

## Monografias Ocimum gratissimum

Benjamin Gilbert  
Lúcio Ferreira Alves  
Rita de Fátima Favoreto

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GILBERT, B., ALVES, L. F., and FAVORETO, R. F. Ocimum gratissimum. In: *Monografias de Plantas Mediciniais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II* [online]. Rio de Janeiro: Abifisa; Editora FIOCRUZ, 2022, pp. 145-176. ISBN: 978-65-5708-177-8. <https://doi.org/10.7476/9786557081778.0008>.

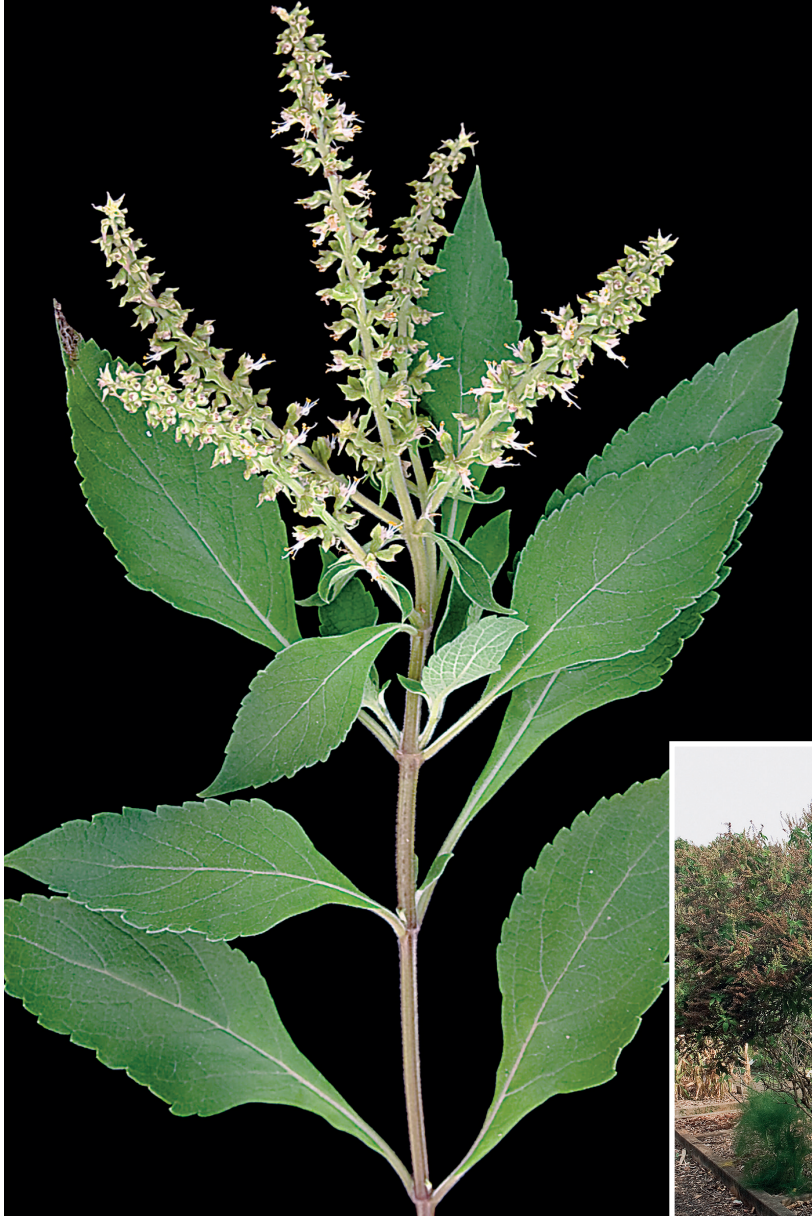


All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

***Ocimum gratissimum* L. - Alfavaca-cravo**  
Lamiaceae



*Ocimum gratissimum* L.



**Palavras-chave:** *Ocimum gratissimum*; alfavaca-cravo; antimicrobiano.

**Keywords:** *Ocimum gratissimum*; clove basil; antimicrobial.

### **Parte utilizada**

Folha e extremidade florida (Alonso, 2016).

### **Sinonímia**

*Ocimum guineense* Schumach e Thonn, *Ocimum viride* Willd (Lorenzi & Matos, 2008).

### **Nomes comuns**

No Brasil: alfavaca, manjerição-cheiroso, alfavação, alfavaca-cravo. Várias espécies do gênero *Ocimum*, em parte trazidos pelos povos africanos e que incluem *O. americanum* L., *O. basilicum* L., *O. gratissimum* L. e *O. minimum*, são conhecidas por variações dos nomes alfavaca e manjerição (Albuquerque & Andrade, 1998a; Pereira & Moreira, 2011).

### **Variedades e espécies botânicas correlatas**

Já foram citadas: *O. americanum* L., *O. basilicum* L., *O. gratissimum* L. e *O. minimum*. Vieira e colaboradores (2001, 2002) estudaram as diferenças química e morfológica em 12 acessos de *O. gratissimum*, para determinar se os óleos voláteis e os flavonoides presentes teriam aplicação como marcadores taxonômicos e para verificar a relação entre a RAPD (amplificação aleatória de DNA polimórfico) e esses marcadores. Os acessos morfológicamente descritos como *O. gratissimum* var. *gratissimum* apresentaram eugenol como o constituinte volátil principal e a cirsimarina como a flavona mais importante. Os acessos de *O. gratissimum* var. *macrophyllum* continham timol como componente principal do óleo essencial e xantomicrol como flavona mais abundante. Ainda mais um quimiotipo distinto (produzindo geraniol e uma mistura das flavonas cirsimarina, isotimiusina, xantomicrol e luteolina) foi encontrado em acessos geneticamente mais distantes dos outros dois grupos. Os acessos foram divididos de acordo com a composição dos constituintes voláteis principais em seis grupos: 1) timol: alfa-copaeno; 2) eugenol: espatulenol; 3) timol: p-cimeno; 4) eugenol: gama-muuroleno; 5) eugenol: timol: espatulenol e 6) geraniol.

### **História da utilização tradicional**

De acordo com Albuquerque e Andrade (1998b), as plantas africanas foram introduzidas no Brasil com os colonizadores europeus e o comércio dos escravos africanos. Ainda segundo esses autores, existem quatro espécies do gênero *Ocimum* utilizadas nos rituais afro-brasileiros tais como *equilibrar forças, eliminar energia negativa e in-*

veja e para banhar a cabeça do neófito: *O. americanum*, *O. basilicum*, *O. minimum* e *O. gratissimum*, espécie esta último assunto desta monografia.

### ***Distribuição geográfica***

O *Ocimum gratissimum* é originário da Ásia Oriental, e nos seus vários quimiotipos, amplamente distribuídos no mundo, cresce naturalmente na África, na Ásia, nas ilhas do Pacífico Sul e nas Américas. Ele é cultivado em várias regiões tropicais do mundo, como China, Taiwan, Taiti, Nova Caledônia, Ilhas Seychelles, Comores, Madagascar, Indonésia, África e no sul da Rússia, e em pequena escala no sul da França e no norte da África (USA, 2016).

### ***Descrição botânica***

#### ***Características macroscópicas***

O *Ocimum gratissimum* é um arbusto lenhoso e aromático, ereto, com até 1m de altura, de ramos quadrangulares, pubescentes, contendo folhas pecioladas, ovado-lanceoladas, serradas, de bordos duplamente dentados, membranáceas, de 4-8cm de comprimento; flores roxo-pálidas, dispostas em racemos paniculados eretos e geralmente em grupos de três. O fruto é do tipo cápsula, pequeno, apresentando quatro sementes esféricas. Toda a planta é aromática, a variedade mais comum lembrando cheiro de cravo-da-índia (Lorenzi & Matos, 2002).

#### ***Características microscópicas***

Martins e colaboradores (2009) observam que a anatomia foliar pode ser influenciada pela radiação solar recebida durante o crescimento, uma vez que a folha é um órgão plástico e sua estrutura interna adapta-se às condições externas. Dessa maneira, a intensidade e a qualidade espectral da radiação desempenham um papel fundamental no desenvolvimento morfológico da planta.

A anatomia da folha e do caule foram descritas por Costa e colaboradores (2013). Em vista frontal, a epiderme foliar da planta evidencia células com paredes anticliniais sinuosas, em ambas as faces, sendo mais acentuada na abaxial. As folhas são anfiestomáticas, característica comum à família Lamiaceae, e com estômatos diacíticos, mais frequentes na face abaxial.

Os estômatos observados foram identificados como diacíticos, visto que os estômatos estão envolvidos por duas células subsidiárias, cujo eixo maior forma um ângulo reto com o ostíolo, não correspondendo à descrição de estômato anomocítico. Em vista transversal, a epiderme é unisseriada, constituída por células retangulares, alongadas

periclinalmente, e revestida por cutícula delgada. A face adaxial possui células ligeiramente maiores do que aquelas da face abaxial. O mesofilo é dorsiventral, constituído por uma camada de parênquima paliçádico e quatro camadas de parênquima esponjoso. São encontrados tricomas toectores unisseriados, multicelulares, glandulares pel-tados e capitados em ambas as faces e especialmente nas nervuras.

Entre as espécies de Lamiaceae, é comum a presença de vários tipos de tricomas na epiderme foliar, sendo uma característica de grande valor para a identificação taxonômica. O pecíolo, em vista transversal, exibe duas leves projeções nas extremidades de sua porção superior, contendo um feixe vascular de tamanho reduzido e com estômatos diacíticos, mais frequentes na face abaxial. Está revestido por epiderme similar àquela descrita para a lâmina foliar. Apresenta faixa contínua de colênquima angular, constituída por três camadas, seguida por parênquima fundamental. O feixe vascular principal é colateral, em arco raso aberto, constituído por cinco feixes, e um menor em cada uma das projeções laterais do pecíolo. O caule tem contorno quadrangular, com faces levemente convexas, revestidas por epiderme unisseriada, e apresenta os mesmos tipos de tricomas observados na lâmina foliar e no pecíolo. O colênquima é angular, concentrado nos ângulos, com seis a oito camadas; o feixe vascular é colateral com 32 raios vasculares e calotas de fibras associadas ao floema.

### ***Cultivo e propagação***

O quimiotipo *cravo* é o mais cultivado, tendo 83% a 88% de eugenol no óleo essencial das folhas, quando cultivado em condições de sombreamento parcial sob sombrite azul 50% (Martins, 2006). É uma planta perene muito cultivada em hortas, quintais e jardins a partir de sementes. Pode ser propagada também por meio de estacas no espaçamento de 0,80m entre fileiras e 0,40m entre plantas. Adapta-se bem a qualquer tipo de solo. É recomendável a irrigação diária até o período de floração, que dura em torno de sessenta dias. A colheita das folhas pode ser realizada pela manhã ou entre 11h e 13h, período em que o teor de eugenol é mais elevado (Pereira *et al.*, 2011).

As suas propriedades farmacológicas variam de acordo com a quantidade e a natureza química do óleo essencial (Matos, 2002; Silva *et al.*, 1996, 1999).

### ***Constituintes químicos principais***

#### ***Óleos essenciais***

O óleo essencial está contido nos tricomas glandulares superficiais. Seu teor e o número de componentes isolados variam não somente pela genética, mas também de acordo com o local, a hora do dia e a época da colheita, período de desenvolvimento

(prefloração ou floração plena) e método de extração. Por exemplo, plantas coletadas por Dambolena e colaboradores (2010) em diferentes regiões do Quênia revelaram a presença de 32 componentes com predominância de eugenol 95,5% na região de Sagana e 70,1% em Yatta. Esses autores opinam que o teor de eugenol o torna superior ao óleo ou extrato bruto aquoso de cravo (*Syzygium aromaticum*). Já na planta também coletada no Quênia por Matasyoh e colaboradores (2007), o teor de eugenol foi de 68,81%, e no óleo das folhas de *O. gratissimum*, coletado em dois locais, variava de 70,1% a 95,5%.

Por sua vez, nos exemplares coletados em Camarões (Tchoumboungang *et al.*, 2005; Ngassoum *et al.*, 2003), Nigéria (Sainsbury & Sofowora, 1971; Sofowora, 1988) e Benin (Kpoviessi *et al.*, 2012) não foi detectada a presença de eugenol. Ngassoum e colaboradores (2003) e Tchoumboungang e colaboradores (2005) acharam timol, gama-terpineol e *p*-cimeno como componentes mais abundantes.

Sousa e colaboradores (1991) observaram que os espécimes da planta que crescem em Fortaleza (CE) diferem no conteúdo do óleo essencial de acordo com a parte da planta analisada. Assim, o óleo essencial obtido da inflorescência era constituído de eugenol (50%), 1,8-cineol (35%), terpineol (6%) e álcool tujílico (2%), enquanto a essência das folhas continha eugenol (77%), 1,8-cineol (12%), beta-cariofileno (2,3%) e (*Z*)-ocimeno (2,1%).

Freire, Marques e Costa (2006) observaram uma variação sazonal dos fenilpropanoides, monoterpênicos e sesquiterpênicos nas folhas frescas coletadas na fazenda experimental de plantas medicinais da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp), em Botucatu. O teor de eugenol variou de 50% no outono para 45% no verão, enquanto o do 1,8-cineol dobrou entre as duas estações, apresentando um valor de 16,8% no outono e de 32,6% no verão.

As análises realizadas por Silva e colaboradores (1999) mostraram que o teor máximo de eugenol ocorre às 12h (98%) do dia e o mínimo às 17h (11%), enquanto o pico de 1,8-cineol se dá no final do dia ou pela manhã. Essa observação coloca uma certa dúvida sobre as outras variações registradas por outros autores.

A composição do óleo essencial também variou com o tipo de extração, com os componentes principais obtidos por destilação a vapor (SD) ou em forno de micro-ondas adaptado para destilação (MO) e por extração supercrítica com CO<sub>2</sub> (SC). Também variou na quantidade obtida. No primeiro caso (SD), o teor de eugenol foi de 54,0% e de 1,8-cineol de 21,6%; com MO, o eugenol apresentou um percentual de 34,6% e 1,8-cineol de 22,6%, e com SC os teores foram de 73,1% e 5,6% para eugenol e 1,8-cineol, respectivamente (Silva *et al.*, 2004). É evidente que a extração favorece o eugenol de baixa volatilidade sobre a destilação, o que por sua vez favorece o cineol mais volátil.



### Flavonoides

Grayer e colaboradores (2000), usando o *Ocimum gratissimum* var *gratissimum* cultivado na Inglaterra ao ar livre, identificaram cinco flavonoides majoritários e sete minoritários. Os principais são: xantomicol (5, 4'-dihidroxi-6, 7, 8-trimetoxiflavona), circimaritina (5,4'-dihidroxi-6,7-dimetoxiflavona), rutina (3-O-rutinosídeo de quercetina), 3-O-rutinosídeo de kaempferol e vicenina (6,8-di-C-glucosil-apigenina).

Vieira e colaboradores (2001, 2002), em análise de diferentes acessos genéticos procedentes de vários países, encontraram um padrão semelhante na variedade brasileira mais rica em flavonoides; nesta, o timol predominava no óleo essencial. O flavonoide principal em variedades contendo eugenol era circimaritina (~100%), sem a presença notável de xantomicol. Na variedade geraniol, isotimiusina (5, 8, 4'-trihidroxi-6, 7-dimetoxiflavona, 21%) predominava.

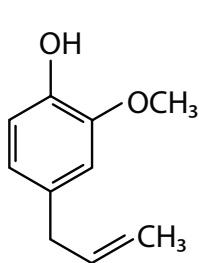
Um acesso nigeriano de *O. gratissimum* contém nevadensin (5,7-dihidroxi-6,8,4'-trimetoxiflavona (Ola *et al.*, 2009).

### Fenilpropanoides e polifenólicos

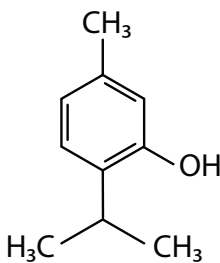
Além dos flavonoides mencionados, dois fenilpropanoides, além de eugenol, foram isolados dessa espécie. Moraes e colaboradores (2011) identificaram o ácido rosmarínico (cafeoil éster de ácido 3-[3, 4-dihidroxifenil]-lático), enquanto Casanova e colaboradores isolaram o ácido chicórico (di cafeoil éster de ácido L-tartárico) e o próprio ácido cafeico. Outras análises do extrato mostraram a presença de vários polifenólicos, entre eles: epicatequina, ácido cafeico, rutina e catequina (Chang *et al.*, 2014; Chiu *et al.*, 2012, 2014).

Outros componentes de *O. gratissimum* são discutidos por Martins (2006), que aborda o papel dos carotenoides em fotoproteção.

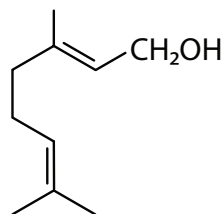
### Estruturas químicas



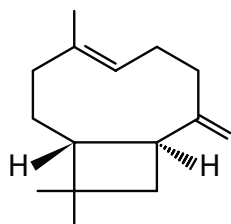
Eugenol



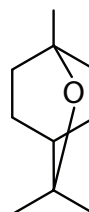
Timol



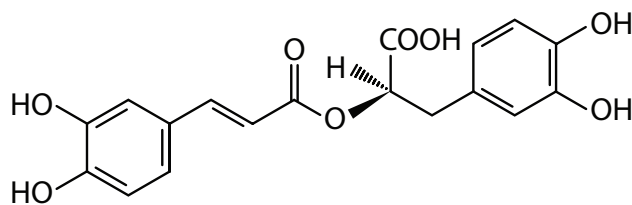
Geraniol



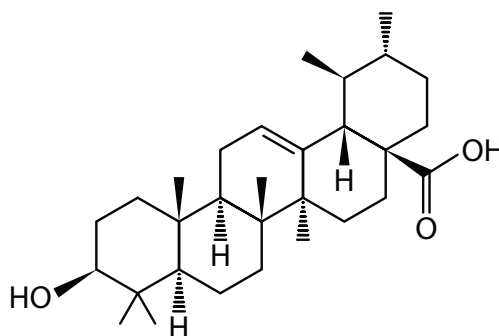
$\beta$ -Cariofeno



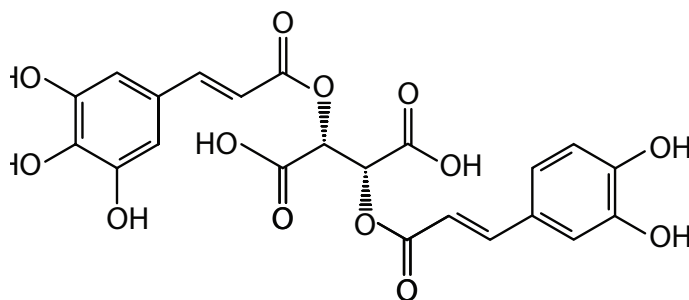
1,8-Cineol



Ácido rosmarínico



Ácido ursólico



Ácido chicórico



## ***Usos medicinais***

### ***Usos tradicionais***

O uso do extrato das folhas em um largo espectro de doenças e condições adversas de saúde, especialmente na África, é reportado por vários autores, entre eles: Ayensu (1978), Githinji e Kokwaro (1993) e Albuquerque e Andrade (1998a). Estes últimos autores comparam os usos no Brasil e na África, evidenciando a vinda tradicional ao Brasil com os escravos.

Em afecções broncopulmonares, são empregados decocções e xaropes das folhas frescas e raízes. Seus usos incluem: febre, resfriado, gripe, pneumonia, constipação nasal, sinusite, tosse, asma, bronquite e até tuberculose (Adamu, Nwoscú & Igbokwe, 2008; Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Kamaraj *et al.*, 2012; Kpoviessi *et al.*, 2012; Mahapatra *et al.*, 2009; Moura-Costa *et al.*, 2012; Nweze *et al.*, 2009; Pio Corrêa, 1984).

Em afecções dérmicas e peçonhentas, usos populares abrangem eczema, acne vulgar, micoses; em feridas, como cicatrizante; em picadas de insetos, inclusive de escorpião e até de cobras (Ajose, 2007; Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Kamaraj *et al.*, 2012; Kpoviessi *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2005). Na área gastrointestinal, as folhas e às vezes as raízes, em decocções ou xaropes, são utilizadas no combate a males estomacais, contra vômito e diarreia, em hemorroidas, como carminativo, e para tratamento de vermes intestinais em crianças (Kamaraj *et al.*, 2012; Kpoviessi *et al.*, 2012); além desses usos, contra hiperglicemia (Akah, John-Africa & Nworu, 2007). Na área de doenças inflamatórias, tem utilização em reumatismo (Effraim *et al.*, 2003). Na área geniturinária, *Ocimum gratissimum* é empregado em uretrite e candidíase (Matasyoh *et al.*, 2007). Attah e colaboradores (2012) descrevem o uso oral na Nigéria de um extrato aquoso das folhas para facilitar o parto sem dor.

O suco das folhas tem emprego no tratamento de conjuntivite e dores de ouvido (Kamaraj *et al.*, 2012; Kpoviessi *et al.*, 2012; Lahlou *et al.*, 2004). Há também descrição da utilização em odontologia (Matasyoh *et al.*, 2007; Nwinyi *et al.*, 2009). E no sistema nervoso central são empregadas as preparações de folhas, às vezes raízes, contra nervosismo, tontura, paralisia, convulsão, epilepsia e como analgésico em dor de estômago e cabeça (Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Effraim *et al.*, 2003; Kpoviessi *et al.*, 2012; Lorenzi & Matos, 2000; Mahapatra *et al.*, 2009; Matasyoh *et al.*, 2007; Nweze *et al.*, 2009; Okoli *et al.*, 2010).

Uma revisão do uso medicinal na África se encontra no Prelude Medicinal Plants Database (2016).

### ***Usos descritos em farmacopeias e documentos reconhecidos***

Na Nigéria e em outros países do oeste da África, os usos em medicina tradicional do *Ocimum gratissimum*, como no tratamento de infecções bacterianas e para diarreia, são citados na African Pharmacopoeia (Inter African Committee on Medicinal Plants and African Traditional Medicine, Organization of African Unity Scientific & Technical and Research Commission, 1985) e em Sofowora (1970), Aguiyi e colaboradores (2000) e Nwinyi e colaboradores (2009).

### ***Usos apoiados em dados clínicos***

Dois estudos clínicos suportam o uso de *O. gratissimum*, variedade cravo, na prevenção de placa dentária e sangramento gengival, um uso que associa-se com o emprego tradicional de óleo de cravo em higiene odontológica (Pereira *et al.*, 2011; Holanda *et al.*, 2012).

## ***Farmacologia***

### ***Atividade antioxidante***

Antioxidantes e sequestradores de radicais livres previnem várias doenças, entre elas as doenças cardíacas, algumas doenças neurodegenerativas, diabetes e câncer. Também têm emprego na conservação de produtos farmacêuticos e alimentícios. Jayashree e Subramanyam (1999) identificaram eugenol, sendo o principal antioxidante (com  $IC_{50} = 0,04$ microl/ml) e presente no óleo essencial de *Ocimum gratissimum*; eles comentam o papel deste na inibição da biossíntese de micotoxinas, como aflatoxina.

Trevisan e colaboradores (2006) avaliaram a hidrodestilação de caule e folha de cinco espécies de *Ocimum* spp., mostrando que o óleo essencial de *Ocimum gratissimum* é altamente antioxidante nos ensaios de peroxidação do 2,2-difenil-picrilhidrazila (DPPH) ( $IC_{50} = 0,94$ microl/ml xantina oxidase e 0,29microg/ml), confirmando o papel de eugenol, 54% do óleo, em análises de cromatografia gasosa acoplada a espectro de massa (GCMS).

Pereira e Maia (2007) e Dambolena e colaboradores (2010) confirmaram esse achado, mas Akinmoladun e colaboradores (2007) apontam a contribuição também dos polifenólicos como antioxidantes quando se trata do extrato metanólico.

O extrato metanólico em concentração de 25 microg/ml protege os macrófagos peritoneais murinos, *in vitro*, dos danos causados por radicais livres produzidos por nicotina (Mahapatra *et al.*, 2009). Da mesma forma, a ação antioxidante do extrato etanólico protege o cérebro contra isquemia em ratos (Bora, Shri & Monga, 2011).

Chao e colaboradores (2017b) mostraram que o extrato aquoso de *Ocimum gratissimum*

protege contra o estresse oxidativo nas células Schwann (RSC096), causado por água oxigenada. Esse estresse ocorre durante a terapia de transplante de células, no reparo de lesão da medula espinhal. Os dados encontrados sugerem que o extrato pode minimizar os efeitos ocasionados nas células, modulando o caminho apoptótico na terapia de transplantes celulares.

### **Atividade antifúngica**

A presença do eugenol confere à planta, a seus extratos e ao óleo essencial ação antifúngica contra *Cryptococcus neoformans*, causa de infecções pulmonares e meningite em portadores de HIV (Braga *et al.*, 2007; Lemos *et al.*, 2005), e contra os fitopatógenos *Alternaria alternata*, *Botryosphaeria rhodina*, *Phytophthora* sp., *Rhizoctonia solani* e *Sclerotium rolfsii* (Benini *et al.*, 2010; Faria *et al.*, 2006).

Outras patogenias em pacientes imunocomprometidos que são suscetíveis à ação de eugenol incluem candidíase, asma e rinosinusite. Assim, o eugenol apresenta atividade contra os patógenos oportunistas: *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, *Aspergillus niger*, *A. flavus* e *A. ochraceus*. O eugenol também se mostra ativo em *Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes*, fungos responsáveis pelo pé de atleta e outras micoses de pele.

O eugenol mostra atividade contra fungos contaminantes de alimentos que podem gerar micotoxinas como *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium expansum* e *P. verrucosum*, *P. chrysogenum* e nas dermatoses veterinárias causadas por *Microsporum canis* e *M. gypseum* (Nakamura *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2005; Faria *et al.*, 2006; Braga *et al.*, 2007; Matasyoh *et al.*, 2007, 2008; Nguefack *et al.*, 2009; Nweze & Eze, 2009; Kpoviessi *et al.*, 2012).

Dambolena e colaboradores (2010) mostraram em ensaios *in vitro* a atividade de eugenol no óleo de *Ocimum gratissimum* contra *Fusarium verticillioides*, um fungo que produz a micotoxina fumonisina B1 e que em diversas regiões do Quênia contamina grãos estocados. Os fungos *Fusarium*, *Rhizoctonia* e *Macrophomina* são fitopatogênicos suscetíveis ao óleo essencial das folhas secas de *Ocimum gratissimum*, apresentando concentração inibitória mínima (MIC) entre 31 e 125 microg/ml (Mohr *et al.*, 2017).

Em alguns casos, os extratos demonstraram sinergia com antimicóticos sintéticos (Nweze & Eze, 2009).

Em contraste com autores já citados, Moura-Costa e colaboradores (2012) não encontraram atividade antifúngica contra *Candida* sp., com o decocto aquoso nem com o extrato hidroalcoólico (50% e 70%) das folhas secas. Os autores atribuem o fenômeno a possíveis diferenças nos extratos e à maneira de preparo.

### ***Atividade antibacteriana***

O óleo essencial de *O. gratissimum*, em geral da variedade cravo, contendo predominantemente eugenol, mostra atividade *in vitro* contra um largo espectro de bactérias, sendo mais ativo contra as *Gram*-positivas do que as *Gram*-negativas (Ekhaise, Soroh & Falodun, 2010; Kpoviessi *et al.*, 2012; Nakamura *et al.*, 1999). Nwinyi e colaboradores (2009) observaram a mesma inibição com extratos aquosos e hidroalcoólicos. A atividade é comumente atribuída à presença de eugenol (Matasyoh *et al.*, 2007), embora o efeito do timol não possa ser excluído nos quimiotipos, contendo esse conhecido componente antibacteriano (Franco *et al.*, 2007; Janssen *et al.*, 1989; Ngassoum *et al.*, 2003; Pereira *et al.*, 2004). O *Staphylococcus aureus* é associado a espinhas e furúnculos e também a infecções graves como pneumonia, meningite, endocardite e septicemia. Entre as bactérias *Gram*-negativas examinadas pelos mesmos autores, também inibidas mas em dose maior, figura a *Escherichia coli*, que pode causar diarreia e infecções do trato urinário. Adebolu e Oladimeji (2005) não encontraram atividade com o extrato aquoso, apesar de o uso deste ser popular (Ilori *et al.*, 1996). Junaid e colaboradores (2006) observaram a inibição dessa e de outras bactérias com o extrato aquoso das folhas ao frio. Em muitos dos trabalhos publicados, as análises química qualitativa e quantitativa do produto usado não foram feitas, dificultando conclusões definitivas quanto aos componentes responsáveis por ação e doses registradas.

Entre as outras bactérias que infectam o intestino ou as vias urinárias, há resultados positivos de preparações de *Ocimum gratissimum* contra *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp., *Salmonella enteritis* e *Shigella flexneri* (Nakamura *et al.*, 1999). Também atuam de forma positiva em *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitis*, *Bacillus cereus* e *Aeromonas hydrophila* (Akinyemi *et al.*, 2005; Junaid *et al.*, 2006). E há relatos de atividade em *Shigella disenteridae*, *Plestomonas shigelloides* e *Aeromonas sobria* (Ilori *et al.*, 1996). Offiah e Chikwendu (1999), baseados em experiências com camundongos, alertaram para o fato de que a atividade contra diarreia poderia também ser associada a uma inibição parcial do movimento intestinal.

Vários autores examinaram cepas resistentes de bactérias *Shigella* sp. (Iwalokun *et al.*, 2001), *Staphylococcus aureus* multirresistente (Akinyemi *et al.*, 2005; Junaid *et al.*, 2006). Coutinho e colaboradores (2011) obtiveram resultados clínicos quando associaram o extrato metanólico ou hexânico a norfloxacin; deduziram estar havendo inibição de uma bomba de efluxo proveniente da preparação. Braga e colaboradores (2011) observaram o mesmo sinergismo com os antibióticos gentamicina, canamicina, amicacina e neomicina em *E. coli* e *S. aureus*, e Nweze e Eze (2009) com ciprofloxacina e ampicilina contra *Proteus mirabilis*, mas não com uma determinada cepa (ATCC 11775) de *E. coli*.

Estudos *in vitro* mostraram a atividade antibacteriana do óleo essencial das folhas, da variedade química eugenol, contra patógenos da gastroenterite (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *Shigella flexneri*), e resultados sugerem uma ação disruptiva na membrana do citoplasma (Chimnoi *et al.*, 2018).

Talabi e Makanjuota (2017), em estudos *in vitro*, demonstraram a atividade do extrato aquoso etanólico das folhas secas de *O. gratissimum* em relação a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus* e do extrato aquoso das folhas contra *P. aeruginosa*.

#### *Atividade antiviral*

Ayisi e Nyadedzor (2003) mostraram que o decocto aquoso das folhas de *O. gratissimum* é um inibidor *in vitro* da replicação e da citopaticidade de HIV-1 e HIV-2, em cultura de células Molt-4, atingindo 90% de inibição mesmo após duas horas da infecção, uma demora que tornaria AZT ineficaz. Nos ensaios para HIV-2, os índices antivirais para o extrato aquoso das folhas foram  $EC_{50} = 0,075\text{mg/ml}$  por tratamento após quarenta minutos e  $EC_{50} = 0,13\text{mg/ml}$  por tratamento duas horas após a infecção viral. A inibição do vírus HIV-1 ocorreu com  $EC_{50} = 0,01\text{mg/ml}$ .

Moura-Costa e colaboradores (2012), usando o extrato hidroalcoólico (50%) da planta inteira, mostraram atividade *in vitro* contra poliovírus e *Herpes simplex* (HSV-1), com índices de segurança (citotoxicidade/atividade antiviral) de 40,3 e 62, respectivamente, índices esses superiores aos das cinco outras espécies que mostraram atividade antiviral no estudo. As espécies de *O. sanctum*, *O. basilicum* e *O. americanum* também exibem atividade contra HSV-1 (Yucharoen *et al.*, 2011).

#### *Atividade leishmanicida e tripanossomicida*

Tanto o extrato hidroalcoólico (90%) das folhas de *O. gratissimum* quanto seu óleo essencial (quimiotipo eugenol) têm boa atividade *in vitro* contra as formas amastigota de *Leishmania amazonensis* ( $IC_{50} = 100\text{mcg/ml}$ , MIC = 150mcg/ml) e promastigota ( $IC_{50} = 135\text{mcg/ml}$ , MIC = 150mcg/ml) de *L. amazonensis* (Ueda-Nakamura *et al.*, 2006). Braga e colaboradores (2007) relatam a concentração inibitória mínima (MIC) de 71mcg/ml em promastigota de *L. chagasi*, com o extrato metanólico das folhas, enquanto Oliveira e colaboradores (2009) observaram um  $IC_{50} = 75\text{mcg/ml}$  com o óleo essencial no mesmo parasito. Luize e colaboradores (2005) mediram a inibição de crescimento de *L. amazonensis* pelo extrato hidroalcoólico das folhas, achando valores de 54,7% e 91,5%, respectivamente, em promastigota e amastigota, valores maiores que o de 28,3% observado com epimastigota de *Trypanosoma cruzi*. A análise do óleo ou extrato foi reportada como componente principal – o eugenol exibiu atividade maior do que o óleo (Ueda-Nakamura *et al.*, 2006). A variabilidade química dificulta

a comparação dos resultados de um autor com os de outro (Oliveira *et al.*, 2009), mas a observação de Ueda-Nakamura e colaboradores (2006) de que a *Leishmania* sofre profundas alterações estruturais na presença do eugenol explica a atividade das preparações contendo esse componente.

Adamu, Nwosu e Agbede (2009) avaliaram o efeito do extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* sobre *T. brucei* em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Embora em ambos os casos houvesse indicações clara de atividade, os resultados não convenceram os autores de que o uso popular dessa planta contra a doença tivesse uma base farmacológica.

Abiodun e colaboradores (2012), trabalhando com dez plantas nigerianas, indicadas por estudos etnobotânicos, com *Trypanosoma brucei rhodesiense* em testes *in vitro*, mostraram que as extrações de *O. gratissimum* feitas com metanol, acetato de etila e hexano eram as mais ativas e com melhores índices de seletividade das espécies estudadas. Nesses estudos, não há indicação da variedade química.

Em ensaios *in vitro*, *Ocimum gratissimum* mostrou-se ativo contra o tripanossomatídeo *Herpetomonas samuelpessoai* (Holetz *et al.*, 2003).

### **Atividade antimalarial**

Vários estudos foram feitos sobre a atividade antimalárica dos óleos essenciais (Agomo, Idigo & Afolabi, 1992; Tchoumboungang *et al.*, 2005) ou com extratos (Abiodun *et al.*, 2011) de *Ocimum gratissimum* em ensaios *in vitro* ou no tratamento da malária experimental em camundongos. Esses estudos revelam uma atividade moderada contra várias espécies de *Plasmodium*, porém não informam a presença ou ausência de eugenol, o componente principal presente na maioria dos quimiotipos. Kamaraj e colaboradores (2012), no sul da Índia, fazendo uso do extrato metanólico das folhas de uma variedade rica em eugenol (Bagavan *et al.*, 2011), encontraram atividade moderada nos testes *in vitro* e boa seletividade contra a 3D7 cloroquina sensível, variedade de *P. falciparum* ( $IC_{50} = 30\mu\text{g/ml}$ ).

### **Atividade antitumoral**

O emprego tradicional do gênero *Ocimum* para combater câncer é comentado por Nangia-Makker e colaboradores (2007, 2013), tanto em relação à espécie *O. sanctum* como também à *O. gratissimum*. Vários estudos sobre as folhas desta última espécie abrangem testes em modelos *in vitro* e *in vivo* que incluíram tumores de mama, pulmão, próstata e osteossarcoma. Os trabalhos foram feitos principalmente com o extrato aquoso das folhas que Ekunwe e colaboradores (2010) mostraram ser mais ativo do que o extrato etanólico. Os efeitos observados incluíram inibição de crescimento do tumor e da quimiotaxia e diminuição da angiogênese, da morfogênese e da atividade



das metaloproteínas matriz zinco-dependentes MMPs-2 e -9 em células tumorais de mama (Nangia-Makker *et al.*, 2007, 2013). Também foram observadas a inibição da proliferação de células tumorais da próstata (Ekunwe *et al.*, 2010), a diminuição da viabilidade de células de adenocarcinoma do pulmão *in vitro*, a ativação das caspases -3, -8 e 9 (Chen *et al.*, 2011) e a indução de apoptose em células de osteossarcoma (Lin *et al.*, 2014).

Os componentes eugenol, apigenina e ácido ursólico não reproduziram os efeitos do extrato bruto (Nangia-Makker *et al.*, 2007). Chang e colaboradores (2010) haviam mostrado que o ácido cafeico induzia apoptose em células tumorais cervicais humanas, sugerindo que um possível contribuinte à atividade antitumoral fosse o ácido cafeico ou talvez outros dos polifenóis presentes, hipótese compatível com a maior atividade do extrato aquoso.

Em estudo comparativo em células tumorais *in vitro*, evidenciou-se que o extrato aquoso de *Ocimum basilicum* é mais eficiente do que o de *Ocimum gratissimum* contra células de câncer de mama (MCF-7). O extrato de *O. basilicum* promoveu efeitos citostáticos, interferindo na viabilidade celular mesmo após interrupção do tratamento. O extrato de *O. gratissimum* se mostrou menos ativo na proliferação e no metabolismo celular (Torres *et al.*, 2018).

#### ***Atividade hepatoprotetora e antioxidativa***

Chiu e colaboradores (2012, 2014) investigaram a ação hepatoprotetora do extrato aquoso das folhas de *Ocimum gratissimum*, administrado via oral, em ratos pré-tratados intraperitonealmente com tetracloreto de carbono, um agente que, por meio principalmente do radical livre  $\cdot\text{CCl}_3$ , ocasiona vários efeitos patogênicos, entre eles oxidação lipídica. O extrato de *Ocimum gratissimum* aumenta a catalase sérica e o nível antioxidante, reduzindo a ocorrência de várias proteínas implicadas em toxicidade hepática. O efeito é semelhante àquele oferecido por silimarina, um clássico hepatoprotetor polifenólico. A análise do extrato mostrou 11,1% de polifenólicos e 4,5% de flavonoides, entre eles epicatequina, ácido cafeico, rutina e catequina, componentes esses também identificados por Chang e colaboradores (2014) em seu estudo da atividade protetora de *Ocimum gratissimum* contra efeitos cardíacos de cirrose hepática. Os autores sugerem uma dose de 20mg/kg em humanos (Chiu *et al.*, 2014). Zamin (2011) ressalta que essa dose não apresenta risco de toxidez para o ser humano.

Uhegbu e colaboradores (2012), em um trabalho paralelo em ratos, mas usando extrato metanólico a 40mg/kg, via oral, demonstraram um alto grau de proteção hepática contra os efeitos tóxicos de tetracloreto de carbono, inibindo alterações dos



níveis de enzimas hepáticas sinalizadoras de intoxicação e de alterações histopatológicas do fígado.

Ajayi e colaboradores (2017a, 2017b, 2019) demonstraram que a fração rica em flavonoides, a partir do extrato das folhas de *O. gratissimum*, possui significativa modulação do comportamento de doenças induzidas por lipopolissacarídeo (LPS), em resposta inflamatória e estresse oxidativo em camundongos – o que sugere uma importante estratégia terapêutica no abrandamento dos processos de doença hepática e neuronal mediada por LPS.

### ***Função renal***

O extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* mostrou potencial terapêutico em ratos com nefrotoxicidade induzida por gentamicina (100mg/kg, i.p.) após 28 dias de tratamento oral com o extrato (Ogundipe *et al.*, 2017).

### ***Atividade cardioprotetora***

O estresse oxidativo ocasionado por água oxigenada (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ou por tetracloreto de carbono (CCl<sub>4</sub>) pode resultar em apoptose de células miocíticas cardíacas, com prejuízo da função cardíaca. Como no caso do fígado, já discutido, esse efeito oxidativo pode ser inibido pelos extratos aquosos de folhas de *Ocimum gratissimum* (Chang *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2012). Lee e colaboradores (2011) concluíram que o extrato aquoso age por um caminho mitocondrial e propõe mecanismos para inibição de apoptose. Lahlou e colaboradores (2004), em experiências com óleo essencial aplicado via endovenosa em ratos, atribuíram o efeito hipotensor à vasodilatação, principalmente ao eugenol, agindo no sistema nervoso autônomo, por ser independente de os animais serem anestesiados ou não.

Assim, a hipertrofia cardíaca ocasionada por cirrose hepática pode ser evitada pelo tratamento com o extrato aquoso e folhas de *Ocimum gratissimum* e com silimarina, esta última um conhecido hepatoprotetor (Chang *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2012).

Akinrinde e colaboradores (2016) mostraram que o extrato clorofórmico de *O. gratissimum* e o ácido gálico protegiam contra toxicidade renal e cardíaca em ratos Wistar, induzida por cloreto de cobalto. Os resultados reverteram os efeitos sobre a pressão arterial, o *status* antioxidante e caspase 8 pró-apoptótica.

### ***Efeito hipotensivo***

Experiências *in vitro* ou por aplicação endovenosa do óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* mostraram um efeito vasorrelaxante, associado com eugenol (Interaminense *et al.*, 2005, 2007; Lahlou *et al.*, 2004; Pires *et al.*, 2012).

### ***Atividade analgésica e anti-inflamatória***

Tanto o óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* quanto os extratos aquoso, hidroalcoólico e metanólico administrados via oral em camundongos exercem efeitos analgésico e anti-inflamatório.

O óleo essencial (contendo 52% de eugenol), administrado via oral em camundongos, reduziu o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético. A administração por via oral, na dose de 30mg/kg, reduziu as contorções em 37,6%, e na dose de 100mg/kg em 57,8%, contra uma redução de 54,5% observada com indometacina 10mg/kg (Rabelo *et al.*, 2003).

Resultados semelhantes foram obtidos por Okiemy-Andissa e colaboradores (2004), empregando extratos aquoso e hidroalcoólico das partes aéreas, nas doses de 400 e 800mg/kg, por via oral em camundongos. O extrato hidroalcoólico era mais ativo, dando uma redução nas contorções de 64% em comparação com 69% com paracetamol 20mg/kg. Tanko e colaboradores (2008) usaram um extrato aquoso das folhas, mas aplicaram via intraperitoneal, em camundongos, nas doses de 50, 100 e 200mg/kg. A redução das contorções subiu de 66,4% a 50mg/kg a 90,5% a 200mg/kg, com o controle positivo piroxicam mostrando 74,8% de redução a 20mg/kg, via intraperitoneal. Okiemy-Andissa e colaboradores (2004) e Tanko e colaboradores (2008) também empregaram o ensaio da placa quente, medindo a demora do animal a lambe a pata após exposição ao calor. Os camundongos do grupo controle que reagiram ao calor em 5,2 segundos passaram a reagir após 28,2 e 41 segundos, respectivamente, quando pré-tratados com 400 e 800mg/kg de *Ocimum gratissimum* aqui descritos, extrato aquoso, via oral, passando a 41 a 48,2 segundos quando tratados com 400 e 800mg/kg de extrato hidroalcoólico (Okiemy-Andissa *et al.*, 2004). Tanko e colaboradores (2008) obtiveram resultados semelhantes medindo e mostrando também que a latência da reação aumenta com o aumento do intervalo deixado entre o pré-tratamento e o ensaio de placa quente, de trinta até 120 minutos. Piroxicam (20mg/kg, intraperitoneal), o controle positivo, teve um efeito semelhante ao da dose de 200mg/kg do extrato.

No terceiro modelo experimental, o edema induzido pela injeção de formalina 2,5% na pata traseira de camundongos ou ratos, os três grupos citados demonstraram atividade na segunda fase – no efeito tardio, inflamatório, da formalina (Rabelo *et al.*, 2003; Tanko *et al.*, 2008). Rabelo e colaboradores (2003) e Paula-Freire e colaboradores (2013, 2014, 2016) administraram o óleo essencial rico em eugenol, via oral, enquanto Tanko e colaboradores (2012) aplicaram o extrato metanólico, via intraperitoneal. Rabelo e colaboradores (2003) registraram uma redução do edema por 25,3% até 60,9%, conforme a dose de 10mg/kg até 100mg/kg.

Vários componentes químicos são sugeridos como responsáveis pela ação contra dor.

Rabelo e colaboradores (2003) citam eugenol, que era o componente maior do óleo essencial usado, mas ainda apontam 1,8-cineol e trans-cariofileno, que também estão presentes; como ressaltaram Galindo, Pultrini e Costa (2010), deve-se levar em consideração uma provável sinergia entre os vários componentes. O eugenol inibe a síntese de sintase de óxido nítrico induzível (iNOS), dependente de LPS em macrófagos murinos RAW 264.7 (Li *et al.*, 2006). Zamin (2011) menciona também polifenólicos (flavonoides, lignanas e taninos), e Costa e colaboradores (2012) identificaram ácido rosmarínico, o mais importante desse grupo na inibição do efeito inflamatório em asma.

Esses e outros autores levam à conclusão de que extratos das folhas têm um papel importante na terapia de inflamação e estresse oxidativo em doenças crônicas, como a artrite (Ajayi *et al.*, 2017c), intoxicação hepática e colite (Alabi *et al.*, 2018; Ajayi *et al.*, 2017a, 2017b, 2019).

#### ***Efeito sobre o sistema gastrointestinal***

O óleo essencial de *Ocimum gratissimum*, variedade contendo 38% a 55% de cineol e 35% a 21% de eugenol, relaxa o íleo isolado de cobaias, compatível com utilização popular no tratamento de perturbações intestinais (Madeira *et al.*, 2002, 2005). Embora se reconheça que o efeito envolva eugenol e 1, 8-cineol, estes não reproduzem toda a atividade observada no óleo.

Um efeito gastroprotetor foi demonstrado em ratos com o extrato metanólico das folhas, por Akah, John-Africa e Nworu (2007), e o extrato aquoso, por Nwangwu e colaboradores (2013). O extrato metanólico, em doses de 200, 400 e 800mg/kg, administrado via oral, em ratos, efetivamente protegeu o sistema gastrointestinal contra ulceração induzida por indometacina ou álcool e em menor grau contra ulceração produzida por estresse (Akah, John-Africa & Nworu, 2007). O extrato aquoso, nas doses de 75, 150 e 250mg/kg, administrado via oral, reduziu a ulceração por 29%, 46,2% e 52,9%, respectivamente, e a secreção gástrica em volume e acidez por 16,2%, 35,9% e 52,1%, respectivamente, em coelhos sujeitos a ligação pilórica (Nwangwu *et al.*, 2013). O extrato das folhas de *O. gratissimum*, fração polifenólica (200, 400 e 800mg/kg, ratos), também mostrou eficácia, dose dependente, em colite induzida por dextrana. Os resultados mostraram ação anti-inflamatória e antioxidante com reparação aos danos da mucosa, em colite experimental (Alabi *et al.*, 2018).

#### ***Atividade imunomoduladora***

Mahapatra e colaboradores (2009, 2011) e Mahapatra, Chakraborty e Roy (2011) examinaram o papel protetor do eugenol e do extrato aquoso de *Ocimum gratissimum*

sobre a perturbação imunológica provocada em macrófagos murinos por nicotina. Foi demonstrado que eugenol e o extrato aquoso das folhas suprimem a expressão de TNF-alfa e outros fatores envolvidos na produção de radicais livres, restaurando o equilíbrio das citocinas Th1 (TNF- $\alpha$ , IL-12) e Th2 (IL-10, TGF- $\beta$ ) e a função imunológica dos macrófagos.

O extrato metanólico de *Ocimum gratissimum* e o de ácido rosmarínico reduzem o número de leucócitos e eosinófilos, em lavagem broncoalveolar em alergia respiratória murina, em modelos de asma (Costa *et al.*, 2012). Esses efeitos são ligados a modificações do sistema imunológico.

### **Atividade antidiabética**

Egesie e colaboradores (2006) avaliaram atividade do extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (70mg/kg, via intraperitoneal). Os ratos foram divididos em 18 grupos com ou sem estreptozotocina, com doses diárias diversas do extrato de 250 a 1500mg/kg, durante três dias, e mostraram que o extrato de *O. gratissimum* tem propriedades hipoglicêmicas sem aparentar toxicidade. O mecanismo de ação associado ao efeito hipoglicêmico não ficou claro.

Rao, Veeresham e Asres (2013), em testes *in vitro* e *in vivo*, avaliaram a capacidade de extratos de quatro plantas popularmente utilizadas e de seus componentes por inibir atividade da aldose redutase, uma enzima que, na presença de uma concentração elevada de glicose na lente ocular, produz um excesso de sorbitol cujos metabólitos resultam em opacidade e consequente cegueira. O ácido ursólico, ácido triterpênico, componente do extrato metanólico de *O. gratissimum*, mostrou ser um inibidor de aldose redutase ( $IC_{50} = 14,47\text{microM}$ ) mais potente que aminoguanidina ( $IC_{50} = 50,47\text{microM}$ ), utilizada como padrão de referência nos ensaios (Gupta *et al.*, 2013). Os autores concluem que o extrato ( $IC_{50} = 70,78\text{mg/ml}$ ) teria um alto potencial como agente protetor contra a cegueira resultante do diabetes.

Outros estudos em ratos diabéticos, induzidos por aloxana (Aguiyi *et al.*, 2000; Ayinla *et al.*, 2011) e por estreptozotocina (Casanova *et al.*, 2014; Oguanobi, Chijioke & Ghasi, 2012a, 2012b), confirmaram esses resultados. O extrato aquoso provou ser mais ativo que o etanólico (Oguanobi, Chijioke & Ghasi, 2012a), e entre os componentes, além do ácido ursólico (Silva Lima *et al.*, 2018). Casanova e colaboradores (2014) identificaram ácido chicórico (ácido di cafeoil-tartárico). No entanto, componentes de *O. gratissimum* outros que esses dois ácidos podem desempenhar um papel contra diabetes tipo 2.

Okoduwa e colaboradores (2017), por exemplo, acharam atividade significativa na fração butanólica do extrato metanólico das folhas em ratos diabéticos induzidos por

estreptozotocina. No fracionamento, o extrato metanoico já tinha passado por extrações que teriam removido ácidos citados.

Outros efeitos colaterais de diabetes, além da formação de sorbitol na lente ocular por aldose redutase, já citada, foram reduzidos por extratos de *Ocimum gratissimum*. Okon e colaboradores (2017), por exemplo, documentaram a redução do estresse oxidativo resultante da ação hipoglicemiante em ratos, em que diabetes tipo 1 foi induzida por estreptozotocina. O extrato seco aquoso das folhas, administrado por via intragástrica, restaurou os níveis da catalase das hemácias e teve uma ação hipoglicemiante superior à própria insulina.

Shittu e colaboradores (2016) avaliaram os efeitos do extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* sob parâmetros hematológicos no estresse oxidativo em ratos diabéticos. O diabetes foi gerado por aloxano (100mg/kg) e os animais tratados com o extrato de *O. gratissimum* (400mg/kg), assim revertendo a anemia induzida pela hemólise de hemácias decorrente do aumento de peróxidos lipídicos.

#### ***Atividades anticonvulsivante, sedativa e ansiolítica***

Freire, Marques e Costa (2006) examinaram o efeito do óleo essencial de *Ocimum gratissimum* no sistema nervoso central em camundongos, evidenciando uma ação sedativa pelo aumento de tempo de sono induzido por barbiturato, via intraperitoneal. Mostraram também atividade anticonvulsivante em animais tratados via subcutânea, com pentilenotetrazol (PTZ), ou sujeitos a eletrochoque. Inicialmente opinaram que os efeitos fossem atribuíveis parcialmente ao eugenol presente de acordo com observação anterior de Madeira e colaboradores (2002). No entanto, quando eugenol e 1,8-cineol e outro componente presente, trans-cariofileno, foram examinados por Galindo, Pultrini e Costa (2010), individualmente ou em combinação, os autores chegaram à conclusão de que a atividade do óleo essencial não podia ser atribuída a esses componentes sozinhos, mas dependia de sinergia com outras substâncias ainda não identificadas.

Okoli e colaboradores (2010), cientes do uso tradicional dessa planta na Nigéria como anticonvulsivante, retomaram o efeito contra convulsões induzidas em camundongos por pentilenotetrazol (PTZ), mas com extratos metanólico e com éter de petróleo, obtido das folhas em vez do óleo essencial, fazendo o pré-tratamento via oral com 200 ou 400mg/kg. Os resultados mostraram que ambos os extratos aumentaram a latência de convulsões e reduziram a mortalidade dos animais. O extrato metanólico era distintamente mais eficaz como anticonvulsivante que o de éter de petróleo, confirmando que o efeito não decorre somente da presença de eugenol que estava presente em ambos os extratos. No entanto, quando foram administrados os mesmos extratos, nas mesmas

dosagens no teste de campo aberto, foi o extrato com éter de petróleo que mostrou a maior redução em atividades locomotoras e exploratórias e de *grooming* (asseio), efeitos esses associados com uma atividade ansiolítica. Os autores ressaltam que essas atividades devem ser devidas a substâncias presentes nos extratos, mas não no óleo essencial.

Ibironke e colaboradores (2015), examinando o efeito de *O. gratissimum* no comportamento neurológico em camundongos após injeção via i.p. de atropina (3mg/kg), descartaram qualquer participação significativa do sistema colinérgico nas alterações neurocomportamentais induzidas por *Ocimum gratissimum* em camundongos.

### **Higiene bucal**

Pereira e colaboradores (2011) compararam *Ocimum gratissimum* (formulação não definida) com digluconato de clorhexidina em um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado. Ensaio semelhante foi conduzido por Holanda e colaboradores (2012) usando um gel contendo 3% de *O. gratissimum* (óleo essencial ou extrato não definido) contra placebo. Ambos os estudos mostraram uma redução substancial de placa dentária e de sangramento gengival, comparável no primeiro caso com clorhexidina.

### **Acne**

Outro ensaio clínico no combate à acne foi conduzido com a variedade timol (Orafidiya *et al.*, 2001, 2004b). A aplicação tópica de uma formulação com até 50% de gel de *Aloe barbadensis* na presença de 2% de polissorbato (Tween) 80 era mais eficiente que 1% clindamicina em um produto padrão que serviu de controle positivo. A atividade do óleo de *Ocimum gratissimum* foi atribuída a timol. O gel de *Aloe* não possuía atividade significativa quando aplicado sozinho. A eficácia de *Ocimum gratissimum* foi atribuída ao aumento de permeabilidade vascular pelo óleo (Orafidiya *et al.*, 2005).

### **Obesidade**

Chao e colaboradores (2017a) avaliaram os efeitos do extrato de *O. gratissimum* na prevenção da obesidade, usando modelos animais ovariectomizados, imitando mulheres no período da menopausa. Os resultados mostraram que o extrato de *O. gratissimum* administrado como suplemento alimentar minimizava o ganho de peso corporal e outros efeitos característicos da menopausa.

Ironi e colaboradores (2016) mostraram que as frações ricas em polifenólicos dos extratos metanólicos de folhas, tanto de *O. basilicum* como de *O. gratissimum*, inibiram, *in vitro*, lipase pancreática (PL) e angiotensina I-transformadora (ACE), enzimas ligadas à obesidade e à hipertensão resultante. A sua capacidade antioxidante foi medida



por sequestro dos radicais livres (peroxidação do 2,2-difenil-picrilhidrazila, DPPH) e pelo cátion radical de 2,20-azino-bis (ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico, ABTS). O extrato de *O. gratissimum* foi o mais eficaz das duas espécies como inibidor de PL e ACE e sequestrador de DPPH e ABTS e se qualifica para o controle de obesidade e a consequente hipertensão.

#### **Atividade enzimática**

O extrato aquoso das folhas de *O. gratissimum* mostrou, em testes *in vitro*, atividade inibitória das enzimas fosfodiesterase (PDE-5), angiotensina I-transformadora ACE, acetilcolina esterase (AChE) e arginase em preparações de tecidos penil e testiculares de ratos. Essas atividades enzimáticas explicariam a utilização popular em disfunção erétil (Ojo *et al.*, 2019).

#### **Atividade repelente, inseticida e acaricida**

Albuquerque e Andrade (1998a) relatam a tradição africana de usar espécies do gênero *Ocimum* contra insetos. Entre outras, o óleo essencial de *Ocimum gratissimum* possui ações larvicida e repelente de insetos, de média duração (mais que duas horas, Lorenzi & Matos, 2008). A atividade inseticida contra *Musca domestica* foi relatada por Singh (1991), e contra insetos nas pragas de milho, por Githinji e Kokwaro (1993). Buxton e colaboradores (2019) identificaram cinamato de metila, isolado de *O. gratissimum*, como um componente com atividade inseticida, larvicida e inibidora no crescimento larval do coleóptero *Tribolium castaneum*, praga de grãos estocados.

O óleo essencial (quimiotipo timol) mostrou atividade acaricida contra *Rhipicephalus microplus*, uma praga de bovinos. A variação sazonal na composição do óleo influencia a atividade acaricida que corresponde principalmente ao conteúdo de *p*-cimeno e timol (Lima *et al.*, 2018).

#### **Toxicologia**

O óleo essencial de *Ocimum gratissimum* prevalecente no Brasil é uma variedade em que predomina eugenol. Estudos da toxicidade da variedade africana em que predomina timol não podem ser considerados válidos no Brasil. Esses estudos incluem os de Effraim e colaboradores (2003), Orafidiya e colaboradores (2004 a), Fandolan e colaboradores (2008) e Olukunle e colaboradores (2013), os quais aplicaram o óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* de origem africana que era do quimiotipo timol ou pelo qual não apresentaram análise.

Já o estudo de Ueda-Nakamura (2006) foi feito com uma variedade rica em eugenol; os autores não encontraram efeitos tóxicos contra células mamíferas. O mesmo foi ob-



servado no trabalho de Okoli e colaboradores (2010), feito com o extrato metanólico e administrado por via oral, de uma variedade contendo predominantemente eugenol, e que mostrou uma  $DL_{50}$  em camundongos acima de 5000mg/kg, indicando uma larga margem de segurança nas aplicações terapêuticas orais.

Quando Moura-Costa e colaboradores (2012) avaliaram a atividade do extrato hidroalcoólico (50%) da planta seca em diferentes concentrações contra *Herpes simplex* (HSV-1) e poliovírus em células VERO, os índices de segurança,  $CC_{50}/EC_{50}$ , foram observados 62 e 40,3, respectivamente, valores superiores aos de outras espécies de uso tradicional que foram examinadas e que indicam segurança em uso.

Njan e colaboradores (2019) avaliaram a toxicidade reprodutiva de frações de acetato de etila e butanólica do extrato metanólico das folhas de *O. gratissimum*. As frações foram administradas via intraperitoneal, em ratas fêmeas, nas doses 25, 100 e 400mg/kg, e diante da ausência de sinais de toxicidade, em doses de 2000 e 5000mg/kg. As  $DL_{50}$  ficaram entre 2154mg/kg (acetato de etila) e 3808 mg/kg (fração butanólica). Os resultados mostram a ausência de toxicidade significativa nessas frações, cuja análise química, no entanto, não foi informada.

No seu comentário sobre a ação analgésica e hepatoprotetora de *Ocimum gratissimum*, Y.W. Chiu e colaboradores (2014) e Zamin (2011) opinam que, na dose recomendada do extrato aquoso de folhas de *O. gratissimum*, ela pode ser considerada segura para uso em humanos. A atividade deve-se a componentes polifenólicos. Esses autores não definiram o quimiotipo em termos dos componentes (eugenol, timol ou 1,8-cineol) do óleo essencial da planta usada.

### **Precauções**

Franco e colaboradores (2007) previnem contra a possível ocorrência no óleo essencial de estragol [1-metoxi-4-(2-propenil)-benzeno], uma substância reputada como carcinogênica, mas mencionam a ausência dessa substância em material da variedade eugenol, coletado em Goiás, Brasil. O material vegetal, portanto, deve ser examinado para ausência dessa substância antes de preparo do fitoterápico.

### **Efeitos adversos**

Não há relato de efeitos adversos segundo Gusso e Lopes (2012), porém há uma advertência de possível hipoglicemia em pacientes mais sensíveis (Pereira *et al.*, 2014).

### **Preparo e posologia**

Para uso interno no tratamento de gases, gripe, como diurético, em afecções da boca,

---

como afta e gengivite, aplicar uma colher (de sopa) de folhas picadas em uma xícara de água, três vezes ao dia, por três semanas (Gusso & Lopes, 2012).

A tintura é preparada com folhas secas moídas em etanol a 70% (1 litro) num frasco escuro e deixado em maceração por vinte dias, filtrada e armazenada em vidro âmbar ao abrigo da luz. Validade: dois anos.

Em uso oral, tomar uma a três gotas por quilo de peso corporal; essa dose dividida em três vezes ao dia em meio copo (50ml) de água (Pereira *et al.*, 2014).

### ***Contraindicações***

Recomenda-se evitar o uso em mulheres grávidas ou que amamentam, em lactantes, alcoolistas ou em tratamento de alcoolismo (Gusso & Lopes, 2012; Pereira *et al.*, 2014).

## REFERÊNCIAS

- ABIODUN, O. *et al.* *In vitro* antiplasmodial activity and toxicity assessment of some plants from Nigerian Ethnomedicine. *Pharmaceutical Biology*, 49: 9-14, 2011.
- ABIODUN, O. *et al.* Antitrypanosomal activity of some medicinal plants from Nigerian ethnomedicine. *Parasitology Research*, 110: 521-526, 2012.
- ADAMU, M.; NWOSU, C. O. & AGBEDE, R. I. S. Anti-trypanosomal effects of aqueous extract of *Ocimum gratissimum* (Lamiaceae) leaf in rats infected with *Trypanosoma brucei brucei*. *African of Journal Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 6: 262-267, 2009.
- ADAMU, M.; NWOSU, C. O. & IGBOKWE, I. O. Toxicity and phytochemical constituents of aqueous extract of *Ocimum gratissimum* leaf. *Nigerian Veterinary Journal*, 29: 48-57, 2008.
- ADEBOLU, T. T. & OLADIMEJI, S. A. Antimicrobial activity of leaf extracts of *Ocimum gratissimum* on selected diarrhoea causing bacteria in southwestern Nigeria. *African Journal of Biotechnology*, 4: 682-684, 2005.
- AGOMO, P. U.; IDIGO, J. C. & AFOLABI, B. M. Antimalarial medicinal plants and their impact on cell populations in various organs of mice. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, 21: 39-46, 1992.
- AGUIYI, J. C. *et al.* Hypoglycaemic activity of *Ocimum gratissimum* in rats. *Fitoterapia*, 71: 444-446, 2000.
- AJAYI, A. M. *et al.* Toxicity and protective effect of phenolic-enriched ethylacetate fraction of *Ocimum gratissimum* (Linn.) Leaf against acute inflammation and oxidative stress in rats. *Drug Development Research*, 78(3-4): 135-145, 2017a.
- AJAYI, A. M. *et al.* *Ocimum gratissimum* L. leaf flavonoid-rich fraction suppress LPS-induced inflammatory response in RAW 264.7 macrophages and peritonitis in mice. *Journal Ethnopharmacology*, 204: 169-178, 2017b.
- AJAYI, A. M. *et al.* *Ocimum gratissimum* Linn. Leaf extract inhibits free radical generation and suppressed inflammation in carrageenan-induced inflammation models in rats. *Journal Basic Clinical Physiology Pharmacology*, 28(6): 531-541, 2017c.
- AJAYI, A. M. *et al.* Flavonoid-rich fraction of *Ocimum gratissimum* attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior, inflammatory and oxidative stress in mice. *Drug Research*, 69(3):151-158, 2019.
- AJOSE, F. O. A. Some Nigerian plants of dermatologic importance. *International Journal of Dermatology*, 46, suppl. 1: 48-55, 2007.
- AKAH, P. A.; JOHN-AFRICA, L. & NWORU, C. S. Gastro-protective properties of the leaf extracts of *Ocimum gratissimum* L. against experimental ulcers in rat. *International Journal of Pharmacology*, 3: 461-467, 2007.
- AKINMOLADUN, A. C. *et al.* Phytochemical constituent and antioxidant activity of extract from the leaves of *O. gratissimum*. *Scientific Research and Essay*, 2: 163-166, 2007.
- AKINRINDE, A. S. *et al.* Alterations in blood pressure, antioxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by *Ocimum gratissimum* and gallic acid in Wistar rats. *Journal Trace Elements Medicine Biology*, 36: 27-37, 2016.
- AKINYEMI, K. O. *et al.* Screening of crude extracts of six medicinal plants used in South-West Nigerian unorthodox medicine for anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 5(6): 1-7, 2005.

ALABI, O. K. *et al.* Polyphenol-rich extract of *Ocimum gratissimum* leaves ameliorates colitis via attenuating colonic mucosa injury and regulating pro-inflammatory cytokines production and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103: 812-822, 2018.

ALBUQUERQUE, U. P. & ANDRADE, L. H. C. Etnobotânica del género *Ocimum* L. (Lamiaceae) en las comunidades afrobrasileñas. *Anales Jardim Botânico Madrid*, 56(1): 107-118, 1998a.

ALBUQUERQUE, U. P. & ANDRADE, L. H. C. El genero *Ocimum* L. (Lamiaceae) en el Nordeste del Brasil. *Anales Jardim Botânico Madrid*, 56(1): 43-64, 1998b.

ALONSO, J. *Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos*. 1. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

ATTAH, A. F. *et al.* Uterine contractility of plants used to facilitate childbirth in Nigerian ethnomedicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 143: 377-382, 2012.

AYENSU, E. S. *Medicinal Plant of West Africa*. Algonac: Reference Publications, 1978.

AYINLA, M. T. *et al.* Anti-hyperlipidemic effect of aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 3: 360-363, 2011.

AYISI, N. K. & NYADEDZOR, C. Comparative *in vitro* effects of AZT and extracts of *Ocimum gratissimum*, *Ficus polita*, *Clausena anisata*, *Alchornea cordifolia*, and *Elaeophorbia drupifera* against HIV-1 and HIV-2 infections. *Antiviral Research*, 58: 25-33, 2003.

BAGAVAN, A. *et al.* Antiplasmodial activity of botanical extracts against *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research*, 108: 1.099-1.109, 2011.

BENINI, P. C. Efeito *in vitro* do óleo essencial e extrato aquoso de *Ocimum gratissimum* colhido nas quatro estações do ano sobre fitopatógenos. *Arquivos do Instituto Biológico*, 77: 677-683, 2010. DOI: 10.1590/1808-1657.

BORA, K.S.; SHRI, R. & MONGA, J. Cerebroprotective effect of *Ocimum gratissimum* against focal ischemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmaceutical Biology*, 49: 175-181, 2011.

BRAGA, F. G. *et al.* Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 396-402, 2007.

BRAGA, L. K. A. *et al.* Potentiation of *in vitro* antibiotic activity by *Ocimum gratissimum* L. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(19): 2.145-2.149, 2011.

BUXTON, T. *et al.* Insecticidal activities of cinnamic acid esters isolated from *Ocimum gratissimum* L. and *Vitellaria paradoxa* Gaertn leaves against *Tribolium castaneum* Hebst (Coleoptera: Tenebrionidae). *Pest Management Science*, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ps.5509>>. Acesso em: 1 jul. 2022.

CASANOVA, L. M. *et al.* Identification of chicoric acid as a hypoglycemic agent from *Ocimum gratissimum* leaf extract in a biomonitoring *in vivo* study. *Fitoterapia*, 93: 132-141, 2014.

CHANG, H. C. *et al.* Herbal supplement attenuation of cardiac fibrosis in rats with CCl<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis. *Chinese Journal Physiology*, 57(1): 41-47, 2014.

CHANG, W. C. *et al.* Caffeic acid induces apoptosis in human cervical cancer cells through the mitochondrial pathway. *Taiwanese Journal of Obstetrics, Gynecology*, 49: 419-424, 2010.

CHAO, P. Y. *et al.* Amelioration of estrogen-deficiency-induced obesity by *Ocimum gratissimum*. *International Journal Medical Sciences*, 14(9): 896-901, 2017a.

CHAO, P. Y. *et al.* Attenuation of oxidative stress-induced cell apoptosis in Schwann RSC96 cells by *Ocimum gratissimum* aqueous extract. *International Journal of Medical Sciences*, 14(8): 764-771, 2017b.

CHEN, H.-M. *et al.* *Ocimum gratissimum* aqueous extract induces apoptotic signaling in lung adenocarcinoma cell A549. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-7, 2011.

CHIMNOI, N. *et al.* Characterization of essential oil from *Ocimum gratissimum* leaves: antibacterial and mode of action against selected gastroenteritis pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 118: 290-300, 2018.

CHIU, C. C. *et al.* Beneficial effects of *Ocimum gratissimum* aqueous extract on rats with CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012: 1-9, 2012.

CHIU, Y. W. *et al.* *Ocimum gratissimum* is effective in prevention against liver fibrosis *in vivo* and *in vitro*. *American Journal of Chinese Medicine*, 42: 833-852, 2014.

COSTA, R. S. *et al.* *Ocimum gratissimum* Linn. and rosmarinic acid, attenuate eosinophilic airway inflammation in an experimental model of respiratory allergy to *Blomia tropicalis*. *International Immunopharmacology*, 13: 126-134, 2012.

COSTA, V. B. S. Anatomia da folha e do caule de *Ocimum gratissimum* L. (Lamiaceae) sob condições naturais. Disponível em: <[www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/R0980-1.pdf](http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/R0980-1.pdf)>. Acesso em: 25 mar. 2013.

COUTINHO, H. D. M. *et al.* Modulation of the norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* by *Croton campestris* A. and *Ocimum gratissimum* L. *Biomedica*, 31: 608-612, 2011.

DAMBOLENA, J. S. *et al.* Essential oils composition of *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum gratissimum* L. from Kenya and their inhibitory effects on growth and fumonisin production by *Fusarium verticillioides*. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 11: 410-414, 2010.

DI STASI, L. C. & HIRUMA-LIMA, C. A. *Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. São Paulo: Unesp, 2002.

EFFRAIM, K. D.; JACKS, T. W. & SADIPO, O. A. Histopathological studies on the toxicity of *Ocimum gratissimum* leaf extract on some organs of rabbit. *African Journal Biomedical Research*, 6: 21-25, 2003.

EGESIE, U. G. *et al.* Safety and hypoclycaemic properties of aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* in streptozotocin induced diabetic rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 21(1-2): 31-35, 2006.

EKHAISE, F. O.; SOROH, A. E. & FALODUN, A. Antibacterial properties and preliminary phytochemical analysis of methanolic extract of *Ocimum gratissimum* (scent leaves). *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 3: 81-83, 2010.

EKUNWE, S. I. N. *et al.* Potential cancer-fighting *Ocimum gratissimum* (OG) leaf extracts: increased anti-proliferation activity of partially purified fractions and their spectral fingerprints. *Ethnicity e Disease*, 20: 12-16, 2010.

FANDOHAN, P. *et al.* Toxicity and gastric tolerance of essential oils from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Ocimum basilicum* in Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 2.493-2.497, 2008.

FARIA, T. J. *et al.* Antifungal activity of essential oil isolated from *Ocimum gratissimum* L. (eugenol chemotype) against phytopathogenic fungi. *Brazilian Archives Biology Technology*, 49: 867-871, 2006.

FRANCO, A. L. P. *et al.* Avaliação da composição química e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Aloysia gratissima* (Gillies e Hook) Tronc. (alfazema), *Ocimum gratissimum* L. (alfavaca-cravo) e *Curcuma longa* L. (açafraão). *Revista Eletrônica de Farmácia*, IV(2): 208-220, 2007.

FREIRE, C. M. M.; MARQUES, M. O. M. & COSTA, M. Effects of seasonal variation on the central nervous system activity of *Ocimum gratissimum* L. essential oil. *Journal of Ethnopharmacology*, 105: 161-166, 2006.

GALINDO, L. A.; PULTRINI, A. M. & COSTA, M. Biological effects of *Ocimum gratissimum* L. are due to synergic action among multiple compounds present in essential oil. *Journal Natural Medicine*, 64: 436-441, 2010.

GITHINJI, C. W. & KOKWARO, J. O. Ethnomedicinal study of major species in the family Labiatae from Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 39: 197-203, 1993.

GRAYER, R. J. *et al.* The application of atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography-mass spectrometry in the chemotaxonomic study of flavonoids: characterization of flavonoids from *Ocimum gratissimum* var. *gratissimum*. *Phytochemical Analysis*, 11: 257-267, 2000.

GUPTA, A. *et al.* Determination of ursolic acid in fractionated leaf extracts of *Ocimum gratissimum* Linn and in developed herbal hepatoprotective tablet by HPTLC. *Pharmacognosy Journal*, 5: 156-162, 2013.

GUSSO, G. & LOPES, J. M. C. *Tratado de Medicina em Comunidade*. v. 2. Porto Alegre: Artmed, 2012.

HOLANDA, J. R. *et al.* Antiplaque and antigingivitis effect of *Ocimum gratissimum* gel: a randomized double-blinded clinical trial. *Periodontia*, 22: 70-74, 2012.

HOLETZ, F. B. *et al.* Effect of essential oil of *Ocimum gratissimum* on the trypanosomatid *Herpetomonas samuelpessoai*. *Acta Protozoology*, 42: 269-276, 2003.

IBIRONKE, G. F. *et al.* Non cholinergic dependent mechanism of *Ocimum gratissimum* induced neuro behavioural alterations in mice. *African Journal Medicine Medical Sciences*, 44(3): 213-220, 2015.

ILORI, M. O. *et al.* Antidiarrhoeal activities of *Ocimum gratissimum* (Lamiaceae). *Journal Diarrhoeal Disease Research*, 14: 283-285, 1996.

INTER AFRICAN COMMITTEE ON MEDICINAL PLANTS AND AFRICAN TRADITIONAL MEDICINE; ORGANIZATION OF AFRICAN UNITY SCIENTIFIC & TECHNICAL AND RESEARCH COMMISSION. *African Pharmacopoeia*. 1 ed. v. 1. Lagos: Organization of African Unity Scientific & Technical and Research Commission, 1985.

INTERAMINENSE, L. F. L. *et al.* Enhanced hypotensive effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves and its main constituent, eugenol, in DOCA-salt hypertensive conscious rats. *Planta Medica*, 1: 376-378, 2005.

INTERAMINENSE, L. F. L. *et al.* Pharmacological evidence of calcium-channel blockade by essential oil of *Ocimum gratissimum* and its main constituent, eugenol, in isolated aortic rings from DOCA-salt hypertensive rats. *Fundamental Clinical Pharmacological*, 21: 497-506, 2007.

IRONDI, E. A. *et al.* Inhibitory effect of leaves extracts of *Ocimum basilicum* and *Ocimum gratissimum* on two key enzymes involved in obesity and hypertension *in vitro*. *Journal Intercultural Ethnopharmacology*, 5(4): 396-402, 2016.

IWALOKUN, B. A. *et al.* Shigellocidal properties of three Nigerian medicinal plants: *Ocimum gratissimum*, *Terminalia avicennoides*, and *Momordica balsamina*. *Journal of Health Population and Nutrition*, 19(4): 331-335, 2001.

JANSSEN, A. M. *et al.* Antimicrobial activities of some *Ocimum* species grown in Rwanda. *Journal of Ethnopharmacology*, 26: 57-63, 1989.

JAYASHREE, T. & SUBRAMANYAM, C. Antiaflatoxic activity of eugenol is due to inhibition of lipid peroxidation. *Letter Applied Microbiology*, 28: 179-183, 1999.

JUNAID, S. A. *et al.* The antimicrobial properties of *Ocimum gratissimum* extracts on some selected bacterial gastrointestinal isolates. *African Journal of Biotechnology*, 5(22): 2.315-2.321, 2006.

KAMARAJ, C. *et al.* Antiplasmodial potential of medicinal plant extracts from Malaiyur and Javadhu hills of South India. *Parasitology Research*, 111: 703-715, 2012.

KPOVIESSI, B. G. H. *et al.* Chemical variation of essential oil constituents of *Ocimum gratissimum* L. from Benin, and Impact on Antimicrobial properties and toxicity against *Artemia salina* leach. *Chemistry & Biodiversity*, 9: 139-150, 2012.

LAHLOU, S. *et al.* Cardiovascular effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves in rats: role of the autonomic nervous system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 31: 219-225, 2004.

LEE, M. J. *et al.* *Ocimum gratissimum* aqueous extract protects H9c2 miocardiac cells from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell apoptosis through akt signaling. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-8, 2011.

LEMOS, J. A. *et al.* Antifungal activity from *Ocimum gratissimum* L. towards *Cryptococcus neoformans*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100(1): 55-58, 2005.

LI, P. C. *et al.* Herbal supplement ameliorates cardiac hipertrophy in rats with CCl<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-9, 2012.

LI, W. *et al.* Inhibitory action of eugenol compounds on the production of nitric oxide in RAW264.7 macrophages. *Biomedical Research*, 27(2): 69-74, 2006.

LIN, C. C. *et al.* Novel target genes responsive to apoptotic activity by *Ocimum gratissimum* in human osteosarcoma cells. *American Journal Chinese Medicine*, 42: 43-67, 2014.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LUIZE, P. S. *et al.* Effects of medicinal plant extracts on growth of *Leishmania* (L.) *amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. *Brazilian Journal Pharmaceutical Science*, 41: 85-95, 2005.

MADEIRA, S. V. *et al.* Relaxant effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* on isolated ileum of the guinea pig. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 1-4, 2002.

MADEIRA, S. V. *et al.* Temporal variation of chemical composition and relaxant action of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. (Labiatae) on guinea-pig ileum. *Phytomedicine*, 12: 506-509, 2005.

MAHAPATRA, S. K.; CHAKRABORTY, S. P. & ROY, S. Immunomodulatory role of *Ocimum gratissimum* and ascorbic acid against nicotine-induced murine peritoneal macrophages *in vitro*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011: 1-11, 2011.

MAHAPATRA, S. K. *et al.* Methanol extract of *Ocimum gratissimum* protects murine peritoneal macrophages from nicotine toxicity by decreasing free radical generation, lipid and protein damage and enhances antioxidante protection. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(4): 222-230, 2009.

MAHAPATRA, S. K. *et al.* Alteration of immune functions and Th1/Th2 cytokine balance in nicotine-induced murine macrophages: Immunomodulatory role of eugenol and N-acetylcysteine. *International Immunopharmacology*, 11: 485-495, 2011.

MARTINS, J. R. *Aspectos da germinação de sementes e influência da luz no desenvolvimento, anatomia e composição química do óleo essencial em Ocimum gratissimum L.*, 2006. Dissertação Mestrado, Lavras, MG: Universidade Federal de Lavras.

MARTINS, J. R. *et al.* Anatomia foliar de plantas de alfavaca-cravo cultivadas sob malhas coloridas. *Ciência Rural*, 39: 82-87, 2009.



MATASYOH, L. G. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. growing in Eastern Kenya. *African Journal Biotechnology*, 6(6): 760-765, 2007.

MATASYOH, L. G. *et al.* Antimicrobial activity of essential oils of *Ocimum gratissimum* L. from different populations of Kenya. *African Journal Traditional Complementary and Alternative Medicine*, 5: 187-193, 2008.

MATOS, F. J. A. *Farmácia Vivas*. Ceará: Editora da Universidade Federal do Ceará, 2002.

MOHR, F. B. *et al.* Antifungal activity, yield, and composition of *Ocimum gratissimum* essential oil. *Genetics Molecular Research*, 16(1), 2017.

MORAES, C. *et al.* Characterization and quality control of *Ocimum gratissimum* L. leaf powder and development of a standardized ethanolic extract. *Journal of Pharmacy Research*, 4: 3.256-3.258, 2011.

MOURA-COSTA, G. F. *et al.* Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Paraná, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 143: 631-638, 2012.

NAKAMURA, C. V. *et al.* Antibacterial activity of *Ocimum gratissimum* L. essential oil. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 94(5): 675-678, 1999.

NAKAMURA, C. V. *et al.* *In vitro* activity of essential oil from *Ocimum gratissimum* L. against four *Candida* species. *Research in Microbiology*, 155: 579-586, 2004.

NANGIA-MAKKER, P. *et al.* Inhibition of breast tumor growth and angiogenesis by a medicinal herb: *Ocimum gratissimum*. *International Journal of Cancer*, 121: 884-894, 2007.

NANGIA-MAKKER, P. *et al.* *Ocimum gratissimum* retards breast cancer growth and progression and is a natural inhibitor of matrix metalloproteases. *Cancer Biology Therapy*, 14: 417-427, 2013.

NGASSOUM, M. B. *et al.* Antimicrobial study of essential oils of *Ocimum gratissimum* leaves and *Zanthoxylum xanthoxyloides* fruits from Cameroon. *Fitoterapia*, 74: 284-287, 2003.

NGUEFACK, J. *et al.* Food preservative potential of essential oils and fractions from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Thymus vulgaris* against mycotoxigenic fungi. *International Journal Food Microbiology*, 131: 151-156, 2009.

NJAN, A. A. *et al.* Safety effect of fractions from methanolic leaf extract of *Ocimum gratissimum* on reproduction in male Wistar rats. *Toxicology Reports*, 6: 496-504, 2019.

NWANGWU, S. *et al.* Acid buffering effects of aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* L. in the rabbit stomach. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 24: 204-210, 2013.

NWEZE, E. I. & EZE, E. E. Justification for the use of *Ocimum gratissimum* L. in herbal medicine and its interaction with disc antibiotics. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9: 37-43, 2009.

NWINYI, O. C. *et al.* Antibacterial effects of extracts of *Ocimum gratissimum* and *Piper guineense* on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *African Journal of Food Science*, 3(3): 77-81, 2009.

OFFIAH, V. N. & CHIKWENDU, U. A. Antidiarrhoeal effects of *Ocimum gratissimum* leaf extract in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 68: 327-330, 1999.

OGUANABI, N. I.; CHIJIJOKE, C. P. & GHASI, S. I. Effects of aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* on oral glucose tolerance test in type-2 model diabetic rats. *African Journal Pharmacy Pharmacology*, 6: 630-635, 2012a.

OGUANABI, N. I.; CHIJIJOKE, C. P. & GHASI, S. I. Anti-diabetic effect of crude leaf extracts of

*Ocimum gratissimum* in neonatal streptozotocin-induced type-2 model diabetic rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4: 77-83, 2012b.

OGUNDIPE, D. J. *et al.* *Ocimum gratissimum* Ameliorates gentamicin-induced kidney injury but decreases creatinine clearance following sub-chronic administration in rats. *Journal Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 22(4): 592-602, 2017.

OJO, O. A *et al.* *Ocimum gratissimum* Linn. Leaves reduce the key enzymes activities relevant to erectile dysfunction in isolated penile and testicular tissues of rats. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 19(1): 71, 2019.

OKIEMY-ANDISSA, N. *et al.* Analgesic effect of aqueous and hydroalcoholic extracts of three congolese medicinal plants: *Hyptis suaveolens*, *Nauclea latifolia* and *Ocimum gratissimum*. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 7(9): 1.613-1.615, 2004.

OKODUWA, S. *et al.* Anti-diabetic potential of *Ocimum gratissimum* leaf fractions in fortified diet-fed streptozotocin treated rat model of type-2 diabetes. *Medicines (Basel)*, 4(4): E73, 2017.

OKOLI, C. O. *et al.* Anticonvulsant and anxiolytic evaluation of leaf extracts of *Ocimum gratissimum*, a culinary herb. *Pharmacognosy Research*, 2: 36-40, 2010.

OKON, U. A. *et al.* Comparison of antioxidant activity of insulin, *Ocimum gratissimum* L., and *Vernonia amygdalina* L. in type 1 diabetic rat model. *Journal Integrative Medicine*, 15(4): 302-309, 2017.

OLA, S. S. *et al.* HPLC/DAD/MS characterisation and analysis of flavonoids and cinnamoyl (sic) derivatives in four Nigerian green-leafy vegetables. *Food Chemistry*, 115: 1.568-1.574, 2009.

OLIVEIRA, V. C. *et al.* Effects of essential oils from *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf., *Lippia sidoides* Cham., and *Ocimum gratissimum* L. on growth and ultrastructure of *Leishmania chagasi* promastigotes. *Parasitology Research*, 104: 1.053-1.059, 2009.

OLUKUNLE, J. O. *et al.* Toxicological evaluation of the aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* in Wistar rats. *International Journal of Science Innovations and Discoveries*, 3: 290-296, 2013.

ORAFIDIYA, L. O. *et al.* The formulation of an effective topical antibacterial product containing *Ocimum gratissimum* leaf essential oil. *International Journal Pharmaceutical*, 224: 177-183, 2001.

ORAFIDIYA, L. O. *et al.* Studies on the acute and sub-chronic toxicity of the essential oil of *Ocimum gratissimum*. *Phytomedicine*, 11(1): 71-76, 2004a.

ORAFIDIYA, L. O. *et al.* The effect of aloe vera gel on the anti-acne properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn leaf – a preliminary clinical investigation. *International Journal Aromatherapy*, 14: 15-21, 2004b.

ORAFIDIYA, L. O. *et al.* Vascular permeability-increasing effect of the leaf essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn as a mechanism for its wound healing property. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines*, 2: 253-258, 2005.

PAULA-FREIRE, L. I. *et al.* Evaluation of the antinociceptive activity of *Ocimum gratissimum* L. (Lamiaceae) essential oil and its isolated active principles in mice. *Phytotherapy Research*, 27: 1.220-1.224, 2013.

PAULA-FREIRE, L. I. *et al.* The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. *Phytomedicine*, 21: 356-62, 2014.

PAULA-FREIRE, L. I. *et al.* *Ocimum gratissimum* essential oil and its isolated compounds (eugenol and myrcene) reduce neuropathic pain in mice. *Planta Medica*, 82(3): 211-6, 2016.

- PEREIRA, A. M. S. *et al.* *Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza*. São Paulo: Bertolucci, 2014.
- PEREIRA, C. A. M. & MAIA, J. F. Estudo da atividade antioxidante do extrato e do óleo essencial obtidos das folhas de alfavaca (*Ocimum gratissimum* L.). *Food Science & Tecnologia*, 27(3), 2007.
- PEREIRA, L. S. S. *et al.* Clinical effect of a mouth rinse containing *Ocimum gratissimum* on plaque and gingivitis control. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 12: 350-355, 2011.
- PEREIRA, R. C. A. & MOREIRA, A. L. M. Manjerição, cultivo e utilização. *Documento n. 136*. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2011.
- PEREIRA, R. S. *et al.* Antibacterial activity of essential oils on microorganisms isolated from urinary tract infection. *Revista de Saúde Pública*, 38: 1-3, 2004.
- PIO CORRÊA, M. *Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas*. v. 1. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, IBDF, 1984.
- PIRES, A. F. *et al.* The role of endothelium in the vasorelaxant effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* in aorta and mesenteric vascular bed of rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 90: 1.380-1.385, 2012.
- PRELUDE MEDICINAL PLANTS DATABASE. M. Baerts, J. Lehmann, Catholic University of Louvain - UCL. Disponível em: <[www.africamuseum.be/collections/external/prelude/view\\_plant?pi=09170](http://www.africamuseum.be/collections/external/prelude/view_plant?pi=09170)>. Acesso em: 20 jul. 2016.
- RABELO, M. *et al.* Antinociceptive properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. (Labiatae) in mice. *Brazilian Journal Medical and Biological Research*, 36: 521-4, 2003.
- RAO, A. R.; VEERESHAM, C. & ASRES, K. *In vitro* and *in vivo* inhibitory activities of four Indian medicinal plant extracts and their major components on rat aldose reductase and generation of advanced glycation endproducts. *Phytotherapy Research*, 27: 753-760, 2013.
- SAINSBURY, M. & SOFOWORA, E. A. Essential oil from the leaves and inflorescences of *Ocimum gratissimum*. *Phytochemistry*, 10: 3.309-3.310, 1971.
- SHITTU, S. T. *et al.* Aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* improves hematological parameters in alloxan-induced diabetic rats via its antioxidant properties. *International Journal Applied & Basical Medical Research*, 6(2): 96-100, 2016.
- SILVA, M. G. V. *Óleos Essenciais: contribuição ao táxon genérico Ocimum e análise por espectrometria de RMN13-C*, 1996. Tese de Doutorado em Química Orgânica, Fortaleza: Universidade Federal do Ceará.
- SILVA, M. G. V. *et al.* Chemical variation during daytime of constituents of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves. *Fitoterapia*, 70(1): 32-34, 1999.
- SILVA, M. G. V. *et al.* Composition of essential oils from three *Ocimum* species obtained by steam and microwave distillation and supercritical CO2 extraction. *Arkivoc*, part 6: 66-71, 2004.
- SILVA, M. R. R. *et al.* Antifungal activity of *Ocimum gratissimum* towards dermatophytes. *Mycoses*, 48: 172-175, 2005.
- SILVA LIMA, A. *et al.* Seasonal analysis and acaricidal activity of the thymol-type essential oil of *Ocimum gratissimum* and its major constituents against *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). *Parasitology Research*, 117(1): 59-65, 2018.
- SINGH, D. & SINGH, A. K. Repellent and insecticidal properties of the essential oil against housefly, *Musca domestica*. *Insect Science Application Journal*, 12: 487-492, 1991.

SOFOWORA, E. A study of the variations in essential oil of cultivated *Ocimum gratissimum*. *Planta Medica*, 18: 173-176, 1970.

SOUSA, M. P. *et al.* *Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras*. Fortaleza: Edições UFC, 1991.

TALABI, J. Y. & MAKANJUOTA, A. Proximate, phytochemical, and in vitro antimicrobial properties of dried leaves from *Ocimum gratissimum*. *Preventive Nutrition Food Science*, 22(3): 191-194, 2017.

TANKO, Y. *et al.* Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of aqueous leaves extract of *Ocimum gratissimum* (Labiata) in rodents. *African of Journal Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 5(2): 141-146, 2008.

TANKO, Y. *et al.* Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of methanol leaves extract of *Ocimum gratissimum* in mice and rats. *IOSR Journal Pharmacy and Biological Sciences*, 4: 1-5, 2012.

TCHOUMBOUNANG, F. *et al.* In vivo antimalarial activity of essential oils from *Cymbopogon citratus* and *Ocimum gratissimum* on mice infected with *Plasmodium berghei*. *Planta Medica*, 1: 20-23, 2005.

TORRES, R. G. *et al.* *Ocimum basilicum* but not *Ocimum gratissimum* present cytotoxic effects on human breast cancer cell line MCF-7, inducing apoptosis and triggering mTOR/Akt/p70S6K pathway. *Journal Bioenergetics and Biomembranes*, 50(2): 93-105, 2018.

TREVISAN, M. T. S. *et al.* Characterization of the volatile pattern and antioxidante capacity of essential oils from different species of the genus *Ocimum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54: 4.378-4.382, 2006.

UEDA-NAKAMURA, T. *et al.* Antileishmanial activity of eugenol-rich essential oil from *Ocimum gratissimum*. *Parasitology International*, 55: 99-105, 2006.

UGBOGU, E. A. & AKARA, E. Ameliorative effect of *Ocimum gratissimum* leaf extract against phenylhydrazine-induced toxicity in albino rats. *The FASEB Journal*, 34: 1-1, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.08880>>. Acesso em: 1 jul. 2022.

UNITED STATES OF AMERICA (USA). The Germplasm Resources Information Network's (GRIN). Beltsville: Agricultural Research Service. Disponível em: <[www.ars-grin.gov/aboutgrin.html](http://www.ars-grin.gov/aboutgrin.html)>. Acesso em: 19 jul. 2016.

VIEIRA, R. F. *et al.* Genetic diversity of *Ocimum gratissimum* L. based on volatile oil constituents, flavonoids and RAPD markers. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29: 287-304, 2001.

VIEIRA, R. F. *et al.* Uso de marcadores químicos no estudo da diversidade genética de *Ocimum gratissimum* L. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 12, supl.: 126-129, 2002.

YUCHAROEN, R. *et al.* Anti-herpes simplex virus activity of extracts from the culinary herbs *Ocimum sanctum* L., *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum americanum* L. *African Journal of Biotechnology*, 10(5): 860-866, 2011. <[www.academicjournals.org/AJB](http://www.academicjournals.org/AJB)>. Acesso em: 1 jul. 2022.

ZAMIN, M. An analgesic and hepatoprotective plant: *Ocimum gratissimum*. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 14(20): 954-955, 2011. Disponível em: <<https://scialert.net/abstract/?doi=pjbs.2011.954.955>>. Acesso em: 1 jul. 2022.

