acetato de *cis*-crisantenila (0,06%) e α -terpinen-7-al (0,01%) em *B. coridifolia*; óxido de α -pineno (0,06%), neral (0,03%), silfiperfol-5-eno (0,08%), 7-*epi*-silfiperfol-5-eno (0,09%), silfiperfol-4,7(14)-dieno (0,08%), α -amorfenol (0,13%), ligulólido (0,12%), *trans*-nerolidol (0,38%) e cubeban-11-ol (0,59%) em *B. erigeroides*; fenilacetaldeído (0,01%), 1-undeceno (0,26%), 1-trideceno (0,09%) e α -ylangeno (0,12%) em *B. napaea*; carvacrol (0,04%), eugenol (0,06%), tetradecanal (0,16%), *epi*- α -muurolool (0,26%) e octadecanal (0,03%) em *B. ochracea*; e 1-hexen-6-ol (nível traço), *n*-heptanol (0,01%), *cis*- β -damascenona (0,02%), isoleideno (0,09%), β -gurjuneno (0,04%), 7-*epi*- α -eudesmol (0,50 %), bulnesol (0,78 %), β -bisabolol (0,27 %), guaiol (2,48 %) e *trans*-9-hexadecenoato de etila (0,05 %) em *B. pluricapitulata*. Como os OEs de cada espécie estudada apresentam estes constituintes distintos, eles eventualmente poderiam ser escolhidos e sugeridos como marcadores químicos para essas espécies (Tabela 3), apoiando a identificação de espécies dentro do subgênero *Coridifoliae*.

Baccharis albilanosa e *B. ochracea* foram observadas como espécies morfoanômica e geneticamente próximas por Almeida *et al.* (2021) e Heiden *et al.* (2019), respectivamente. No presente estudo, apesar de apresentarem perfis químicos muito semelhantes, foi possível notar diferenças nas composições químicas destas espécies (Tabela 3), além dos marcadores químicos sugeridos acima mencionados. Por exemplo, o OE de *B. albilanosa* apresenta tricicleno (0,03%), hotrienol (0,01%), *p*-metilacetofenona (0,02%), ácido octanóico (0,02%), 2,6-dimetil-naftaleno (0,08%), *trans*-cadina-1(6),4-dieno (0,05%), tridecanal (0,05%), cadaleno (4,52%), ácido pentadecanóico (0,08%), enquanto essas substâncias estão ausentes no OE de *B. ochracea* (Tabela 3). Por outro lado, o OE de *B. ochracea* apresenta β -pineno (0,47%), γ -terpineno (0,02%), terpinoleno (0,03%), borneol (0,03%), *p*-cimen-8-ol+terpinen-4-ol (0,36%), *trans*-*p*-mentha-1(7),8-dien-2-ol (0,04%), verbenona (0,09%), geraniol (0,05%), perilla aldeído (0,05%), geranial (0,04%), perilla álcool (0,06%), modheph-2-eno (0,03%), β -

bourboneno (0,03%), γ -gurjuneno (0,11%), junenol (0,37%), β -eudesmol (0,64%) e pentadecanal (0,08%) que não são observadas *B. albilanosa* (Tabela 3).

Em comparação com estudos anteriores, Bailac et al. (2001) trabalhando com sumidades floridas de material vegetal feminino de *B. coridifolia* da província de San Luis (Argentina), obtiveram uma composição de OE diferente do presente estudo, tendo isocariofileno (34,3%) e β -cariofileno (10,8%) como os componentes majoritários. Outro estudo mostrou que o OE de *B. coridifolia* obtido de partes aéreas floridas (coletada no Paraná, Brasil) também mostrou um perfil de OE diferente, no qual germacreno D e biciclogermacreno (23,7 e 17,1%, respectivamente) foram apresentados como componentes majoritários (Freitas et al., 2020). Por outro lado, também para material de *B. coridifolia* coletado no Paraná, Besten et al. (2012) relataram espatulenol e óxido de cariofileno (cerca de 36% e 16%, respectivamente) como os componentes majoritários do OE obtido das partes aéreas floridas de indivíduos masculinos e femininos, corroborando os achados do presente estudo.

No caso do OE de partes aéreas de *B. ochracea* coletada no Rio Grande do Sul, Budel et al. (2012) relataram uma composição com espatulenol e o óxido de cariofileno (37,1% e 30,8%, respectivamente) como componentes majoritários, corroborando também com o resultado do presente estudo. Da mesma forma, Minteguiaga et al. (2018a) relataram perfil semelhante para um extrato volátil (técnica empregada: destilação-extração simultânea, SDE) obtido de partes aéreas de *B. ochracea* coletadas no Uruguai. Os OEs das demais espécies *B. albilanosa*, *B. erigeroides*, *B. napaea* e *B. pluricapitulata* foram, neste estudo, investigados quimicamente pela primeira vez. Além disso, nenhuma pesquisa fitoquímica sobre essas espécies foi publicada até o momento. Vale ressaltar que os resultados desta pesquisa são particularmente relevantes para aprimorar o conhecimento científico sobre a química dos óleos essenciais/extratos voláteis de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae*.

É importante destacar que uma série homóloga de ácidos graxos C₁₀-C₁₈ e alguns de seus derivados (ésteres metílicos e etílicos, álcoois, cetonas e aldeídos) foram identificadas neste trabalho para todas as espécies investigadas (Tabela 3). Estes componentes não são constituintes habituais dos OE devido à sua baixa pressão de vapor (semi-voláteis) sendo metabólitos naturais que são compostos de cadeia comprida que estão presentes nas ceras cuticulares das plantas (Busta; Jetter, 2018; Yeats; Rose, 2013). Como o tempo de extração empregado neste trabalho foi de 6 horas para obter uma extração exaustiva do material vegetal, esses componentes conseguiram vaporizar, sendo arrastados pelo vapor d'água e, finalmente, condensar como componentes de OEs das espécies estudadas. Na natureza, esses componentes de cera localizados na interface planta-atmosfera protegem contra fatores de estresse bióticos

(isto é, fitófagos), bem como fatores de estresse abióticos, sendo assim considerados metabólitos bioativos (Busta; Jetter, 2018; Yeats; Rose, 2013).

5.3 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE *in vitro*

A triagem de produtos naturais para potenciais efeitos citotóxicos é uma parte crucial no processo de descoberta de medicamentos, especialmente ao investigar novos agentes anticancerígenos (Groothuis *et al.*, 2019; Yin *et al.*, 2019). Portanto, para determinar o potencial citotóxico de seis tipos diferentes de óleos essenciais de *Baccharis*, foi realizado um ensaio colorimétrico *in vitro* para quatro linhagens de células cancerígenas e duas linhagens de células renais normais.

Nossos resultados demonstraram que os óleos essenciais de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata* foram citotóxicos contra as linhagens de câncer SK-MEL, KB, BT-549 e SK-OV-3 com valores de CI_{50} nas faixas de 43-81 $\mu\text{g/mL}$ para SK-MEL, 57-90 $\mu\text{g/mL}$ para KB, 47-75 $\mu\text{g/mL}$ para BT-549 e 39-70 $\mu\text{g/mL}$ para células SK-OV-3 (Tabela 4). O óleo essencial de *B. erigeroides* foi o único que não apresentou citotoxicidade contra as quatro linhagens celulares de câncer em todas as concentrações testadas (100-3.13 $\mu\text{g/mL}$). Em relação às células normais de rim, a maioria das amostras foram citotóxicas contra ambas (LLC-PK1 e Vero), com valores de CI_{50} entre 37-78 $\mu\text{g/mL}$ para LLC-PK1 e 60-70 $\mu\text{g/mL}$ para células Vero, com exceção de *B. erigeroides*, que não houve citotoxicidade na linhagem celular Vero. Em outro estudo, Montanha *et al.* (2004) obtiveram dados citotóxicos semelhantes nos quais os extratos aquoso e hidroetanólico de *B. erigeroides* não foram citotóxicos contra células normais Vero. Como esperado, a doxorrubicina apresentou citotoxicidade contra todas as linhagens celulares em todas as concentrações testadas.

Tabela 4 – Metade da concentração inibitória máxima (CI_{50}) dos óleos essenciais de seis tipos de *Baccharis* contra células de câncer (SK-MEL, SK-OV-3, BT-549 e KB) e células normais de rim (LLC-PK1 e Vero)

Amostras	SK-MEL	KB	BT-549	SK-OV-3	LLC-PK1	Vero
<i>B. albilanosa</i>	70	80	63	61	43	70
<i>B. coridifolia</i>	52	62	47	39	37	60
<i>B. erigeroides</i>	>100	>100	>100	>100	78	>100
<i>B. napaea</i>	50	57	50	43	40	60
<i>B. ochracea</i>	43	90	51	47	73	70
<i>B. pluricapitulata</i>	81	71	75	70	42	70

Fonte: O autor.

Notas: Dados expressos em CI_{50} $\mu\text{g/mL}$ (metade da concentração inibitória máxima). BT-549: célula de câncer de mama humano; KB: célula tumoral formadora de queratina; LLC-PK1: células epiteliais de rim de porco; SK-MEL: células de melanoma; SK-OV-3: células de câncer de ovário; Vero: células epiteliais de rim de macaco verde africano.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avalia o potencial citotóxico do óleo essencial de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata* para células cancerígenas BT-549, SK-MEL, SK-OV-3 e KB e células normais LLC-PK1 e Vero. Curiosamente, *B. ochracea* apresentou resultados promissores, pois os valores de CI_{50} para células cancerígenas SK-MEL, SK-OV-3 e BT-549 foram significativamente menores quando comparados aos valores de CI_{50} obtidos para células normais Vero e LLC-PK1, sugerindo uma certa seletividade para células cancerosas.

Além disso, foram calculados os Índices de Seletividade (IS) dos óleos essenciais dessas espécies de *Baccharis* contra as quatro linhagens celulares de câncer, e os resultados estão sumarizados na Tabela 5. Estudos anteriores relataram que valores de IS acima de 3 indicam que a substância avaliada apresenta boa oportunidade de se tornar um novo candidato a medicamento anticancerígeno (Indrayanto; Putra; Suhud, 2021). Além disso, extratos de plantas medicinais são considerados fontes citotóxicas interessantes se seus valores de CI_{50} forem inferiores a 30 $\mu\text{g/mL}$ contra diferentes células cancerígenas (Alonso-Castro *et al.*, 2012; Luz *et al.*, 2016).

Embora *B. ochracea* tenha apresentado valores interessantes de IS contra SK-MEL, BT-549 e SK-OV-3 neste estudo, os valores foram inferiores a 2. Portanto, estes resultados indicam o pré-requisito de utilização de um sistema de administração de fármacos adequado para posterior utilização biológica deste óleo essencial para evitar o efeito prejudicial nas células normais.

Tabela 3 – Índice de seletividade (IS) dos óleos essenciais de seis tipos de *Baccharis* entre células de câncer (SK-MEL, SK-OV-3, BT-549 e KB) e células normais de rim (LLC-PK1 e Vero)

Amostras	SK-MEL		KB		BT-549		SK-OV-3	
	LLC-PK1	Vero	LLC-PK1	Vero	LLC-PK1	Vero	LLC-PK1	Vero
<i>B. albilanosa</i>	0,6	1,0	0,5	0,8	0,6	1,1	0,7	1,1
<i>B. coridifolia</i>	0,7	1,1	0,5	0,9	0,7	1,2	0,9	1,5
<i>B. erigeroides</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>B. napaea</i>	0,8	1,2	0,7	1,0	0,8	1,2	0,9	1,4
<i>B. ochracea</i>	1,7	1,6	0,8	0,7	1,4	1,3	1,5	1,5
<i>B. pluricapitulata</i>	0,5	0,8	0,5	0,9	0,5	0,9	0,6	1,0

Fonte: O autor.

Notas: BT-549: célula de câncer de mama humano; KB: célula tumoral formadora de queratina; LLC-PK1: células epiteliais de rim de porco; NC: não calculável; SK-MEL: células de melanoma; SK-OV-3: células de câncer de ovário; Vero: células epiteliais de rim de macaco verde africano.

Estudos anteriores também demonstraram resultados interessantes sobre o potencial citotóxico de outros tipos de extratos de *B. ochracea* e *B. coridifolia* para diferentes linhagens de células cancerígenas. Monks *et al.* (2002) revelaram um excelente potencial citotóxico dos extratos aquosos e etanólicos de folhas e caules de *B. ochracea*, pois os valores de CI_{50} contra adenocarcinoma de cólon humano HT29, astrocitoma de glioblastoma humano U373 e carcinoma de pulmão humano NCI-H460 estavam abaixo de 5 $\mu\text{g/mL}$. Além disso, estudos prévios mostraram efeitos citotóxicos potentes de extratos de diclorometano e etanol de *B. coridifolia* contra células KB (Mongelli *et al.*, 1997), e extrato etanólico em células de leucemia linfoblástica aguda (CCRF-CEM) e células de leucemia mieloide crônica (K562), com CI_{50} de 0,37 e 0,51 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (González *et al.*, 2018). Portanto, esses achados corroboram com os resultados obtidos no presente estudo, indicando potencial citotóxico em todos os extratos de *B. ochracea* e *B. coridifolia* considerados (voláteis ou não).

Os OEs de *Baccharis* spp. estudados apresentaram abundância de sesquiterpenos, especialmente espatulenol, β -cariofileno e óxido de cariofileno. Os mecanismos subjacentes aos seus efeitos antineoplásicos permanecem pouco compreendidos. Pode-se assumir que o β -cariofileno atua ligando-se ao receptor canabinóide tipo 2. Em contraste, o óxido de cariofileno não exibe afinidade com o receptor canabinoide tipo 1/2, mas revela atividade anticancerígena igualmente forte ou até mais forte do que o β -cariofileno. Sabe-se que o óxido de β -cariofileno modifica inúmeras vias-chave para o desenvolvimento do câncer, como proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K)/AKT/alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)/S6 K1 e transdutor de sinal e ativador de vias de transcrição 3 (STAT3) (Fidyt *et al.*, 2016). Além disso, o tratamento com esta substância diminui a expressão de genes/proteínas pró-câncer, enquanto aumenta os níveis daqueles com propriedades pró-apoptóticas (Fidyt *et al.*, 2016).

Para exercer sua ação citotóxica, o sesquiterpeno espatulenol depende de mecanismo apoptótico (Santos *et al.*, 2020b). Outro estudo observou que o espatulenol promove fortemente o acúmulo de rodamina123 (substrato do ABCB1) pelas células com multirressistência, que superexpressa a bomba de efluxo ABCB1 dependente de ATP (adenosina trifosfato), sendo que o ATP extracelular pode ser citotóxico para algumas células, inclusive tumorais (Martins *et al.*, 2010). Esses resultados mostrados no presente estudo podem ser devidos à interação sinérgica entre monoterpenoides e sesquiterpenoides presentes nos óleos essenciais. Consequentemente, a atividade dos compostos principais dos óleos essenciais pode ser afetada por outras moléculas pequenas, o sinergismo parece ser mais substancial do que os seus compostos individuais devido à possibilidade de melhorar a dispersão celular (Döll-Boscardin *et al.*, 2012).

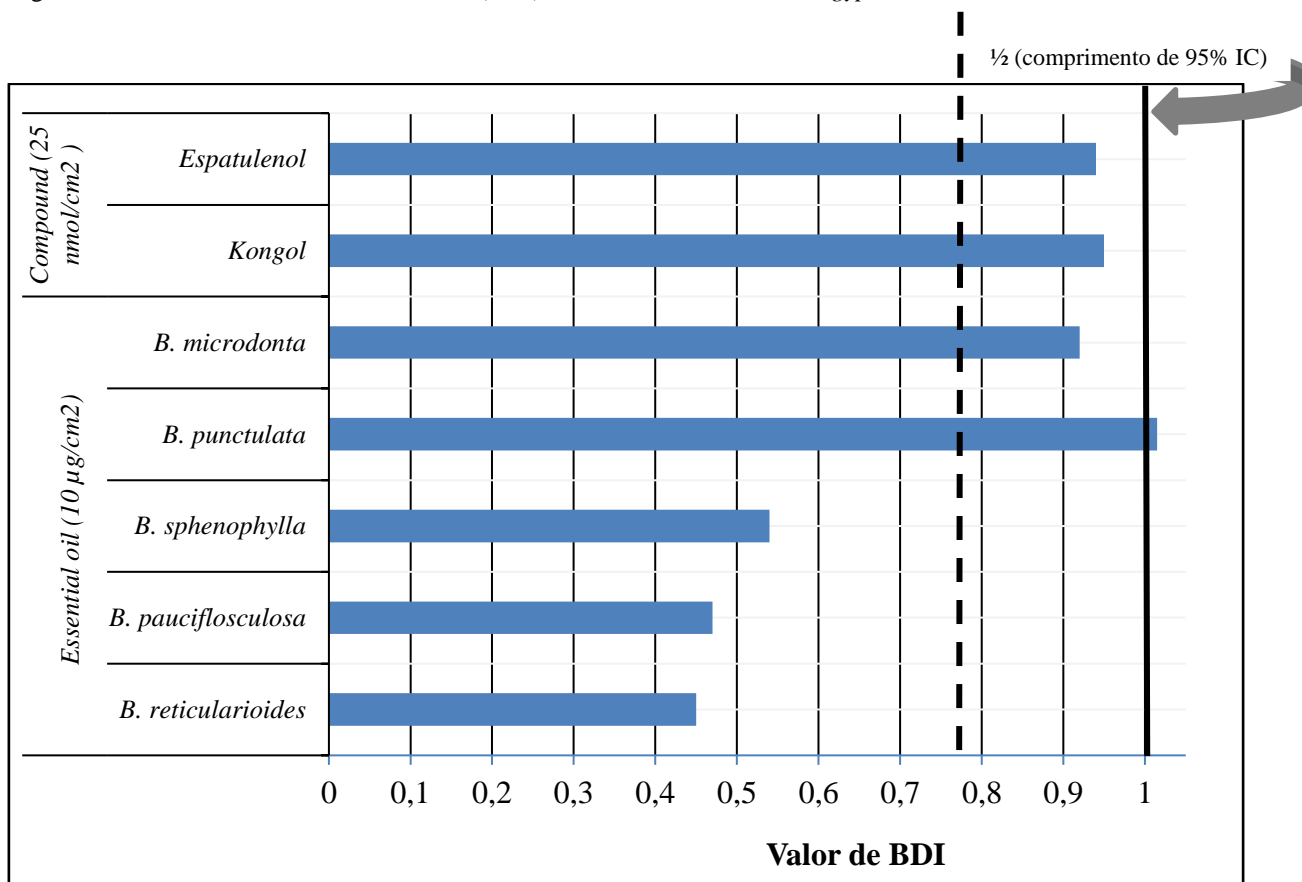
5.4 TOXICIDADE E REPELÊNCIA CONTRA *Aedes aegypti*

5.4.1 Atividade repelente em mosquitos

Neste bioensaio de alto rendimento, a picada do mosquito pareceu depender das propriedades de dissuasão dos óleos essenciais. Valores médios de BDI dos óleos essenciais das cinco espécies de *Baccharis* (*B. microdonta*, *B. pauciflosculosa*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*) e das duas substâncias isoladas de *B. microdonta* espatulenol e kongol contra *Ae. aegypti* são apresentados na Figura 41. A atividade de dissuasão de picada dos óleos essenciais de *B. microdonta* e *B. punctulata* a 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ foi estatisticamente semelhante ao DEET a 25 nmol/cm^2 , enquanto a atividade dos óleos essenciais de *B. pauciflosculosa*, *B. sphenophylla* e *B. reticularioides* foi significativamente menor do que DEET. A atividade de dissuasão de picadas do kongol e espatulenol também foi semelhante ao DEET.

O bioensaio K&D de alto rendimento é um sistema baseado no conceito de que as temperaturas quentes atuam como estímulo para o pouso e alimentação de mosquitos fêmeas. Este sistema é amplamente utilizado e bem aceito na comunidade científica para triagem de novas substâncias com atividade repelente (Ali; Cantrell; Khan, 2017).

O desenvolvimento das espécies vegetais e a produção de compostos químicos, como já abordado anteriormente, são influenciados por fatores ambientais, ritmos circadianos e condições sazonais de crescimento (Budel *et al.*, 2018a). Produtos naturais como óleos essenciais e seus constituintes fitoquímicos são uma infinidade de produtos químicos novos e são relatados como tendo diversas atividades biológicas contra insetos (Isman *et al.*, 2007; Shaaya; Rafaeli, 2007). O modo de ação dos produtos naturais inclui interferência com o neuromodulador octopamina (Enan, 2001), receptores GABA (Tong; Coats, 2010) ou alteração nas atividades de AchE (Alves *et al.*, 2018; Botas *et al.*, 2017), citocromo P450s, glutatona *S*-transferase (Gaire *et al.*, 2021; Norris *et al.*, 2018) e respiração (Ali *et al.*, 2012). É relatado que os produtos naturais têm atividades repelentes e inseticidas (Kaur; Kaur; Kaur, 2023; Prajapati *et al.*, 2005), alteram o crescimento dos insetos ou suprimem os processos de alimentação/ecdise (Giatropoulos *et al.*, 2023; Sousa *et al.*, 2015).

Figura 41 – Índice de Dissuasão de Picadas (BDI) contra fêmeas de *Aedes aegypti*

Fonte: O autor.

Notas: valores médios do Índice de Dissuasão de Picadas (BDI) dos óleos essenciais de espécies de *Baccharis* e substâncias puras contra fêmeas de *Aedes aegypti*. O etanol foi usado como controle negativo e o DEET a 25 nmol/cm² foi usado como controle positivo. Os valores médios do BDI entre 1/2 comprimento do IC (intervalo de confiança) de 95% e 1 são estatisticamente semelhantes ao DEET.

Óleos essenciais e constituintes principais foram selecionados de cinco espécies de *Baccharis* para testar contra *Ae. aegypti* e formigas-de-fogo híbridas importadas. A picada do mosquito pareceu depender das propriedades de dissuasão dos óleos essenciais. Com base no IC de 95%, a atividade dissuasora de picada dos óleos essenciais de *B. microdonta* e *B. punctulata* foi semelhante ao DEET (controle positivo) a 25 nmol/cm², enquanto que os outros óleos essenciais demonstraram atividade inferior ao DEET.

Kongol e espatulenol foram as duas principais substâncias ativas presentes no óleo essencial de *B. microdonta*, sendo que essas duas substâncias apresentaram atividade de dissuasão de picada semelhante ao DEET. Espatulanol também demonstrou atividade repelente contra mosquitos (Ali *et al.*, 2016), entretanto, este é o primeiro relato de atividade de dissuasão de picada do kongol contra mosquitos. Além disso, Cantrell, Ali e Jones (2018) relataram que a atividade dissuasora de picadas do espatulenol foi semelhante ao DEET contra mosquitos,

estando em conformidade com o presente estudo. O espatulenol e o kongol foram previamente descritos como componentes majoritários no óleo essencial de *B. microdonta* (Budel *et al.*, 2018a), sendo assim, a atividade repelente parece ser devida à presença deles. Da mesma forma, o α -bisabolol, considerado um repelente ativo (Höferl *et al.*, 2020), é um dos principais componentes do óleo essencial de *B. punctulata* (Budel *et al.*, 2018a) e este composto pode ser responsável pela atividade repelente deste óleo essencial contra mosquitos. O α -bisabolol não foi testado neste estudo pois foi relatado que é um repelente ativo contra mosquitos e formigas-de-fogo importadas (Ali *et al.*, 2023; Shah *et al.*, 2023). Outra espécie de *Baccharis* como *B. spartioides* (Hook. & Arn. ex DC.) J.Rémy in Gay, apresenta ação repelente e atividade residual de 90 min contra *Ae. aegypti* na concentração de 50 mg/L (Gillij; Gleiser; Zygadlo, 2008). Este é o primeiro relato da repelência de óleos essenciais das cinco espécies de *Baccharis* contra esses mosquitos.

5.4.2 Atividade tóxica em larvas (*Ae. aegypti*)

Os dados de toxicidade dos óleos essenciais das espécies de *Baccharis* contra *Ae. aegypti* são apresentados na Tabela 6. O óleo essencial de *B. punctulata* com DL₅₀ de 20,4 ppm apresentou maior toxicidade dentre as amostras testadas. A toxicidade de *B. pauciflosculosa* (DL₅₀ = 31,9 ppm), *B. sphenophylla* (DL₅₀ = 30,8 ppm), *B. microdonta* (DL₅₀ = 28,6 ppm) e kongol (DL₅₀ = 31,9 ppm), foi semelhante. Espatulenol apresentou DL₅₀ de 48,7 ppm enquanto a menor toxicidade (DL₅₀ = 84,4 ppm) foi encontrada no óleo essencial de *B. reticularioides*.

Tabela 6 – Toxicidade dos óleos essenciais de espécies de *Baccharis* e seus principais constituintes contra larvas de *Ae. aegypti* com 1 dia de idade às 24 h pós-tratamento

Amostras	n	Declive ± SE	DL ₅₀ ppm (95% IC)	DL ₉₀ ppm (95% IC)	χ^2	GL
<i>B. reticularioides</i>	50	2,3±0,32	84,4 (75,1 – 95,5)	147,3 (124,8 – 191,9)	50,5	48
<i>B. pauciflosculosa</i>	50	1,9±0,21	31,9 (28,1 – 36,3)	63,2 (53,3 – 80,1)	82,1	48
<i>B. sphenophylla</i>	50	2,2±0,25	30,8 (27,4 – 34,8)	55,5 (47,3 – 70,0)	76,0	48
<i>B. punctulata</i>	50	2,0±0,23	20,4 (18,0 – 23,1)	38,8 (33,0 – 49,0)	75,6	48
<i>B. microdonta</i>	50	1,35±0,14	28,6 (24,5 – 33,3)	73,4 (59,4 – 98,4)	95,0	48
Espatulenol	50	1,99±0,24	48,7 (43,1 – 55,6)	92,7 (77,6 – 120,8)	67,2	38
Kongol	50	1,94±0,22	32,3 (30,3 – 39,1)	62,1 (52,5 – 78,9)	78,1	38

Fonte: O autor.

Notas: n: número de larvas tratadas; DL₅₀: dose letal média; SE: erro padrão; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade.

Muitos pesquisadores relataram a toxicidade de espécies de *Baccharis* contra mosquitos e outros insetos. Chantraine *et al.* (1998) relataram que o óleo essencial de partes aéreas de *Baccharis* sp. apresentou 90% de mortalidade de mosquitos *Ae. aegypti* com DL₅₀ de 14,7 mg/L. Alves *et al.* (2018) demonstraram que o óleo essencial de *B. dracunculifolia* exibiu atividade larvicida (DL₅₀ = 34,45 mg/L) contra larvas de *Culex quinquefasciatus*. Botas *et al.* (2017) evidenciaram que o óleo essencial de *B. reticularia* e seu principal componente limoneno, em nanoemulsão, foram tóxicos às larvas de *Ae. aegypti* no início do quarto ínstar. Em bioensaios de aplicação tópica, o óleo essencial de *B. darwinii* (Hook. & Arn.) apresentou toxicidade contra moscas *Ceratitis capitata* com DL₅₀ de 45,2 µg/mosca (Kurdelas *et al.*, 2012). Souza *et al.* (2021) relataram toxicidade de óleos essenciais e substâncias puras de folhas de sete espécies de *Baccharis* (*B. anomala* DC., *B. calvescens* DC., *B. mesoneura* DC., *B. milleflora* DC., *B. oblongifolia* Pers., *B. trimera* e *B. uncinella* DC.) contra as larvas e adultos de *Drosophila suzukii*.

É importante ressaltar que o presente estudo é o primeiro a avaliar a toxicidade dos óleos essenciais de *B. microdonta*, *B. pauciflosculosa*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*) e das duas substâncias isoladas de *B. microdonta* espatulenol e kongol contra larvas de *Ae. aegypti* no primeiro ínstar.

5.4.3 Atividade repelente e tóxica em formigas-de-fogo

Para o bioensaio de escavação, o peso médio (g) da areia tratada com diferentes concentrações de óleo essencial de *B. microdonta* removida pelas formigas-de-fogo operárias (RIFA, BIFA e HIFA) são apresentados na Tabela 7.

O comportamento de escavação tem sido usado para medir a repelência em formigas-de-fogo (Ali; Chen; Khan, 2022; Chen *et al.*, 2008; Paudel *et al.*, 2023; Shah *et al.*, 2023). No bioensaio de escavação, a repelência foi determinada comparando a quantidade de areia removida na areia tratada com o controle (Paudel *et al.*, 2023; Shah *et al.*, 2023). Com base na capacidade de um repelente de suprimir a atividade de escavação, as formigas-de-fogo podem ser impedidas de invadir áreas sensíveis (Appel; Gehret; Tanley, 2004) e como tratamento de quarentena para repelir formigas-de-fogo dos estoques e equipamentos de viveiro (He *et al.*, 2023; Lard *et al.*, 2006, 2002). Foi relatado que muitos produtos naturais mostram repelência contra formigas-de-fogo.

Com base na quantidade de areia removida, o óleo essencial de *B. microdonta* apresentou repelência significativamente maior que o etanol (controle negativo) em dosagens

de 19,5-4,9 $\mu\text{g/g}$ contra RIFA e BIFA, enquanto a repelência em HIFA a 19,5 $\mu\text{g/g}$ foi semelhante à do etanol. A repelência do DEET a 156 e 78 $\mu\text{g/g}$ foi significativamente maior, enquanto a 39 $\mu\text{g/g}$ a atividade foi semelhante à do etanol. Esse resultado do óleo essencial de *B. microdonta* indica grande potencial para sua aplicação no manejo de formigas-de-fogo importadas. Além disso, esses achados corroboram com Chen *et al.* (2008), que relataram variabilidade na atividade repelente de calicarpenal e intermedeol, isolados de *Callicarpa americana* L. e *Callicarpa japonica* Thunb. em relação às espécies de formigas utilizadas, esses compostos mostraram repelência contra RIFA em concentrações tão baixas quanto 50 ppm e 1,50 ppm, respectivamente, enquanto contra BIFA e HIFA mostraram repelência em 6,25 ppm.

Estudos anteriores também investigaram a atividade repelente de diferentes compostos contra formigas-de-fogo. Appel, Gehret e Tanley (2004) relataram repelência de grânulos de óleo de menta contra formigas-de-fogo importadas. Compostos do cravo (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry), cineol e *d*-cânfora de *Artemisia annua* L. e o óleo essencial da cânfora (*Cinnamomum camphora* (L.) J.Presl) foram relatados como repelentes significativos contra RIFA (Fu *et al.*, 2015; Kafle; Shih, 2013; Zhang *et al.*, 2014). Hashimoto, Yoshimura e Huang (2019) mostraram que o isotiocianato de alila microencapsulado foi repelente contra RIFA. He *et al.* (2023) mostraram que o metil isoeugenol repeliu a RIFA forrageira por um período significativamente maior do que o eugenol e repeliu formigas nidificantes de construir ninhos dentro de vasos de flores contendo areia tratada por mais de um mês. Em outro estudo, o óleo essencial de *Magnolia grandiflora* L. e seus componentes isolados (1-decanol e 1-octanol) mostraram-se promissores como repelentes contra HIFA (Ali; Chen; Khan, 2022).

Tabela 7 – Peso médio (g) da areia tratada removida pelas formigas-de-fogo liberadas em bioensaio de escavação com diferentes concentrações de óleo essencial de *B. microdonta* e DEET

Conc. (µg/g)	Areia removida ± SE*	Valor- F	Valor- P	Conc. (µg/g)	Areia removida ± SE*	Valor- F	Valor- P	Conc. (µg/g)	Areia removida ± SE*	Valor- F	Valor- P
<u>RIFA</u>				<u>BIFA</u>				<u>HIFA</u>			
Óleo essencial											
Controle	1,05 ± 0,20 A	3,17	0,085	Controle	1,3 ± 0,16 A	3,14	0,0868	Controle	2,25 ± 0,41 A	3,77	0,0593
2,4	0,5 ± 0,16 A			2,4	0,41 ± 0,24 A			19,5	0,59 ± 0,17 A		
1,2	0,48 ± 0,02 A			1,2	0,91 ± 0,27 A			9,8	0,56 ± 0,08 A		
0,6	0,71 ± 0,15 A			0,6	0,93 ± 0,16 A			4,8	1,59 ± 0,12 A		
Controle	1,8 ± 0,18 A	15,39	0,001	Controle	1,2 ± 0,23 A	15,39	0,0011	Controle	2,34 ± 0,22 A	22,94	0,0003
19,5	0,61 ± 0,03 B			19,5	0,003 ± 0,003 B			156	0,14 ± 0,11 B		
9,8	1,0 ± 0,13 B			9,8	0,18 ± 0,16 B			78	0,32 ± 0,18 B		
4,9	0,64 ± 0,17 B			4,9	0,33 ± 0,31 B			39	0,66 ± 0,29 B		
DEET											
Controle	1,43 ± 0,19 A	14,86	0,001	Controle	2,37 ± 0,3 A	34,85	0,0001	Controle	1,45 ± 0,19 A	19,83	0,0005
156	0,08 ± 0,04 C			156	0,32 ± 0,27 C			156	0,04 ± 0,43 B		
78	0,74 ± 0,18 B			78	1,43 ± 0,12 B			78	0,24 ± 0,2 B		
39	1,13 ± 0,10 AB			39	2,06 ± 0,08 A			39	1,11 ± 0,12 A		

Fonte: O autor.

Notas: *areia removida em gramas. SE: erro padrão. As médias dentro de uma coluna, em um experimento, compartilhando a mesma letra não são significativamente diferentes (teste de intervalo múltiplo Ryan-Einot-Gabriel-Welsch; $p \leq 0,05$).

O óleo essencial de *B. microdonta* que apresentou atividade larvicida contra *Ae. aegypti* foi rastreado quanto à sua toxicidade contra formigas-de-fogo operárias RIFA, BIFA e HIFA. Os dados de toxicidade são apresentados na Tabela 8. O óleo essencial de *B. microdonta* mostrou DL₅₀ de 78,9, 97,1 e 136,5 µg/g contra RIFA, BIFA e HIFA, respectivamente, enquanto bifentrina com DL₅₀ de 0,03, 0,032 e 0,018 µg/g, respectivamente, foi mais tóxico em doses menores em 24 horas após o tratamento.

Tabela 8 – Toxicidade do óleo essencial de *B. microdonta* contra formigas-de-fogo em 24 horas após tratamento

Amostra	n	Declive ± SE	DL ₅₀ (95% IC)	DL ₉₀ (95% IC)	χ ²	GL
RIFA						
<i>B. microdonta</i>	30	3,08 ± 0,58	78,9 (68,7–90,2)	119,7 (102,5–158,3)	28,3	13
Bifentrina	40	1,21 ± 0,18	0,03 (0,023 ± 0,04)	0,09 (0,06 ± 0,16)	42	19
BIFA						
<i>B. microdonta</i>	30	2,58 ± 0,56	97,1 (76,8–126,7)	159,5 (123,2–282,9)	21	13
Bifentrina	40	1,36 ± 0,23	0,032 (0,023 ± 0,044)	0,08 (0,06 ± 0,15)	34	19
HIFA						
<i>B. microdonta</i>	30	1,93 ± 0,36	136,5 (108,2–174,3)	265,2 (201,4–453,8)	29,4	13
Bifentrina	40	0,86 ± 0,13	0,018 (0,013 ± 0,024)	0,07861 (0,05 ± 0,17)	42,4	22

Fonte: O autor.

Notas: n: número de formigas-de-fogo utilizadas; DL₅₀ e DL₉₀ estão em µg/g; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade.

No bioensaio de escavação, o óleo essencial de *B. microdonta*, que apresentou repelência ativa contra mosquitos, mostrou atividade repelente semelhante ao DEET contra formigas-de-fogo e também mostrou toxicidade contra essas formigas. Não há estudos anteriores sobre a toxicidade e repelência desses óleos essenciais das espécies *Baccharis* contra formigas-de-fogo. Além disso, este é o primeiro estudo detalhado sobre a toxicidade e ação repelente do óleo essencial de *B. microdonta* contra formigas-de-fogo.

5.6 POTENCIAL TÓXICO AGUDO *in vivo*

O uso de espécies vegetais na medicina popular tem se tornado cada vez mais popular devido à crença de que tudo o que é natural está livre de efeitos tóxicos. No entanto, as plantas têm o mesmo potencial de causar danos à saúde humana e animal que outros medicamentos convencionais (Tolouei *et al.*, 2019). O presente estudo foi realizado de acordo com o guia 425 da OECD (OECD, 2022), no qual ratas Wistar pesando entre 199-268 g foram submetidas ao tratamento agudo pela via oral (gavagem) com o óleo essencial de *B. dracunculifolia* (OEBD) (2.000 mg/kg), extrato aquoso de *B. dracunculifolia* (EABD) (2.000 mg/kg) ou veículo (água, 1 mL/100 g de peso).

O tratamento agudo com o OEBD (2.000 mg/kg) e o EABD (2.000 mg/kg) não promoveram alterações significativas no comportamento dos animais durante os 14 dias de observações, quando comparado com o grupo controle. Em relação ao ganho de peso corporal final, o tratamento agudo com o OEBD (2.000 mg/kg) e o EABD (2.000 mg/kg) não promoveram alterações significativas quando comparado com o grupo controle (Tabela 9). Nenhuma alteração significativa foi observada no consumo de ração diário dos animais tratados com o OEBD ou EABD, quando comparados com o controle (Tabela 9).

Neste estudo, o peso dos órgãos em relação ao peso corporal dos animais também foi avaliado. Nenhuma diferença significativa foi observada no peso relativo do coração, pulmão, fígado, rim direito, rim esquerdo, ovário direito, ovário esquerdo, útero e baço do grupo tratado com o OEBD ou com o EABD, quando comparado com o grupo controle (Tabela 9). Na avaliação macroscópica dos órgãos, nenhum achado sugestivo de toxicidade foi observado no coração, pulmão, fígado, rim direito, rim esquerdo, ovário direito, ovário esquerdo, útero e baço dos animais tratados com o OEBD ou com o EABD, quando comparado com o controle. A dose letal mediana (DL₅₀) do OEBD e do EABD foi estipulada como superior a 2.000 mg/kg. Animais sob efeitos tóxicos tendem a apresentar alterações comportamentais, redução no consumo de ração e água e como consequência, perda de peso. Além disso, o peso do órgão é um parâmetro importante, pois indica a condição fisiológica e patológica dos animais (Tolouei *et al.*, 2019).

Tabela 9 – Efeito do tratamento oral agudo com o óleo essencial e com extrato aquoso obtido das partes aéreas de *Baccharis dracunculifolia* no peso relativo (%) de órgãos de fêmeas submetidas ao ensaio de toxicidade aguda

Parâmetro	Grupos experimentais		
	Controle Negativo	OEBD (2.000 mg/kg)	EABD (2.000 mg/kg)
Ganho de peso (g)	14,00 ± 24,3	7,40 ± 8,90	-0,80 ± 19,23
Consumo de ração (g)	14,48 ± 2,72	17,61 ± 1,54	16,98 ± 1,93
Peso relativo dos órgãos			
Coração (%)	0,34 ± 0,05	0,31 ± 0,01	0,33 ± 0,01
Pulmão (%)	0,58 ± 0,21	0,54 ± 0,10	0,53 ± 0,06
Fígado (%)	3,95 ± 0,88	4,45 ± 0,90	4,34 ± 0,58
Rim Direito (%)	0,34 ± 0,06	0,35 ± 0,03	0,39 ± 0,02
Rim Esquerdo (%)	0,33 ± 0,05	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,03
Ovário Esquerdo (%)	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,00
Ovário Direito (%)	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,00
Útero (%)	0,44 ± 0,15	0,26 ± 0,07	0,24 ± 0,05
Baço (%)	0,26 ± 0,08	0,29 ± 0,03	0,24 ± 0,04

Fonte: O autor.

Notas: OEBD: Óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia*; EABD: extrato aquoso de *Baccharis dracunculifolia*. O consumo de ração corresponde à média de consumo diário (g) por animal por grupo experimental. Peso relativo do órgão (peso do órgão em g/peso corporal do animal em g x 100), Os dados estão expressos como média ± desvio padrão da média de 5 animais por grupo experimental.

Espécies de *Baccharis* apresentam grande importância na etnobotânica da América do Sul, sendo muitas vezes confundidas pelos nomes populares (Ritter *et al.*, 2021) e pela similaridade morfológica (Manfron *et al.*, 2021b). Por isso, é relevante que estudos de segurança e toxicidade das espécies desse gênero sejam conduzidos. Poucos estudos acerca deste tema foram realizados com espécies de *Baccharis*. Silva *et al.* (2016), relataram que a administração oral de tintura de *B. trimera* (dose única de 2.000 mg/kg) não apresentou alterações hematológicas ou bioquímicas significativas, nem sinais de toxicidade ou mortalidade em ratos Wistar. Em outro estudo, o extrato aquoso de *B. genistelloides* (Lam.) Pers. (doses de 4,2 e 42 mg/kg) após 37 dias de administração oral, não apresentou genotoxicidade para rim e fígado, além de não induzir alterações como cor e peso em pulmões, fígado e rins (Coelho *et al.*, 2004). É importante ressaltar que algumas espécies do gênero como *B. artemisioides*, *B. coridifolia* e *B. megapotamica* produzem tricotecenos macrocíclicos, substâncias altamente tóxicas (Frade *et al.* 2021). Um estudo, sob condições diferentes do presente trabalho, é relatado para *B. dracunculifolia*, no qual testes *in vivo* em peixes mostraram danos leves e outras alterações na histologia do fígado. No entanto, este estudo utilizou um período de alimentação de 21 dias com uma dose muito elevada de extratos etanólicos de *B. dracunculifolia* semelhante à quantidade no tratamento da medicina popular por humanos (Oliveira-Lima *et al.*, 2019).

Considerando a escassez de estudos relacionados à toxicidade de *B. dracunculifolia*, principalmente *in vivo*, os resultados apresentados neste trabalho trazem grande avanço para o entendimento da segurança dessa espécie, pois nenhum achado sugestivo de toxicidade foi demonstrado em dose aguda de 2.000 mg/kg para o óleo essencial e extrato aquoso.

6 CONCLUSÃO

Por meio de análise histoquímica, foi possível localizar a compartimentalização dos principais metabólitos secundários nas espécies de *Baccharis* analisadas, os flavonoides e os terpenoides. Em *B. albilanosa*, *B. dracunculifolia* e *B. microdonta* os compostos fenólicos estavam localizados no mesofilo da folha (principalmente parênquima paliçádico), no córtex do caule, no floema e nas células parenquimáticas do xilema de ambos os órgãos vegetais. Corpos oleosos foram encontrados no mesofilo das espécies estudadas. Óleorresinas foram observadas nos tricomas glandulares bisseriados e nos glandulares flageliformes e óleos essenciais foram detectados nos dutos de *B. dracunculifolia*.

Até onde sabemos, este é o primeiro trabalho a analisar e comparar a composição química de óleos essenciais *B. albilanosa*, *B. erigeroides*, *B. napaea* e *B. pluricapitulata*. De acordo com nossos resultados, 174 substâncias foram identificadas nos óleos essenciais das seis espécies de *Baccharis* subgênero *Coridifoliae*, além disso, 64 substâncias estavam presentes em todas as seis espécies sendo espatulenol e óxido de cariofileno como componentes majoritários, indicando que existe uma semelhança qualitativa entre a expressão volátil dessas espécies por pertencerem ao mesmo subgênero. Curiosamente, alguns componentes foram observados apenas em uma espécie, enfatizando que tais compostos poderiam ser úteis como marcadores químicos para diferenciar estas seis espécies de *Baccharis*. Vale ressaltar que *B. albilanosa* e *B. ochracea* são muito próximas geneticamente, também com perfis químicos semelhantes. Porém, foi possível notar algumas diferenças, além dos marcadores químicos, que diferenciam quimicamente essas duas espécies.

Com relação ao potencial citotóxico dos óleos essenciais de *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. napaea*, *B. ochracea* e *B. pluricapitulata*, as nossas descobertas sugerem que o óleo essencial de *B. ochracea* oferece resultados mais promissores, uma vez que os valores de CI_{50} para células cancerígenas (SK-MEL, BT-549, SK-OV-3) foram inferiores aos valores de CI_{50} para as linhagens celulares normais.

As atividades repelentes dos óleos essenciais de *B. microdonta* e *B. punctulata* e suas duas substâncias puras foram semelhantes ao DEET contra mosquitos. Da mesma forma, o óleo essencial de *B. microdonta* e as substâncias pura espatulenol e kongol foram tóxicos para as larvas do mosquito. O óleo essencial de *B. microdonta* mostrou repelência e toxicidade contra formigas-de-fogo. Com base nos resultados, estes óleos essenciais podem ser usados como tóxicos e dissuasores/repelentes contra mosquitos e formigas-de-fogo. Novos estudos serão

realizados para explorar o potencial desses produtos naturais testando diferentes formulações contra mosquitos e formigas em condições de campo.

Com relação a toxicidade aguda de *B. dracunculifolia*, tanto o óleo essencial (OEBD) quanto o extrato aquoso (EABD) não promoveram alterações significativas no ganho de peso corporal, no consumo diário de ração, nem no peso relativo dos órgãos. Ainda, nenhuma alteração sugestiva de toxicidade na avaliação macroscópica dos órgãos foi evidenciada. Apesar de poucos estudos relacionados à segurança e toxicidade para o uso de *B. dracunculifolia*, os resultados apontados acima demonstraram que o extrato aquoso e o óleo essencial de *B. dracunculifolia* não trouxeram efeitos tóxicos significativos. Entretanto, sugere-se um estudo histopatológico para melhor avaliar o risco toxicológico de extratos de *B. dracunculifolia* em órgãos.

Por fim, este trabalho traz informações inéditas para o gênero *Baccharis*, comprovando o potencial valor industrial, comercial e terapêutico das espécies do gênero.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, R. P. **Identification of volatile oil components by gas chromatography, mass spectroscopy**. 4. ed. Carol Stream: Allured, 2017.
- AGUDELO, I. J. *et al.* *Baccharis spicata* (Lam) Baill: polyphenol screening, determination of their antioxidant activity and their main polyphenolic metabolites. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 5, p. 278-285, 2016.
- ALI, A.; CANTRELL, C. L.; KHAN, I. A new *in vitro* bioassay system for the discovery and quantitative evaluation of mosquito repellents. **Journal of Medical Entomology**, v. 54, p. 1328–1336, 2017.
- ALI, A.; CHEN, J.; KHAN, I. A. Toxicity and Repellency of *Magnolia grandiflora* Seed Essential Oil and Selected Pure Compounds Against the Workers of Hybrid Imported Fire Ants (Hymenoptera: Formicidae). **Journal of Economic Entomology**, v.115, p. 412-416, 2022.
- ALI, A. *et al.* Chemical Compositions of Essential Oils from German, Roman, and Chinese Chamomile Flowers and Their Biological Activities against Three Economically Important Insect Pests. **Records of Natural Products**, p. 1-20, 2023.
- ALI, A. *et al.* Chemical Composition and Biting Deterrent Activity of Essential Oil of *Tagetes patula* (Marigold) against *Aedes aegypti*. **Natural Products Communications**, v. 11, p. 1535-1538, 2016.
- ALI, A. *et al.* *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) biting deterrence: structure-activity relationship of saturated and unsaturated fatty acids. **Journal of Medical Entomology**, v. 49, p. 1370-1378, 2012.
- ALMEIDA, V. P. *et al.* Microscopy and Histochemistry of Leaves and Stems of *Baccharis* Subgenus *Coridifoliae* (Asteraceae) Through LM and SEM-EDS. **Microscopy and Microanalysis**, v. 27, p. 1-17, 2021.
- ALONSO-CASTRO, A. J. *et al.* Antitumor effect of *Croton lechleri* Mull. Arg. (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, p. 438-442, 2012.
- ALVARENGA, N. *et al.* Extractos vegetales de tres especies del género *Baccharis* inducen la proliferación de células mononucleares humanas. **Memorias del Instituto de Investigaciones em Ciencias de la Salud**, v. 16, p. 12-20, 2018.
- ALVES, K. F. *et al.* *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) essential oil toxicity to *Culex quinquefasciatus* (Culicidae). **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 31718-31726, 2018.
- AL-HARIRI, M. T.; ABUALAIT, T. S. Effects of Green Brazilian Propolis Alcohol Extract on Nociceptive Pain Models in Rats. **Plants**, v. 9, p. 1102, 2020.

- AMBRÓSIO, S. R. *et al.* *Baccharis* Terpenoids Compounds. *In:* FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) ***Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications***. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 329-352.
- ANDERBERG, A. A. *et al.* Compositae. *In:* JEFFREY, C.; KADEREIT, J. W. (eds.) ***The Families and Genera of Vascular Plants***. Berlim: Springer, 2007. p. 61-588.
- APPEL, A. G.; GEHRET, M. J.; TANLEY, M. J. Repellency and Toxicity of Mint Oil Granules to Red Imported Fire Ants (Hymenoptera: Formicidae). ***Journal of Economic Entomology***, v. 97, p. 575-580, 2004.
- ARAÚJO, G. R. de. *et al.* *Baccharis trimera* inhibits reactive oxygen species production through PKC and down-regulation p47^{phox} phosphorylation of NADPH oxidase in SK Hep-1 cells. ***Experimental Biology and Medicine***, v. 242, p. 333-343, 2017.
- ASCARI, J. *et al.* Chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory activities of the essential oils from male and female specimens of *Baccharis punctulata* (Asteraceae). ***Journal of Ethnopharmacology***, v. 234, p. 1-7, 2019.
- ASCARI, J. *et al.* Sedative effects of essential oils obtained from *Baccharis uncinella*. ***Pharmaceutical Biology***, v. 50, p. 113-119, 2012.
- BACHIEGA, T. F. *et al.* Immunomodulatory/anti-inflammatory effects of *Baccharis dracunculifolia* leaves. ***Natural Product Research***, v. 27, p. 1646-1650, 2013.
- BAILAC, P. N.; DELLACASSA, A. D.; BERNASCONI, H. O.; PONZI, M. I.; FIRPO, N. H. Essential Oil of Female Plants of *Baccharis coridifolia* De Candolle. ***Journal of Essential Oil Research***, v. 13, p. 23-24, 2001.
- BARBOSA, M.; MONTEIRO, G. F.; FERNANDES, G. W. Multitrophic and Indirect Interactions in the *Baccharis dracunculifolia* System. *In:* FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) ***Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications***. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 133-149.
- BARROS, C. S. L.; JARVIS, B. B. Livestock Intoxication by *Baccharis*. *In:* FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) ***Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications***. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 383-398.
- BARROSO, G. M.; BUENO, O. L. **Compostas**: subtribo Baccharidinae. Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues, 2002.
- BASTOS, J. K.; ARRUDA, C. Chemistry and Biological Activities of Phenolic Compounds from *Baccharis* Genus. *In:* FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) ***Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications***. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 305-328.
- BATISTA, L. M.; MIRANDA, L. A. S. da C. **Manual de Fitoterapia**. João Pessoa: Ideia, 2022.

BESTEN, M. A. *et al.* Chemical Composition Similarity between the Essential Oils Isolated from Male and Female Specimens of Each Five *Baccharis* Species. **Sociedade Brasileira de Química**, v. 23, p. 1041-1047, 2012.

BESERRA, F. P. *et al.* Artepillin C as an outstanding phenolic compound of Brazilian green propolis for disease treatment: A review on pharmacological aspects. **Phytotherapy Research**, v. 35, p. 2274-2286, 2021.

BFG – THE BRAZILIAN FLORA GROUP. Growing knowledge: an overview of seed plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, 66, p. 1085-1113, 2015.

BRANDENBURG, M. M. *et al.* *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) essential oil displays anti-inflammatory activity in models of skin inflammation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 259, p. 112840, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **RENISUS** – Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. 92 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b. 60 p.

BOCCO, B. M. *et al.* Combined treatment with caffeic and ferulic acid from *Baccharis uncinella* C. DC. (Asteraceae) protects against metabolic syndrome in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, p. 1-7, 2016.

BOEING, T. *et al.* Gastric healing effect of *p*-coumaric acid isolated from *Baccharis dracunculifolia* DC on animal model. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 394, p. 49-57, 2021.

BOHLMANN, F.; KRAMP, W.; GRANZ, M.; ROBINSON, H.; KING, R. M. Diterpenes from *Baccharis* species. **Phytochemistry**, v. 20, p. 1907-1913, 1981.

BOIX, Y. F. *et al.* Volatile compounds from *Rosmarinus officinalis* L. and *Baccharis dracunculifolia* DC. Growing in southeast coast of Brazil. **Química Nova**, v. 33, p. 255-257, 2010.

BONIFÁCIO, B. V. *et al.* Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, p. 1-15, 2014.

BONIN, E. *et al.* *Baccharis dracunculifolia*: Chemical constituents, cytotoxicity and antimicrobial activity. **LWT**, v. 120, p. 108920, 2020.

BORGES, F. V.; SALES, M. D. C. Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: sua história no sistema de saúde. **Pensar Acadêmico**, v. 16, p. 13-27, 2018.

- BOTAS, G. da S. *et al.* *Baccharis reticularia* DC. and limonene nanoemulsions: promising larvicidal agents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) control. **Molecules**, v. 22, p. 1-14, 2017.
- BUDEL, J. M. *et al.* Essential oils of five *Baccharis* species: investigations on the chemical composition and biological activities. **Molecules**, v. 23, p. 2620, 2018a.
- BUDEL, J. M. *et al.* Foliar anatomy and microscopy of six Brazilian species of *Baccharis* (Asteraceae). **Microscopy Research & Technique**, p. 1-11, 2018b.
- BUDEL, J. M. *et al.* Composition of essential oils and secretory structures of *Baccharis anomala*, *B. megapotamica* and *B. ochracea*. **Journal of Essential Oil Research**, v. 24, n. 1, p. 19-24, 2012.
- BUDEL, J. M. *et al.* Morfoanatomia Foliar e Caulinar de *Baccharis dracunculifolia* DC., Asteraceae. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, p. 477-483, 2004.
- BUENO, G. *et al.* The essential oil from *Baccharis trimera* (Less.) DC improves gastric ulcer healing in rats through modulation of VEGF and MMP-2 activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 271, p. 113832, 2021.
- BÚFALO, M. C. *et al.* Anti-poliovirus activity of *Baccharis dracunculifolia* and propolis by cell viability determination and real-time PCR. **Journal of Applied Microbiology**, v. 107, p. 1669-1680, 2009.
- BUSTA, L.; JETTER, R. Moving beyond the ubiquitous: the diversity and biosynthesis of specialty compounds in plant cuticular waxes. **Phytochemistry**, v. 17, p. 1275-1304, 2018
- CABRERA, J. *et al.* Gardenin B-induced cell death in human leukemia cell involves multiple caspases but is independent of the generation of reactive oxygen species. **Chemico-Biological Interactions**, v. 256, p. 220-227, 2016.
- CAMPOS, F. R. *et al.* *Baccharis* (Asteraceae): chemical constituents and biological activities. **Chemistry & Biodiversity**, v. 13, n. 1, p. 1-17, 2016.
- CANTRELL, C. L.; ALI, A.; JONES, A. M. P. Isolation and identification of mosquito biting deterrents from the North American mosquito repelling folk remedy plant, *Matricaria discoidea* DC. **PLoS ONE**, v. 13, p. e0206594, 2018.
- CARRIZO, S. L. *et al.* Antifungal activity of hytherapeutic preparation of *Baccharis* species from argentine Puna against clinically relevant fungi. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 251, p. 112553, 2020.
- CASAGRANDE, M. *et al.* Influence of time, temperature and solvent on the extraction of bioactive compounds of *Baccharis dracunculifolia*: *In vitro* antioxidant activity, antimicrobial potential, and phenolic compound quantification. **Industrial Crops and Products**, v. 125, p. 207-219, 2018.

- CASAGRANDE, M. *et al.* Optical, Mechanical, Antioxidant and Antimicrobial Properties of Starch/Polyvinyl Alcohol Biodegradable Film Incorporated with *Baccharis dracunculifolia* Lyophilized Extract. **Waste and Biomass Valorization**, v. 12, p. 3829-3848, 2021.
- CASTILLEJOS-RAMÍREZ, E. *et al.* Antinociceptive Effect of an Aqueous Extract and Essential Oil from *Baccharis heterophylla*. **Plants**, v. 10, p. 116-129, 2021.
- CAVALARO, R. I.; FABRICIO, L. de F.; VIEIRA, T. M. F. de S. Ultrasound-Assisted Extraction of Antioxidants from *Baccharis dracunculifolia* and Green Propolis. **Processes**, v. 8, p. 1530, 2020.
- CAZELLA, L.N. *et al.* Antimicrobial activity of essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) aerial parts at flowering period. **Frontiers in Plant Science**, v. 10, p. 27, 2019.
- CERQUEIRA, T. M. G. *et al.* The Use of Medicinal Plants in Maceió, Northeastern Brazil: An Ethnobotanical Survey. **Medicines**, v. 7, p. 1-12, 2020.
- CESTARI, S. H.; BASTOS, J. K.; DI STASI, L. C. Intestinal anti-inflammatory activity of *Baccharis dracunculifolia* in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 524349, p. 1-9, 2011.
- CHAABAN, A. *et al.* Insecticide activity of *Baccharis dracunculifolia* essential oil against *Cochliomyia macellaria* (Diptera:Calliphoridae). **Natural Products Research**, v. 32, p. 2954-2958, 2018.
- CHANTRAINE, J. M. *et al.* Insecticidal activity of essential oils on *Aedes aegypti* larvae. **Phytotherapy Research**, v. 12, p. 350-354, 1998.
- CHAVERRI, C.; CICCIO, J. F. Essential oils of *Baccharis trinervis* (Asteraceae) from Costa Rica. **Revista de Biología Tropical**, v. 65, p. 1307-1321, 2017.
- CHEN, J.; DUB, Y. Fire ants feed their nestmates with their own venom. **Journal of Insect Physiology**, v. 142, p. 104437, 2022.
- CHEN, J. *et al.* Repellency of Callicarpenal and Intermedeol Against Workers of Imported Fire Ants (Hymenoptera: Formicidae). **Journal of Economic Entomology**, v. 101, p. 265-271, 2008.
- COELHO, M. G. P. *et al.* Anti-arthritic effect and subacute toxicological evaluation of *Baccharis genistelloides* aqueous extract. **Toxicology Letters**, v. 154, p. 69-80, 2004.
- CONTIGLI, C. C. *et al.* Perspectives of *Baccharis* Secondary Metabolites as Sources for New Anticancer Drug Candidates. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) **Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications**. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 427-473.
- COSTA, P. *et al.* Role of the antioxidant properties in the gastroprotective and gastric healing activity promoted by Brazilian green propolis and the healing efficacy of Artepillin C. **Inflammopharmacology**, v. 28, p. 1009-1025, 2020.

- COSTA, P. *et al.* Hydroalcoholic extract from *Baccharis dracunculifolia* recovers the gastric ulcerated tissue, and *p*-coumaric acid is a pivotal bioactive compound to this action. **BioFactors**, v. 45, p. 479-489, 2019.
- COSTA, P. *et al.* Artepillin C, drupanin, aromadendrin-4'-O-methyl-ether and kaempferide from Brazilian green propolis promote gastroprotective action by diversified mode of action. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 226, p. 82-89, 2018.
- COSTA-SILVA, T. A. da. *et al.* Ent-kaurane diterpenes isolated from n-hexane extract of *Baccharis sphenophylla* by bioactivity-guided fractionation target the acidocalcisomes in *Trypanosoma cruzi*. **Phytomedicine**, v. 93, p. 153748, 2021.
- CORRAL, S. del. *et al.* Phytotoxic halimanes isolated from *Baccharis salicifolia* (Ruiz & Pad.) Pers. **Phytochemistry Letters**, v. 5, p. 280-283, 2012.
- DÁVILA, M.; STERNER, O.; HINOJOSA, N. Flavonoids from *Baccharis polycephala* Weddell. **Revista Boliviana de Química**, v. 30, p. 137-141, 2013.
- DEL CORRAL, S. *et al.* Screening for extracts with insect antifeedant properties in native plants from central Argentina. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 13, n. 5, p. 498-505, 2014.
- DÖLL-BOSCARDIN, P. M. *et al.* In Vitro Cytotoxic Potential of Essential Oils of *Eucalyptus benthamii* and Its Related Terpenes on Tumor Cell Lines. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 342652, 2012.
- DUTRA, R. C. *et al.* Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.
- ELSHAFIE, H. S.; CAMELE, I. An overview of the biological effects of some Mediterranean essential oils on human health. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1-14, 2017.
- ENAN, E. Insecticidal activity of essential oils: Octopaminergic sites of action. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 130, p. 325-337, 2001.
- FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. **Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications**. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 1-578.
- FERNANDES, E. F. *et al.* Comparisons between different of ants control methods in urban environments. **Environments Science and Toxicology**, v. 4, p. 45-49, 2020.
- FERNANDES, E. F.; SANTOS-PREZOTO, H. H.; PREZOTO, F. Formigas lava-pés em ambientes urbanos: bioecologia e risco de acidentes. **CES Revista**, v. 30, p. 25-42, 2016.
- FERREIRA, A. L. de S.; PASA, M. C.; NUNEZ, C. V. A etnobotânica e o uso de plantas medicinais na Comunidade Barreirinho, Santo Antônio de Leverger, Mato Grosso, Brasil. **Interações**, v. 21, p. 817-830, 2020.

FERRETTI, M. D. *et al.* Antiprotozoal Effect of *Baccharis spicata* and *B. punctulata* Volatile Oils and Their Active Components Against *Trypanosoma cruzi*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 32, p. 133-138, 2022.

FERRONATTO, R. *et al.* Atividade antimicrobiana de óleos essenciais produzidos por *Baccharis dracunculifolia* DC. e *Baccharis uncinella* DC. (Asteraceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 224-230, 2007.

FIGUEIREDO-RINHEL, A. S. G. de. *et al.* Inhibition of the human neutrophil oxidative metabolism by *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) is influenced by seasonality and the ratio of caffeic acid to other phenolic compounds. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 150, p. 655-664, 2013.

FIGUEIREDO-RINHEL, A. S. G. de. *et al.* *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) selectively modulates the effector functions of human neutrophils. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, p. 1829-1845, 2017.

FIGUEIREDO-RINHEL, A. S. G. de. *et al.* Incorporation of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) leaf extract into phosphatidylcholine-cholesterol liposomes improves its anti-inflammatory effect in vivo. *Natural Product Research*, v. 33, p. 2521-2525, 2019.

FLORÃO, A. *et al.* Essential oils from *Baccharis* species (Asteraceae) have anti-inflammatory effects for human cells. **Journal of Essential Oil Research**, v. 24 p. 561-570, 2012.

FRADE, A. C. M. *et al.* Macrocyclic Trichothecenes of *Baccharis*. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) ***Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications***. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 353-381.

FREITAS, P. R. *et al.* Characterization and antibacterial activity of the essential oil obtained from the leaves of *Baccharis coridifolia* DC against multiresistant strains. **Microbial Pathogenesis**, v. 145, p. 104223, 2020.

FREITAS, C. S. *et al.* Inhibition of H⁺/K⁺ ATPase in the gastroprotective effect of *Baccharis illinita* DC. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, p. 1105-1110, 2008.

FIDYT, K. *et al.* β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide – natural compounds of anticancer and analgesic properties. **Cancer Medicine**, v. 5, p. 3007-3017, 2016.

FU, J. T. *et al.* Fumigant Toxicity and Repellence Activity of Camphor Essential Oil from *Cinnamomum camphora* Siebold Against *Solenopsis invicta* Workers (Hymenoptera:Formicidae). **Journal of Insect Science**, v. 15, p. 129, 2015.

FUKUDA, M. *et al.* Studies on the constituents of the leaves of *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) and their cytotoxic activity. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 54, p. 1465-1468, 2006.

GAIRE, S. *et al.* Plant essential oil constituents enhance deltamethrin toxicity in a resistant population of bed bugs (*Cimex lectularius* L.) by inhibiting cytochrome P450 enzymes. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 175, p. 104829, 2021.

GALVÃO, N. *et al.* Ethnobotany applied to the selection of medicinal plants for agroecological crops in rural communities in the Southern End of Bahia, Brazil. **Revista Fitos**, v. 15, p. 40-57, 2021.

GIATROPOULOS, A. *et al.* Evaluating the Sublethal Effects of *Origanum vulgare* Essential Oil and Carvacrol on the Biological Characteristics of *Culex pipiens* biotype *molestus* (Diptera: Culicidae). **Insects**, v. 14, p. 400, 2023.

GILLIJ, Y. G.; GLEISER, R. M.; ZYGADLO, J. A. Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing in Argentina. **Bioresource Technology**, v. 99, p. 2507-2515, 2008.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, p. 374-381, 2007.

GONÇALVES, L. D. *et al.* Atividade larvicida de extratos vegetais de espécies do cerrado sobre *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). **Brazilian Journal of Development**, v. 9, p. 30024-30040, 2023.

GONZÁLEZ, M. D. Chemical composition of the leaf oil from *Baccharis punctulata* DC. at two phenological stages. **Journal of Essential Oil Research**, v. 31, p. 573-581, 2019.

GONZÁLEZ, M. L. *et al.* Cytotoxic activity of extracts from plants of central Argentina on sensitive and multidrug-resistant leukemia cells: isolation of an active principle from *Gaillardia megapota*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 9185935, 2018.

GONZÁLEZ, M. D.; LUIS, C. M. Estudio químico de *Baccharis punctulata*. **Dominguezia**, v. 34, p. 31-36, 2018.

GRECCO, S. dos S.; SESSA, D. P.; LAGO, J. H. G. Flavonoids of *Baccharis*. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) **Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications**. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 259-304.

GROOTHUIS, F. A. *et al.* Influence of in Vitro Assay Setup on the Apparent Cytotoxic Potency of Benzalkonium Chlorides. **Chemical Research in Toxicology**, v. 32, p. 1103-1114, 2019.

GUIMARÃES, N. S. S. *et al.* *Baccharis dracunculifolia*, the main source of green propolis, exhibits potent antioxidant activity and prevents oxidative mitochondrial damage. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, p. 1091-1097, 2012.

HASHIMOTO, Y.; YOSHIMURA, M.; HUANG, R. N. Wasabi versus red imported fire ants: preliminary test of repellency of microencapsulated allyl isothiocyanate against *Solenopsis invicta* (Hymenoptera: Formicidae) using bait traps in Taiwan. **Applied Entomology and Zoology**, v. 54, p. 193-196, 2019.

HE, Y. *et al.* Eugenol derivatives: strong and long-lasting repellents against both undisturbed and disturbed red imported fire ants. **Journal of Pest Science**, v. 96, p. 327-344, 2023.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB121835>>. Acesso em: 01 julho 2022a.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5170>>. Acesso em: 04 julho 2022b.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5177>>. Acesso em: 04 julho 2022c.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5180>>. Acesso em: 04 julho 2022d.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5212>>. Acesso em: 04 julho 2022e.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB127704>>. Acesso em: 04 julho 2022f.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5220>>. Acesso em: 04 julho 2022g.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5227>>. Acesso em: 04 julho 2022h.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB129541>>. Acesso em: 04 julho 2022i.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5237>>. Acesso em: 04 julho 2022j.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB124052>>. Acesso em: 04 julho 2022k.

HEIDEN, G. *Baccharis* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB104369>>. Acesso em: 04 julho 2022l.

HEIDEN, G. *Baccharis*: Diversity and Distribution. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) **Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications**. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 23-80.

HEIDEN, G.; ANTONELLI, A.; PIRANI, J. R. A novel phylogenetic infrageneric classification of *Baccharis* (Asteraceae: Astereae), a highly diversified American genus. **Taxon**, v. 68, p. 1048-1081, 2019.

HOCAYEN, P. de A. S. *et al.* *Baccharis dracunculifolia* methanol extract enhances glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic islets of monosodium glutamate induced-obesity model rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, p. 1263-1271, 2016.

HÖFERL, M. *et al.* Biological Activity of *Matricaria chamomilla* Essential Oils of Various Chemotypes. **Planta Medica**, v. 7, p. e114-e121, 2020.

HUSSAIN, H. *et al.* Ursolic acid derivatives for pharmaceutical use: a patent review (2012-2016). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 27, p. 1061-1072, 2017.

INDRAYANTO, G.; PUTRA, G. S.; SUHUD, F. Chapter Six - Validation of *in-vitro* bioassay methods: Application in herbal drug research. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, v. 46, p. 273-307, 2021.

ISMAN, M. B. *et al.* Essential oil-based pesticides: New insights from old chemistry. *In*: OHKAWA, H.; MIYAGAWA, H.; LEE, P. W. (eds.) **Pesticide Chemistry: Crop Protection, Public Health, Environmental Safety**. Hoboken: JohnWiley & Sons, 2007. p. 201-209.

JAIME, M. F. V. *et al.* In vitro antiviral activity of plant extracts from Asteraceae medicinal plants. **Virology Journal**, v. 10, p.1-10, 2013.

JARAMILLO-GARCÍA, V. *et al.* Chemical characterization and cytotoxic, genotoxic, and mutagenic properties of *Baccharis trinervis* (Lam, Persoon) from Colombia and Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 213, p. 210-220, 2018.

JESCHKE, P. Propesticides and their use as agrochemicals. **Pest Management Science**, v. 72, p. 210-225, 2016.

JOHANN, S. *et al.* Activity of compounds isolated from *Baccharis dracunculifolia* D.C. (Asteraceae) against *Paracoccidioides brasiliensis*. **Medical Mycology**, v. 50, p. 843-851, 2012.

KAFLE, L.; SHIH, C. J. Toxicity and Repellency of Compounds From Clove (*Syzygium aromaticum*) to Red Imported Fire Ants *Solenopsis invicta* (Hymenoptera: Formicidae). **Journal of Economic Entomology**, v. 106, p. 131-135, 2013.

KAKINO, M. *et al.* Laxative effects and mechanism of action of Brazilian green propolis. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 12, p. 192-200, 2012.

KAPPEL, V. D. *et al.* Short and long-term effects of *Baccharis articulata* on glucose homeostasis. **Molecules**, v. 17, p. 6754-6768, 2012.

KARTHIK, P.; EZHILARASI, P. N.; ANANDHARAMAKRISHNAN, C. Challenges associated in stability of food grade nanoemulsions. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, p. 1435-1450, 2017.

KAUR, G.; KAUR, R.; KAUR, S. Essential oil used as larvicides and ovicides. *In*: Inamuddin, I.; ALTALHI, T.; CRUZ, J. N. (eds.) **Essential Oils: Extraction Methods and Applications**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2023. p. 427-442.

KLOPPEL, F.C. *et al.* Nerolidol, an antiulcer constituent from the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC. (Asteraceae). **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 62, p. 537-542, 2007.

KLUN, J. A.; KRAMER, M.; DEBBOUN, M. A new *in vitro* bioassay system for discovery of novel human-use mosquito repellents. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 21, p. 64-70, 2005.

KONING, A. W.; HOCHMUTH, D. H.; JOULAIN, D. **Terpenoids and Related Constituents of Essential Oils**. Library of Mass Finder 21, Institute of Organic Chemistry, University of Hamburg. Germany: Hamburg, 2001.

KUMMER, R. *et al.* Evaluation of Anti-Inflammatory Activity of *Citrus latifolia* Tanaka Essential Oil and Limonene in Experimental Mouse Models. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 859083, 2013.

KURDELAS, R. R. *et al.* Chemical composition, anti-insect and antimicrobial activity of *Baccharis darwinii* essential oil from Argentina, Patagonia. **Industrial Crops and Products**, v. 40, p. 261-267, 2012.

KURDELAS, R. R. *et al.* Antifungal activity of extracts and prenylated coumarins isolated from *Baccharis darwinii* Hook & Arn. (Asteraceae). **Molecules**, v. 15, p. 4898-4907, 2010.

LAGE, T. C. A. *et al.* Chemical composition and acaricidal activity of the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* De Candolle (1836) and its constituents nerolidol and limonene on larvae and engorged females of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). **Experimental Parasitology**, v. 148, p. 24-29, 2015.

LAGO, J. H. G. *et al.* Composition of essential oils from the leaves of six species of the *Baccharis* genus from “Campos de Altitude” of the Atlantic Forest of Sao Paulo. **Química Nova**, v. 31, p. 727-730, 2008.

LARD, C. F. *et al.* **An Economic Impact of Imported Fire Ants in the United States of America**. Department of Agricultural Economics Texas A&M University Texas Agricultural Experiment Station College Station, Texas, 2006. p. 1-22.

LARD, C. F. *et al.* Economic assessments of red imported fire ant on Texas' urban and agricultural sectors. **Southwestern Entomologist**, p. 1-20, 2002.

LÁZARO-LOBO, A. *et al.* Biological Invasion by *Baccharis*. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) **Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications**. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 185-214.

LIMA, L. P.; SILVA, E. M.; SOUZA, A. S. B. *Aedes aegypti* e doenças relacionadas: Uma revisão histórica e biológica. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, p. 3429-3448, 2021.

LUCHESE, L. A. *et al.* Chemical composition, antifungal and antioxidant activity of essential oils from *Baccharis dracunculifolia* and *Pogostemon cablin* against *Fusarium graminearum*. **Natural Product Research**, v. 36, p. 849-852, 2022.

LUZ, L. E. C. *et al.* Cytotoxic biomonitored study of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 183, p. 29-37, 2016.

MANFRON, J. *et al.* Morpho-anatomical Characteristics of Species of *Baccharis*. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) ***Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications***. Suíça: Springer Nature, 2021a. p. 217-237.

MANFRON, J. *et al.* Essential Oils of *Baccharis*: Chemical Composition and Biological Activities. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) ***Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications***. Suíça: Springer Nature, 2021b. p. 239-258.

MARÓSTICA JUNIOR, M. R. *et al.* Comparison of volatile and polyphenolic compounds in Brazilian green propolis and its botanical origin *Baccharis dracunculifolia*. **Food Science and Technology**, v. 28, p. 178-181, 2008.

MARTINEZ-CORREA, H. A. *et al.* Extracts from the leaves of *Baccharis dracunculifolia* obtained by a combination of extraction processes with supercritical CO₂, ethanol and water. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 63, p. 31-39, 2012.

MARTINS, A. *et al.* Spathulenol inhibit the human ABCB1 efflux pump. **Planta Medica**, v. 76, p. 608, 2010.

MARUYAMA, H. *et al.* Antihypertensive Effects of Flavonoids Isolated from Brazilian Green Propolis in Spontaneously Hypertensive Rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, p. 1244-1250, 2009.

MASSIGNANI, J. J. *et al.* Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* on different experimental models in rats. **Phytotherapy Research**, v. 23, p. 1355-1360, 2009.

MC LAFFERTY, F. W. **Wiley-NIST Registry/Mass Spectral Library**. 9. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2008. DVD-ROM.

MENDONÇA, L. A. B. M. *et al.* Toxicity and phytochemistry of eight species used in the traditional medicine of sul-mato-grossense, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 80, p. 574-581, 2020.

MIDORIKAWA, K. *et al.* Buds of *Baccharis dracunculifolia*: potent source of biologically active caffeoylquinic acids and labdane-type diterpenes of Brazilian propolis. **Journal of Traditional Medicines**, v. 20, p. 187-194, 2003.

MINTEGUIAGA, M. *et al.* Vassourinha – *Baccharis dracunculifolia* DC. (Asteraceae). **A Flora**, v. 10, p. 3-4, 2023.

MINTEGUIAGA, M. *et al.* *Baccharis dracunculifolia* DC. In: MÁTHÉ, Á.; BANDONI, A. (eds.) **Medicinal and Aromatic Plants of South America**. Suíça: Springer Nature, 2021a. p. 85-105.

- MINTEGUIAGA, M. *et al.* Relationship between *Baccharis dracunculifolia* DC. and *B. microdonta* DC. (Asteraceae) by Their Different Seasonal Volatile Expression. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, p. e2100064, 2021b.
- MINTEGUIAGA, M. *et al.* The “other vassoura oil” and volatile fractions from *Baccharis uncinella* DC. (Asteraceae) as potential sources for flavor and fragrance industry. In: SINGH, S. (ed.) **Volatile Oils: Production, Composition and Uses**. New York: Nova Science Publisher, 2021c. p. 187
- MINTEGUIAGA, *et al.* Volatile constituents from *Baccharis* spp. L. (Asteraceae): Chemical support for the conservation of threatened species in Uruguay. **Chemistry & Biodiversity**, v. 15, p. e1800017, 2018a.
- MINTEGUIAGA, *et al.* Morphoanatomy and essential oil analysis of *Baccharis trimera* (Less.) DC. (Asteraceae) from Uruguay. **Industrial Crops and Products**, v. 112, p. 488-498, 2018b.
- MISSIMA, F. *et al.* Effect of *Baccharis dracunculifolia* DC. (Asteraceae) extracts and its isolated compounds on macrophage activation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, p. 463-468, 2007.
- MONDELLO, L. **Flavors and Fragrances of Natural and Synthetic Compounds/Mass Spectral Library**. Versão 1.3. Hoboken: John Wiley & Sons, 2008. CD-ROM.
- MOISE, A. D.; BOBIŞ, O. *Baccharis dracunculifolia* and *Dalbergia ecastophyllum*, Main Plant Sources for Bioactive Properties in Green and Red Brazilian Propolis. **Plants**, v. 9, p. 1-23, 2020.
- MONGELLI, E. *et al.* In vitro antioxidant and cytotoxic activity of extracts of *Baccharis coridifolia* DC. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 58, p. 157-163, 1997.
- MONKS, N. R. *et al.* In vitro cytotoxicity of extracts from Brazilian Asteraceae. **Pharmaceutical Biology**, v. 40, n. 7, p. 494-500, 2002.
- MONTANHA, J. A. *et al.* Antiviral Activity of Brazilian Plant Extracts. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, p. 183-186, 2004.
- MUNARI, C. C. *et al.* Inhibitory effects of *Baccharis dracunculifolia* on 1,2-dimethylhydrazine- induced genotoxicity and preneoplastic lesions in rat colon. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 23, p. 240-245, 2014.
- NAGATANI, Y.; WARASHINA, T.; NORO, T. Studies on the constituents from the aerial parts of *Baccharis dracunculifolia* DC. **Natural Medicines**, v. 56, p. 195-197, 2002.
- NEGREIROS, M. O. *et al.* Antimicrobial and antibiofilm activity of *Baccharis psiadioides* essential oil against antibiotic-resistant *Enterococcus faecalis* strains. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, p. 3272-3279, 2016.

NGUYEN, D. T. C. *et al.* The sunflower plant family for bioenergy, environmental remediation, nanotechnology, medicine, food and agriculture: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 19, p. 3701-3726, 2021.

NI, J. *et al.* The Neuroprotective Effects of Brazilian Green Propolis on Neurodegenerative Damage in Human Neuronal SH-SY5Y Cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 7984327, p. 1-13, 2017.

NIST – National Institute of Standards and Technology. **Chemistry WebBook**. Disponível em: <https://webbook.nist.gov/chemistry/>. Acesso em: 18 março 2023.

NORRIS, E. J. *et al.* Plant essential oils enhance diverse pyrethroids against multiple strains of mosquitoes and inhibit detoxification enzyme processes. **Insects**, v. 9, p. 132, 2018.

NUÑO, G. *et al.* Antioxidant/antibacterial activities of a topical phytopharmaceutical formulation containing a standardized extract of *Baccharis incarum*, an extremophile plant species from Argentine Puna. **Phytotherapy Research**, v. 26, p. 1759-1767, 2012.

OECD – Organisation for Economic Cooperation and Development. **Guidelines for testing of chemical**. Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure (UDP), test n. 425, Paris, p. 1-29, 2022. Disponível em: < <https://www.oecd.org/env/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure-9789264071049-en.htm> >. Acesso em: 16 fevereiro 2024.

OLIVEIRA, C. T. de. *et al.* Chemical characterization, antioxidant capacity and antimicrobial potential of essential oil from the leaves of *Baccharis oreophila* Malme. **Chemistry & Biodiversity**, v. 16, p. e1800372, 2019.

OLIVEIRA, F. I. S. *et al.* From Innovation to Market: An Analysis of the Propolis Production Chain. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) **Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications**. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 547-564.

OLIVEIRA, T. A. de. *et al.* *Baccharis dracunculifolia* with high levels of phenol compounds reduces blood glucose in healthy human. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 8, p. 670-673, 2014.

OLIVEIRA, R. N. de. *et al.* *Schistosoma mansoni*: in vitro schistosomicidal activity of essential oil of *Baccharis trimera* (Less.) DC. **Experimental Parasitology**, v. 132, p. 135-143, 2012a.

OLIVEIRA, P. F. de. *et al.* Baccharin Prevents Genotoxic Effects Induced by Methyl Methanesulfonate and Hydrogen Peroxide in V79 Cells. **Journal of Food Science**, v. 77, p. T138-T142, 2012b.

OLIVEIRA, P. F. *et al.* In vivo antigenotoxicity of baccharin, an important constituent of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae). **Basic & Clinic Pharmacology & Toxicology**, v. 109, p. 35-41, 2011.

OLIVEIRA, M. J. A. de. *et al.* Diterpenos ent-caurânicos isolados das folhas de *Baccharis microdonta* DC. (Asteraceae). **Sociedade Brasileira de Química**, 2010.

OLIVEIRA, A. S. de; DEBLE, L. P. Duas novas espécies sul-brasileiras de *Baccharis* L. (Asteraceae-Astereae). **Balduinia**, n. 9, p. 4-9, 2006.

OLIVEIRA-LIMA, J. de. *et al.* Effects of Ingested *Baccharis dracunculifolia* D.C. (Asteraceae) Extract in the Liver of *Prochilodus lineatus* Fish. **Microscopy Research**, v. 07, p. 27-38, 2019.

OLIVER, J. B. *et al.* Statewide survey of imported fire ant (Hymenoptera: Formicidae) populations in Tennessee. **Journal of Entomological Science**, v. 44, p. 149-157, 2009.

ONOFRE, S. B.; CANTON, M.; PIRES, P. A. Action of essential oils obtained from *Baccharis coridifolia* DC. (Asteraceae-Astereae) on the activity of antibiotics. **Advances in Microbiology**, v. 3, p. 166-170, 2013.

ORNELLAS, T. *et al.* Comparative leaf anatomy of *Baccharis* (Asteraceae) from high-altitude grasslands in Brazil: taxonomic and ecological implications. **Botany**, v. 97, p. 615-626, 2019.

OVIEDO, A. *et al.* Exposure to essential oils and ethanol vapors affect fecundity and survival of two frugivorous fruit fly (Diptera: Tephritidae) pest species. **Bulletin of Entomological Research**, v. 110, p. 558-565, 2020.

PAROUL, N. *et al.* Composição química e atividade antioxidante de *Baccharis trimera* Pers. e *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae). **Perspectiva Erechim**, v. 40, p. 55-64, 2016.

PARREIRA, N. A. *et al.* Antiprotozoal, schistosomicidal and antimicrobial activities of the essential oil from the leaves of *Baccharis dracunculifolia*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 7, p. 993-1001, 2010.

PASSERO, L. F. D. *et al.* Anti-leishmanial effects of purified compounds from aerial parts of *Baccharis uncinella* C. DC. (Asteraceae). **Parasitology Research**, v. 108, p. 529-536, 2011.

PAUDEL, P. *et al.* Repellency of Carvacrol, Thymol, and Their Acetates against Imported Fire Ants. **Insects**, v. 14, p. 790, 2023.

PEREIRA, C. B. *et al.* Cytotoxic mechanism of *Baccharis milleflora* (Less.) DC. essential oil. **Toxicology in Vitro**, v. 42, p. 214-221, 2017.

PERERA, W. H. *et al.* Essential oil constituents from high altitude Brazilian species with antimicrobial activity: *Baccharis parvidentata* Malag., *Hyptis monticola* Mart. ex Benth. and *Lippia organoides* Kunth. **Journal of Essential Oil Research**, v. 29, p. 109-116, 2017.

PIRONON, S. *et al.* The global distribution of plants used by humans. **Science**, v. 383, p. 293-297, 2024.

POSSEBON, M. I. *et al.* Pimaradienoic acid inhibits inflammatory pain: inhibition of NF- κ B activation and cytokine production and activation of the NO-cyclic GMP-protein kinase G-ATP-sensitive potassium channel signaling pathway. **Journal of Natural Products**, v. 77, p. 2488-2496, 2014.

PRAJAPATI, V. *et al.* Insecticidal, repellent and oviposition-deterrent activity of selected essential oils against *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. **Bioresource Technology**, v. 96, p. 1749-1757, 2005.

PRIDGEON, J. W. *et al.* Structure–Activity Relationships of 33 Piperidines as Toxicants Against Female Adults of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of Medical Entomology**, v. 44, p. 263-269, 2007.

RAMAWAT, K. G. *et al.* **Herbal drugs: Ethnomedicine to Modern Medicine**. Berlim: Springer, 2009.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5428051>. Acesso em: 7 fevereiro 2024a.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5243695>. Acesso em: 7 fevereiro 2024b.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5307664>. Acesso em: 7 fevereiro 2024c.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=3462084>. Acesso em: 7 fevereiro 2024d.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5427997>. Acesso em: 7 fevereiro 2024e.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5428632>. Acesso em: 7 fevereiro 2024f.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5243229>. Acesso em: 7 fevereiro 2024g.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=2038281>. Acesso em: 7 fevereiro 2024h.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5427891>. Acesso em: 7 fevereiro 2024i.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=5428674>. Acesso em: 7 fevereiro 2024j.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=3462419>. Acesso em: 7 fevereiro 2024k.

REFLORA – **Herbário Virtual**. Disponível em:
<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do?idTestemunho=3461957>. Acesso em: 7 fevereiro 2024l.

REGNAULT-ROGER, C.; VINCENT, C.; ARNASON, J. T. Essential oils in insect control: Low-risk products in a high-stakes world. **Annual Review of Entomology**, v. 57, p. 405-424, 2012.

RESENDE, F. A. *et al.* Inhibition of doxorubicin-induced mutagenicity by *Baccharis dracunculifolia*. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 634, p. 112-118, 2007.

REZENDE, T. P. *et al.* Protective effects of *Baccharis dracunculifolia* leaves extract against carbon tetrachloride and acetaminophen-induced hepatotoxicity in experimental animals. **Molecules**, v. 19, p. 9257-9272, 2014.

RITTER, M. R. *et al.* An Overview of the Cultural and Popular Use of *Baccharis*. In: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) ***Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications***. Suíça: Springer Nature, 2021a. p. 401-416.

ROBERTO, M. M. *et al.* Antigenotoxicity and antimutagenicity of ethanolic extracts of Brazilian green propolis and its main botanical source determined by the *Allium cepa* test system. **Genetics and Molecular Biology**, v. 39, p. 257-269, 2016.

RODRIGUES, D. M. *et al.* The role of *Baccharis dracunculifolia* and its chemical profile on green Propolis production by *Apis mellifera*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 46, p. 150-162, 2020.

ROQUE, N. *et al.* Asteraceae in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB55>>. Acesso em: 30 junho 2022.

ROSETO, S. *et al.* Polyphenols and Flavonoids Composition, Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Andean *Baccharis macrantha* Extracts. **Plants**, v. 11, p. 1555-1573, 2022.

ROSS, K. G. *et al.* Biochemical phenotypic and genetic studies of two introduced fire ants and their hybrid (Hymenoptera: Formicidae). **Evolution**, v. 41, p. 280-293, 1987.

ROSS, K. G.; ROBERTSON, J. L. Developmental stability, heterozygosity, and fitness in two introduced fire ants (*Solenopsis invicta* and *S. richteri*) and their hybrid. **Heredity**, v. 64, p. 93-103, 1990.

SABIR, S. M. *et al.* Antioxidant activities and phenolic profile of *Baccharis trimera*, a commonly used medicinal plant from Brazil. **South African Journal of Botany**, v. 113, p. 318-323, 2017.

SAHID, E. D. N. *et al.* *Baccharis trimera* (Less.) DC leaf derivatives and eupatorin activities against *Leishmania amazonensis*. **Natural Products Research**, v. 36, p. 1599-1603, 2022.

SAKODA, C. P. P. *et al.* Sakuranetin reverses vascular peribronchial and lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic pulmonary inflammation. **Acta Histochemica**, v. 118, p. 615-624, 2016.

SALAZAR, G. J. T. *et al.* Phytochemical characterization of the *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) essential oil and antibacterial activity evaluation. **Industrial Crops and Products**, v. 122, p. 591-595, 2018.

SALEHI, B. *et al.* Insights into *Eucalyptus* genus chemical constituents, biological activities and health-promoting effects. **Trends in Food Science & Technology**, v. 91, p. 609-624, 2019.

SANTOS, D. A. dos. *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) in different experimental models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, p. 543-550, 2010.

SANTOS, L. M. *et al.* Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 100, p. 1369-1382, 2020a.

SANTOS, L. K. B. *et al.* Assessment of *In Vitro* Anti-melanoma Potential of *Ephedranthus piscocarpus* R.E.Fr. **Anticancer Research**, v. 40, p. 5015-5024, 2020b.

SARTOR, T. *et al.* Seasonal changes in phenolic compounds and in the biological activities of *Baccharis dentata* (Vell.) G.M. Barroso. **Industrial Crops and Products**, v. 51, p. 355-359, 2013.

SAUINI, T. *et al.* Participatory methods on the recording of traditional knowledge about medicinal plants in Atlantic Forest, Ubatuba, São Paulo, Brazil. **PLoS ONE**, v.15, p. e0232288, 2020.

SAVIN, N. E.; ROBERTSON, J. L.; RUSSEL, R. M. A critical evaluation of bioassay in insecticide research: likelihood ratio tests of dose-mortality regression. **Bulletin of the Entomology Society of America**, v. 23, p. 257-266, 1977.

SAYURI, V. A. *et al.* Chemical composition, seasonal variation, and biosynthetic considerations of essential oils from *Baccharis microdonta* and *B. elaeagnoides* (Asteraceae). **Chemistry & Biodiversity**, v. 7, p. 2771-2782, 2010.

SCHENKEL, E. P. *et al.* An unusual diterpene and other constituents from *Baccharis ochracea*. **Phytochemistry**, v. 44, n. 4, p. 755-757, 1997.

SCHOSSLER, P. *et al.* Volatile compounds of *Baccharis punctulata*, *Baccharis dracunculifolia* and *Eupatorium laevigatum* obtained using solid phase microextraction and hydrodistillation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, p. 277-287, 2009.

SEUGLING, J. *et al.* Development of *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) Essential Oil Nanoemulsion and Its Biological Activity on Pre-pupae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 7, p. 293-308, 2019.

SFORCIN, J. M. *et al.* ***Baccharis dracunculifolia* uma das principais fontes vegetais da região metropolitana de São Paulo**. São Paulo: Editora UNESP, 2012. p. 1-100.

SHAAYA, E.; RAFAELI, A. Essential oils as biorational insecticides—potency and mode of action. In: SHAAYA, I.; HOROWITZ, A. R.; NAUEN, R. (eds.) **Insecticides Design Using Advanced Technologies**. Berlin: Springer, 2007. p. 249-261.

SHAH, F. M. *et al.* *Matricaria chamomilla* Essential Oils: Repellency and Toxicity against Imported Fire Ants (Hymenoptera: Formicidae). **Molecules**, v. 28, p. 5584, 2023.

SHAHINOZZAMAN, M. *et al.* Artepillin C: A comprehensive review of its chemistry, bioavailability, and pharmacological properties. **Fitoterapia**, v. 147, p. 104775, 2020.

SHIBUYA, M. *et al.* Biosynthesis of Baccharis Oxide, a Triterpene with a 3,10-Oxide Bridge in the A-Ring. **Organic Letters**, v. 10, p. 5071-5074, 2008.

SILVA, T. G. da. *et al.* Phytochemical characterization and inhibition of *Candida* sp. by the essential oil of *Baccharis trimera* (Less.) DC. **Archives of Microbiology**, v. 203, p. 3077-3087, 2021a.

SILVA, M. L. *et al.* Chemical Constituents from Aerial Parts of *Baccharis sphenophylla* and Effects against Intracellular Forms of *Trypanosoma cruzi*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, p. e2100466, 2021b.

SILVA, C. M. da. *et al.* Cellular and molecular effects of *Baccharis dracunculifolia* D.C. and *Plectranthus barbatus* Andrews medicinal plant extracts on retinoid metabolism in the human hepatic stellate cell LX-2. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, p. 222, 2019.

SILVA, A. R. H. *et al.* Acute and sub-chronic (28 days) oral toxicity evaluation of tincture *Baccharis trimera* (Less) Backer in male and female rodent animals. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 74, p. 170-177, 2016.

SILVA FILHO, A. A. da. *et al.* *In vitro* antileishmanial, antiplasmodial and cytotoxic activities of phenolics and triterpenoids from *Baccharis dracunculifolia* DC. (Asteraceae). **Fitoterapia**, v. 80, p. 478-482, 2009.

SILVA FILHO, A. A. *et al.* Antimicrobial activity of the extract and isolated compounds from *Baccharis dracunculifolia* DC. (Asteraceae). **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 63, p. 40-46, 2008.

- SILVA FILHO, A. A. da. *et al.* *In vitro* trypanocidal activity evaluation of crude extract and isolated compounds from *Baccharis dracunculifolia* D.C. (Asteraceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, p. 1195-1199, 2004.
- SMITH, C. W.; FREDERIKSEN, R. A. **Sorghum**: Origin, History, Technology, and Production. New York: John Wiley & Sons, 2000. 456 p.
- SOARES, V. C. G. *et al.* Evaluation of Extracts and Partitions from Aerial Parts of *Baccharis microdonta* on Enzymatic Activity, Pro-Inflammatory and Myotoxic Activities Induced by Secretory Phospholipase A2 from *Bothrops jararacussu*. **Toxicon**, v. 60, p. 208-208, 2012.
- SOBRINHO, A. C. N. *et al.* Chemical composition, antioxidant, antifungal and hemolytic activities of essential oil from *Baccharis trinervis* (Lam.) Pers. (Asteraceae). **Industrial Crops and Products**, v. 84, p. 108-115, 2016.
- SOLITO, W. S. *et al.* Breast cancer cell line toxicity of a flavonoid isolated from *Baccharis densiflora*. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 21, p. 188-199, 2021.
- SOUSA, R. M. O. *et al.* Activities of Apiaceae essential oils and volatile compounds on hatchability, development, reproduction and nutrition of *Pseudaletia unipuncta* (Lepidoptera: Noctuidae). **Industrial Crops and Products**, v. 63, p. 226-237, 2015.
- SOUZA, M. T. de. *et al.* Insecticidal and oviposition deterrent effects of essential oils of *Baccharis* spp. and histological assessment against *Drosophila suzukii* (Diptera: Drosophilidae). **Scientific Reports**, v. 11, p. 3944, 2021.
- SZLISKA, E. *et al.* Artepillin C (3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid) sensitizes LNCaP prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. **International Journal of Oncology**, v. 41, p. 818-828, 2012.
- TAKASHIMA, M.; ICHIHARA, K.; HIRATA, Y. Neuroprotective effects of Brazilian green propolis onoxytosis/ferroptosis in mouse hippocampal HT22 cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 132, p. 110669, 2019.
- TAKEDA, I. J. M.; FARAGO, P. V. **Vegetação do Parque Estadual de Vila Velha**. Curitiba: Serzegráf Ind. Edit. Gráfica Ltda., 2001.
- TIMBE, P. P. R. *et al.* Antimicrobial activity of *Baccharis dracunculifolia* DC and its synergistic interaction with nisin against food-related bacteria. **Journal of Food Science and Technology**, v. 58, p. 3010-3018, 2021.
- TIMBE, P. P. R. *et al.* Polymeric nanoparticles loaded with *Baccharis dracunculifolia* DC essential oil: Preparation, characterization, and antibacterial activity in milk. **Journal of Food Processing and Preservation**, v. 44, p. e14712, 2020.
- TIRAPELLI, C. R. *et al.* Hypotensive action of naturally occurring diterpenes: a therapeutic promise for the treatment of hypertension. **Fitoterapia**, v. 81, p. 690-702, 2010.
- TISCHER, B. *et al.* Effect of grinding method on the analysis of essential oil from *Baccharis articulata* (Lam.) Pers. **Chemical Papers**, v. 71, p. 753-761, 2017.

TOLOUEI, S. E. L. *et al.* Ethnopharmacological approaches to *Talinum paniculatum* (Jacq.) Gaertn. - Exploring cardiorenal effects from the Brazilian Cerrado. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 238, p. 111873, 2019.

TOMAZONI, E. Z. *et al.* Inhibition of *Alternaria* stem canker on tomato by essential oils from *Baccharis species*. **Journal of Environmental Science and Health**, v. 54, p. 781-790, 2019.

TOMAZZOLI, M. M. *et al.* Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oils from Populations of *Baccharis dracunculifolia* DC. in Southern Brazil. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 64, p. e21190253, 2021.

TONG, F.; COATS, J. R. Effects of monoterpenoid insecticides on [³H]-TBOB binding in house fly GABA receptor and ³⁶Cl⁻ uptake in American cockroach ventral nerve cord. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 98, p. 317-324, 2010.

TOYAMA, D. O. *et al.* Effect of chlorogenic acid (5-Caffeoylquinic Acid) isolated from *Baccharis oxyodonta* on the structure and pharmacological activities of secretory phospholipase A2 from *Crotalus durissus terrificus*. **BioMed Research Internacional**, v. 726585, p. 1-10, 2014.

TSUDA, T. Possible Role of Propolis-Derived Components in the Prevention and Treatment of Obesity and Diabetes. *In*: FERNANDES, G. W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds.) **Baccharis from Evolutionary and Ecological Aspects to Social Uses and Medicinal Applications**. Suíça: Springer Nature, 2021. p. 517-533.

USDA – United States Department of Agriculture. National Invasive Species Information Center. Disponível em: <<https://www.invasivespeciesinfo.gov/terrestrial/invertebrates/red-imported-fire-ant>>. Acesso em: 05 junho 2024.

VALAREZO, E. *et al.* Chemical composition and biological activity of the essential oil of *Baccharis obtusifolia* Kunth from Loja, Ecuador. **Journal of Essential Oil Research**, v. 27, p. 212-216, 2015.

VEIGA, R. S. *et al.* Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. **Journal of Applied Microbiology**, v. 122, p. 911-920, 2017.

VENTRELLA, M. C. *et al.* **Métodos histoquímicos aplicados às sementes**. Viçosa: UFV, 2013.

VERDI, L. G.; BRIGHENTE, I. M. C.; PIZZOLATTI, M. G. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. **Química Nova**, v. 28, n.1, p. 85-94, 2005.

WFO. THE WORLD FLORA ONLINE. Disponível em: <<http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-7000000146>>. Acesso em: 30 junho 2022.

World Health Organization – WHO. **Traditional Medicine Strategy 2014-2023**. Suíça, p. 1-78, 2013.

XAVIER, V. B. *et al.* Evaluation of the key odorants of *Baccharis anomala* DC essential oil: New applications for known products. **Industrial Crops and Products**, v. 49, p. 492-496, 2013.

XAVIER, V. B. *et al.* Olfactometry evaluation and antimicrobial analysis of essential oils from *Baccharis dentata* (Vell.) G.M. Barroso and *Baccharis uncinella* DC. **Journal of Essential Oil Research**, v. 39, p. 137-144, 2017.

YEATS, T. H.; ROSE, J. K. C. The Formation and Function of Plant Cuticles. **Plant Physiology**, v. 163, p. 5-20, 2013.

YIN, Z. *et al.* Predicting the cytotoxicity of chemicals using ensemble learning methods and molecular fingerprints. **Journal of Applied Toxicology**, v. 39, p. 1366-1377, 2019.

ZARA, A. L. S. A. *et al.* Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 391-404, 2016.

ZERINGÓTA, V. *et al.* Nesting of the fire ant *Solenopsis saevissima* (Hymenoptera: Formicidae) in an urban environment. **Florida Entomologist**, v. 97, n. 2, p. 668-673, 2014.

ZHANG, N. *et al.* Insecticidal, Fumigant, and Repellent Activities of Sweet Wormwood Oil and Its Individual Components Against Red Imported Fire Ant Workers (Hymenoptera: Formicidae). **Journal of Insect Science**, v. 14, p. 1-6, 2014.

ZUCCOLOTTO, T. *et al.* Chemical, antioxidant, and antimicrobial evaluation of essential oils and an anatomical study of the aerial parts from *Baccharis species* (Asteraceae). **Chemistry & Biodiversity**, v. 64, p. e1800547, 2019.

ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA

Dourados-MS, 8 de outubro de 2021.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada **"PROSPECÇÃO ETNOFARMACOLÓGICA DE ESPÉCIES NATIVAS DOS CAMPOS GERAIS DO PARANÁ APLICADA ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES"**, registrada sob o protocolo de nº 07/2020, sob a responsabilidade de *Arquimedes Gasparotto Junior* – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFGD) da Universidade Federal Da Grande Dourados, em reunião de 19/06/2020.

<i>Finalidade</i>	<i>() Ensino (X) Pesquisa Científica</i>
<i>Vigência da autorização</i>	<i>01/01/2021 a 31/12/2024</i>
<i>Espécie/linhagem/raça</i>	<i>Rattus norvegicus, Wistar e da linhagem Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)</i>
<i>Nº de animais</i>	<i>195 – 135 Wistar e 60 SHR</i>
<i>Peso/idade</i>	<i>90 dias</i>
<i>Sexo</i>	<i>Machos – 45 Wistar e 60 SHR / Fêmeas 90 Wistar</i>
<i>Origem</i>	<i>Biotério Central UFGD</i>

Melissa Negrão Sepulveda

Melissa Negrão Sepulveda
Coordenadora CEUA

**ANEXOS B – DOCUMENTOS DE APROVAÇÃO DO SISTEMA NACIONAL DE
GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
ASSOCIADO (CGEN/SISGEN) PARA ACESSO AOS MATERIAIS BOTÂNICOS**



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO
Comprovante de Cadastro de Acesso
Cadastro nº AB29E78

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro:	AB29E78
Usuário:	UEPG
CPF/CNPJ:	80.257.355/0001-08
Objeto do Acesso:	Patrimônio Genético
Finalidade do Acesso:	Pesquisa

Espécie

Baccharis albilanosa
Baccharis coridifolia
Baccharis dracunculifolia
Baccharis erigeroides
Baccharis napaea
Baccharis ochracea
Baccharis pluricapitulata

Título da Atividade: **Avaliação química e biológica de espécies de Baccharis (Asteraceae)**

Equipe

JANE MANFRON BUDEL	UEPG
Valter Paes de Almeida	UEPG
Gustavo Heiden	Embrapa

Arquimedes Gasparotto Junior

UFGD

Parceiras no Exterior

University of Mississippi

Envios de Amostra

Espécie:	Baccharis albilanosa
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra líquida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	National Center for Natural Products Research 3012 Thad Cochran, Oxford, Mississippi, 38677

Data do Cadastro: **06/04/2022 14:29:33**Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **14:29** de **06/04/2022**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
ASSOCIADO - **SISGEN**



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Certidão

Cadastro nº A429DA6

Declaramos, nos termos do art. 41 do Decreto nº 8.772/2016, que o cadastro de acesso ao patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado, abaixo identificado e resumido, no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado foi submetido ao procedimento administrativo de verificação e não foi objeto de requerimentos admitidos de verificação de indícios de irregularidades ou, caso tenha sido, o requerimento de verificação não foi acatado pelo CGen.

Número do cadastro: **A429DA6**
 Usuário: **UEPG**
 CPF/CNPJ: **80.257.355/0001-08**
 Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**
 Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Baccharis illinita
Baccharis reticularioides
Baccharis punctulata
Baccharis microdonta
Baccharis pauciflosculosa
Baccharis sphenophylla

Título da Atividade: **ANÁLISE FARMACOBOTÂNICA, MOLECULAR, QUÍMICA E BIOLÓGICA COMPARATIVA DE PARTES VEGETATIVAS AÉREAS DE ESPÉCIES DE Baccharis (ASTERACEAE) DA REGIÃO DE CAMPOS GERAIS, PONTA GROSSA - PARANÁ**

Equipe

JANE MANFRON BUDEL	UEPG
Paulo Vítor Farago	UEPG
Inês Janete Mattozo Takeda	UEM
Gustavo Heiden	EMBRAPA

Parceiras no Exterior

University of Mississippi

Envios de Amostra

Espécie: **Baccharis illinita**
 Tipo do Patrimônio Genético: **-**
 Forma do Patrimônio Genético: **Amostra sólida em tubo de microcentrífuga (ependorf)**
 Instituição Destinatária: **University of Mississippi**
 Sede da Instituição Destinatária: **P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos**
 Espécie: **Baccharis reticularioides**

Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra líquida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos
Espécie:	Baccharis reticularioides
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra sólida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos
Espécie:	Baccharis punctulata
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra líquida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos
Espécie:	Baccharis punctulata
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra sólida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos
Espécie:	Baccharis microdonta
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra líquida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos
Espécie:	Baccharis microdonta
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra sólida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos
Espécie:	Baccharis pauciflosculosa
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra líquida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos
Espécie:	Baccharis pauciflosculosa
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra sólida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi
Sede da Instituição Destinatária:	P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos
Espécie:	Baccharis sphenophylla
Tipo do Patrimônio Genético:	-
Forma do Patrimônio Genético:	Amostra líquida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)
Instituição Destinatária:	University of Mississippi

Sede da Instituição Destinatária: **P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos**
Espécie: **Baccharis sphenophylla**
Tipo do Patrimônio Genético: **-**
Forma do Patrimônio Genético: **Amostra sólida em tubo de microcentrifuga (eppendorf)**
Instituição Destinatária: **University of Mississippi**
Sede da Instituição Destinatária: **P.O. BOX 1848 NCNPR University, MS 38677, Oxford, Mississippi, 38655, Estados Unidos**

Resultados Obtidos

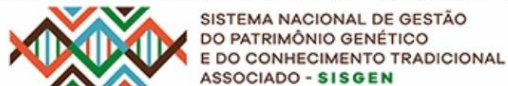
Divulgação de resultados em meios científicos ou de comunicação

Identificação do meio onde foi divulgado: **Foliar anatomy and microscopy of six Brazilian**
Identificação do meio onde foi divulgado: **Molecules 2018, 23, 2620; doi:10.3390/molecule**
Identificação do meio onde foi divulgado: **Foliar Anatomy and Microscopy of Six Species**
Identificação do meio onde foi divulgado: **Chemical Composition of Essential Oils, Biolog**
Identificação do meio onde foi divulgado: **Investigations on the essential oil composition**

Data do Cadastro: **28/04/2018 15:10:05**

Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **13:08** de **29/07/2021**.



ANEXOS C – ARTIGOS PUBLICADOS REFERENTES A TESE EM REVISTAS CIENTÍFICAS

doi.org/10.1002/cbdv.202300862

Research Article



www.cb.wiley.com

Chemical Profiles and Cytotoxic Activities of Essential Oils from Six Species of *Baccharis* Subgenus *Coridifoliae* (Asteraceae)

Valter Paes de Almeida,^{*[a]} Sara Emília Lima Tolouei,^[b, g] Manuel Minteguiaga,^[c, d] Douglas Siqueira de Almeida Chaves,^[e] Gustavo Heiden,^[f] Shabana Iqrar Khan,^[g] John Trott,^[g] Mei Wang,^[h] Eduardo Dellacassa,^[d] Vijayasankar Raman,^[g] Paulo Vitor Farago,^[a, g] Ikhlas Ahmed Khan,^[g] Arquimedes Gasparotto Junior,^[b, i] and Jane Manfron^{*[a, g]}

Several *Baccharis* species are popularly known in traditional medicine as “*carquejas*”, “*vassouras*”, “*ervas-santas*” and “*miomios*”, and are used as anti-inflammatories, digestives, and diuretics. This study aimed to investigate the chemical compositions and cytotoxic activities of essential oils (EOs) of six *Baccharis* species belonging to subgenus *Coridifoliae*, namely *B. albilanosa*, *B. coridifolia*, *B. erigeroides*, *B. napaea*, *B. ochracea*, and *B. pluricapitulata*. GC/MS analyses of the EOs showed that the oxygenated sesquiterpenes spathulenol (7.32–38.22%) and

caryophyllene oxide (10.83–16.75%) were the major components for all the species. The EOs of almost all species were cytotoxic against cancer (BT-549, KB, SK-MEL and SK-OV-3) and normal kidney (VERO and LLC-PK1) cell lines, whereas *B. erigeroides* EO showed cytotoxicity only against LLC-PK1. This article augments the current knowledge about the chemical-biological properties of *Baccharis* subgenus *Coridifoliae* and discusses the therapeutic potentials of these economically unexploited plants.

Introduction

The genus *Baccharis* L. (Asteraceae) is widespread in the Americas. It comprises about 442 species, 185 of them occurring in Brazil.^[1] In Latin America, different *Baccharis* species are commonly called (in Portuguese or in Spanish) “*carquejas*” (plants with cladodes), “*vassouras*”, “*ervas-santas*” and “*miomio*” (plants with regular leaves and stems),^[2] being used in folk medicine as anti-inflammatories, digestives, and diuretics.^[3] The medicinal properties of *Baccharis* species are attributed to chemical compounds usually found in the plants, which include: essential oils (EOs, rich in volatile mono- and sesquiterpenes),

and no volatile (or semi-volatile) flavonoids, phenolic acids, di- and triterpenes.^[4,5]

Baccharis is currently divided into seven subgenera: *Baccharis*, *Coridifoliae* (DC.) G.Heiden, *Heterothalamulopsis* (Deble, A.S.Oliveira & Marchiori) G.Heiden, *Heterothalamus* (Less.) G.Heiden, *Molina* (Pers.) Heering, *Oblongifoliae* (DC.) G.Heiden, and *Tarchonanthoides* Heering.^[1] The subgenus *Coridifoliae* comprises ten species, namely *B. albilanosa* A.S.Oliveira & Deble, *B. artemisioides* Hook. & Arn., *B. bicolor* (Joch.Müll.) G.Heiden, *B. coridifolia* DC., *B. erigeroides* DC., *B. napaea* G.Heiden, *B. ochracea* Spreng., *B. pluricapitulata* (Deble) G.Heiden, *B. scabrifolia* G.Heiden, and *B. suberectifolia* A.S.Oliveira & Deble.^[1] From

[a] V. Paes de Almeida, Prof. Dr. P. V. Farago, Prof. Dr. J. Manfron
Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, State University of Ponta Grossa, Ponta Grossa, Parana, Brazil
E-mail: valterpaesdealmeida@gmail.com
janemanfron@hotmail.com
pvfarago@gmail.com

[b] Dr. S. E. L. Tolouei, Prof. Dr. A. Gasparotto Junior
Departamento de Farmacologia, Federal University of Parana, Curitiba, Parana, Brazil
E-mail: saratolouei@gmail.com

[c] Prof. Dr. M. Minteguiaga
Espacio de Ciencia y Tecnología Química, Centro Universitario Regional Noreste, Universidad de la República, Tacuarembó, Uruguay
E-mail: maminteguiaga@gmail.com

[d] Prof. Dr. M. Minteguiaga, Prof. Dr. E. Dellacassa
Laboratório de Biotecnologia de Aromas, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
E-mail: edellac@fq.edu.uy

[e] Prof. Dr. D. S. d. A. Chaves
Department of Pharmaceutical Science, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Brazil
E-mail: chavesdsa@ufrj.br

[f] Prof. Dr. G. Heiden
Embrapa Clima Temperado, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil
E-mail: gustavo.heiden@embrapa.br

[g] Dr. S. E. L. Tolouei, Dr. S. I. Khan, J. Trott, Dr. V. Raman, Prof. Dr. P. V. Farago, Prof. Dr. I. A. Khan, Prof. Dr. J. Manfron
National Center for Natural Products Research, University of Mississippi, University, Mississippi, USA
E-mail: skhan@olemiss.edu
jmtrott@olemiss.edu
vrman@olemiss.edu
ikh@olemiss.edu

[h] Dr. M. Wang
Natural Products Utilization Research Unit, Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture, University, Mississippi, USA
E-mail: meiwang@olemiss.edu

[i] Prof. Dr. A. Gasparotto Junior
Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil
E-mail: arquimedesgasparotto@gmail.com

Article

Baccharis Species Essential Oils: Repellency and Toxicity against Yellow Fever Mosquitoes and Imported Fire Ants

Abbas Ali ^{1,*}, Farhan Mahmood Shah ¹, Jane Manfron ², Luciane M. Monteiro ², Valter P. de Almeida ², Vijayasankar Raman ^{1,†} and Ikhlas A. Khan ¹

¹ National Center for Natural Products Research, The University of Mississippi, University, MS 38677, USA; fshah@olemiss.edu (F.M.S.); vraman@olemiss.edu or vijay.raman@usda.gov (V.R.); ikhan@olemiss.edu (I.A.K.)

² Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, State University of Ponta Grossa, Ponta Grossa 84030-900, Brazil; janemanfron@hotmail.com (J.M.); lucianemendesmonteiro@gmail.com (L.M.M.); valterpaesdealmeida@gmail.com (V.P.d.A.)

* Correspondence: aali@olemiss.edu or dr_aliabbas@hotmail.com; Tel.: +1-662-915-3524

† Current address: National Identification Services, USDA-APHIS-PPQ, Beltsville, MD 20705, USA.

Abstract: Essential oils from five *Baccharis* species were screened for their toxicity and biting deterrence/repellency against yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.), and imported fire ants, including *Solenopsis invicta* Buren (RIFA), *Solenopsis richteri* Forel (BIFA) and their hybrids (HIFA). *Baccharis microdonta* DC. and *B. punctulata* DC. at 10 µg/cm² showed biting deterrence similar to DEET, *N,N*-diethyl-*meta*-toluamide at 25 nmol/cm², whereas the repellency of *B. pauciflosculosa* DC., *B. sphenophylla* Dusén ex Malme and *B. reticularioides* Deble & A.S. Oliveira essential oils was significantly lower than DEET against mosquitoes. Two major compounds from the active essential oils, kongol and spathulenol, also exhibited biting deterrence similar to DEET against mosquitoes. The highest toxicity exhibited against mosquitoes was by *Baccharis punctulata* essential oil (LC₅₀ = 20.4 ppm), followed by *B. pauciflosculosa* (LC₅₀ = 31.9 ppm), *B. sphenophylla* (LC₅₀ = 30.8 ppm), *B. microdonta* (LC₅₀ = 28.6 ppm), kongol (LC₅₀ = 32.3 ppm), spathulenol (LC₅₀ = 48.7 ppm) and *B. reticularioides* essential oil (LC₅₀ = 84.4 ppm). *Baccharis microdonta* essential oil showed repellency against RIFA, BIFA and HIFA at 4.9, 4.9 and 39 µg/g, respectively. *Baccharis microdonta* essential oil also showed toxicity with LC₅₀ of 78.9, 97.5 and 136.5 µg/g against RIFA, BIFA and HIFA, respectively, at 24 h post treatment.

Keywords: *Baccharis*; kongol; spathulenol; *Solenopsis invicta*; mosquitoes; essential oil



Citation: Ali, A.; Shah, F.M.; Manfron, J.; Monteiro, L.M.; de Almeida, V.P.; Raman, V.; Khan, I.A. *Baccharis* Species Essential Oils: Repellency and Toxicity against Yellow Fever Mosquitoes and Imported Fire Ants. *J. Xenobiot.* **2023**, *13*, 641–652. <https://doi.org/10.3390/jox13040041>

Academic Editor: Hu Wan

Received: 19 September 2023

Revised: 24 October 2023

Accepted: 25 October 2023

Published: 27 October 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Mosquitoes are vectors of many human and animal diseases [1]. These diseases result in high human mortality, especially in underdeveloped countries. The use of synthetic chemicals to manage mosquito populations is common and documented to be an effective approach for reducing mosquito-borne disease incidence [2]. Their repeated, long-term use, however, has led to the development of resistance in mosquitoes [3]. Insect repellents prevent mosquitoes from biting humans, resulting in the reduction of disease incidence [4]. Repellents are commonly used against mosquitoes to minimize the incidence of diseases by giving localized personal protection. DEET (*N,N*-diethyl-*meta*-toluamide) has been present in the market for more than half a century and is a gold standard for measuring the effectiveness of new repellents [5]. Imported fire ants, including red imported fire ant (*RIFA*) *Solenopsis invicta* Buren, black imported fire ants (BIFA) *S. richteri* Forel (Hymenoptera: Formicidae) and hybrids (HIFA) of these two species are significant pests throughout the southeastern United States, parts of western states, Mexico and Puerto Rico [6]. With increasing trade and transportation, RIFA is now reported from more than 20 countries and territories [7] and is considered the most serious invader [8,9]. Baits and contact synthetic insecticides are primarily used to manage imported fire ants. Repeated use of