



Resíduo de *Lavandula dentata*: flavonoides, atividade antioxidante *in vitro* e simulação *in silico*

Túlio Custódio Reis ^{a*}, Mateus Carvalho Pereira ^b, Francisco Eduardo de Carvalho Costa ^c,
Carolina Passarelli Gonçalves ^c

^a Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Brasil

^b Universidade Federal de Itajubá, Brasil

^c Beeotec S.A, Pesquisa em Biodiversidade, Brasil

* Autor correspondente (tulio.reis@unesp.br)

INFO

Keywords

biological capacity
phenols
sustainability

ABSTRACT

Lavandula dentata residue: flavonoids, *in vitro* antioxidant activity and *in silico* simulation
This study presents an integrative approach to characterize and determine the antioxidant activity of extracts of second lavender extraction (*Lavandula dentata*). The objective of this study was to quantify the content of soluble solids as well as total flavonoids and antioxidant activity of ethanolic and isopropyl extracts of *L. dentata* residue. In this work, antioxidant activity assays, determination of total soluble solids and total flavonoids, molecular docking simulation and UV-Vis spectrum were performed of ethanolic and isopropyl extracts obtained from the residue from the steam distillation process of *L. dentata*. The analysis of the UV-Vis spectrum revealed an expected pattern, the highest content of soluble solids (59 mg/mL) and flavonoids (86.26 mg EQ/mL) was determined for the isopropyl extract formulated with 10% of the residue, this same extract had the highest antioxidant capacity (52%) in *in silico* simulations revealed several hydrophobic interactions, especially alkyl, and pi-alkyl of 1,8-cineol and α -pinene. These results corroborate the statement that *L. dentata* is a promising source of compounds with antioxidant potential.

RESUMO

Palavras-chaves

capacidade biológica
fenóis
sustentabilidade

Este estudo apresenta uma abordagem integrativa para caracterizar e determinar a atividade antioxidante de extratos de segunda extração de lavanda (*Lavandula dentata*). O objetivo deste trabalho foi quantificar o teor de sólidos solúveis bem como os flavonoides totais e a atividade antioxidante de extratos etanólicos e isopropílicos do resíduo de *L. dentata*. Neste trabalho, foram realizados ensaios de atividade antioxidante, determinação do teor de sólidos solúveis totais e flavonoides totais, simulação de *docking molecular* e espectro UV-Vis de extratos etanólicos e isopropílicos obtidos do resíduo oriundo do processo de destilação a vapor de *L. dentata*. A análise do espectro UV-Vis revelou um padrão esperado, o maior teor de sólidos solúveis (59 mg/mL) e flavonoides (86,26 mg EQ/mL) foi determinado para o extrato isopropílico formulado com 10% do resíduo, esse mesmo extrato apresentou a maior capacidade antioxidante (52%), os resultados de simulações *in silico* revelaram várias interações hidrofóbicas, especialmente alquil, e pi-alquil de 1,8-cineol e α -pineno. Estes resultados corroboram a afirmação de que *L. dentata* é uma fonte promissora de compostos com potencial antioxidante.



INTRODUÇÃO

Em geral vegetais são importantes fontes de moléculas biologicamente ativas oriundas de seu metabolismo secundário, inúmeras são as famílias vegetais ricas em biomoléculas. A família Lamiaceae é fortemente documentada em termos de seu potencial biológico, este grupo vegetal abriga importantes gêneros de plantas descritas como aromáticas e medicinais, como *Melissa* sp., *Rosmarinus* sp., *Salvia* sp. (Cocan et al., 2018; Algieri et al., 2016).

Lavandula dentata é uma planta da família Lamiaceae pertencente ao clado das angiospermas. Originária do sudeste e nordeste da Espanha, Gibraltar, noroeste da África, Etiópia, Israel, Jordânia e Península Arábica, sendo naturalizada no Mediterrâneo, oeste da Austrália, Nova Zelândia e Califórnia. Planta aromática perene que pode atingir até 1m de altura, o caule deste vegetal tem uma base lenhosa, as folhas são serrilhadas (com margens "amassadas") de cerca de 3cm de comprimento. Tem floração conspícua em espigas no topo de um caule cinza-esverdeado, as flores são azul-violeta (Lim et al., 2014).

Esta espécie medicinal é rica em diferentes fitoquímicos pertencentes a vários grupos químicos, incluindo ácidos fenólicos, flavonoides e terpenóides, estes são caracterizados por várias propriedades biológicas e farmacológicas promissoras. De fato, e mesmo em baixas concentrações, os óleos essenciais (OEs) de *L. dentata* e extratos orgânicos inibem especificamente enzimas, receptores de membrana ou intracelulares, proteínas ou vias de sinalização envolvidas na gênese de patologias infecciosas (Bouyahya et al., 2023).

Compostos fenólicos encontrados em vegetais representam uma vasta gama de moléculas com capacidade biológica, terpeno e compostos fenólicos. Os flavonoides são conhecidos como uma classe de compostos fenólicos que abrigam muitas moléculas antioxidantes, como antocianinas e quercetinas. Es-

ses compostos secundários atuam sequestrando radicais oxidantes ou íons metálicos quelantes (que são cofatores em processos oxidativos), prevenindo ou reduzindo os déficits causados por processos oxidativos. Alguns flavonoides têm sido relatados para *L. dentata*, como luteolina 7-glicosídeo, apigenina 7-glicosídeo, luteolina 7-rutinosídeo, vitexina, vicenina-2, entre outros (Tungmunnithum et al., 2018; Martins et al., 2018).

Os compostos encontrados podem flutuar qualitativa e quantitativamente, o que pode variar, por exemplo, de acordo com a modelagem do processo extrativo adotado, a modelagem permite estratégias alternativas para avaliar a seleção de condições variáveis do processo. Existem muitas técnicas extrativas que podem ser usadas para produzir óleos essenciais; entretanto, a técnica de destilação a vapor é a mais consolidada (Cassel et al., 2009).

Os processos extrativos geram muitos resíduos que ainda apresentam alta biodisponibilidade de moléculas, portanto, através do alto potencial biológico e composição fitoquímica versátil das espécies de *Lavandula*, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antioxidante de extratos etanólico e isopropílico obtidos por maceração dinâmica, derivados do resíduo da primeira extração de *L. dentata* pela técnica de destilação a vapor.

MATERIAL E MÉTODOS

Obtenção do material vegetal

As amostras de *L. dentata* orgânica foram doadas pela Lavandário – Lavandas de Cambuquira, localizada na Rodovia Vital Brasil km 267, Estrada da Boa Vista, Bairro Canta Galo, Cambuquira-MG (21° 51' 08" S 45° 17' 45" W). O resíduo utilizado para a produção dos extratos provém do processo de destilação a vapor (Figura 1) das partes vegetativa (galhos, folhas) e reprodutiva (apêndices florais) para a produção do óleo essencial.



Legenda: 1. Cultivo e coleta do material vegetal; 2. Secagem; 3. Extração por destilação/arraste a vapor; 4. Obtenção do óleo essencial; 5. Resíduo da extração empregado para produção dos extratos etanólico e isopropílico

Figura 1 - Produção de óleo essencial de *L. dentata*, da coleta ao resíduo

Preparação de extratos vegetais

Para o preparo dos extratos vegetais, inicialmente, a biomassa de *L. dentata* foi processada em moinho de facas para obtenção de um pó fino e homogêneo. Os extratos foram formulados a 5% (m/m) e 10% (m/m) utilizando álcool etílico absoluto e álcool isopropílico absoluto como solventes. Como método extrativo, adotou-se a extração por maceração dinâmica, durante um período de 48 horas com 40 rotações por minuto (rpm) a 26°C. Em seguida, foi realizada filtração a vácuo e os extratos foram armazenados em frasco âmbar, protegido da luz e refrigerado a 5°C.

Determinação do teor de sólidos solúveis totais

O teor de sólidos solúveis foi determinado seguindo o método de secagem em estufa adotado por Reis et al., 2021. A quantificação do teor de sólidos solúveis foi realizada em triplicata. Alíquotas dos extratos foram adicionadas a béqueres com massa registrada (m^1) e levadas à estufa a 55 °C por 48 horas para secagem. Após esse período, os béqueres com extrato seco tiveram suas massas registradas (m^2) e o teor de sólidos solúveis totais (Sst) foi determinado em mg/mL pela equação 1:

$$Sst = m^2 - m^1$$

Determinação de flavonoides totais

O teor de flavonoides totais foi determinado pelo método de complexação com cloreto de alumínio a 2% ($AlCl_3$) (Savi et al., 2017). Uma curva metanólica de quercetina nas concentrações de 1,5 µg/mL, 3 µg/mL, 6 µg/mL e 12 µg/mL foi usada como padrão de referência, adicionando-se 4 mL de alíquotas de soluções de quercetina e 4 mL de solução de cloreto de alumínio em um tubo de ensaio, respectivamente. Para a avaliação do grupo teste (extratos), foi realizado o mesmo procedimento, substituindo as alíquotas de quercetina por alíquotas dos extratos na concentração de 100 mg/mL. Os tubos de ensaio permaneceram em repouso por 30 minutos. As leituras foram realizadas em triplicata por espectrofotometria (espectrofotômetro BEL® modelo UV-M51) a 425 nm. Com os valores de absorvância obtidos, a equação da curva padrão foi calculada pelo método dos mínimos quadrados. Os resultados foram expressos em miligramas equivalentes de quercetina por grama de extrato seco (mg EQ/g).

Avaliação da atividade antioxidante pelo sequestro do radical DPPH

A capacidade antioxidante foi determinada pelo método de captura do radical oxidante DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) utilizando solução etanólica 0,06 mM (Sabino et al., 2017). Alíquotas de

100 µL de extratos (amostra de ABS) na concentração de 100 mg/mL foram pipetadas em tubos de ensaio contendo 3,9 mL de solução etanólica do radical DPPH. Um controle (Control ABS) foi realizado utilizando 100 µL do solvente no lugar do extrato da planta. Os tubos foram mantidos longe da luz por 30 minutos, após os quais as amostras foram analisadas por espectrofotometria (espectrofotômetro BEL® modelo UV-M51) no comprimento de onda de 517 nm. As análises foram realizadas em triplicata. Os valores de absorvância obtidos foram convertidos em porcentagem de inibição da atividade antioxidante (%) pela equação 2:

$$\%I = ((\text{Controle ABS} - \text{Amostra ABS})) / (\text{Controle ABS}) \times 100$$

Caracterização do padrão químico por espectrofotometria UV-Vis

Para este ensaio, os extratos secos foram diluídos em tubos de ensaio, obtendo-se soluções etanólicas na concentração de 50 mg/mL. A determinação foi feita em espectrofotômetro UV-Vis (BEL® modelo UV-M51) entre 190 nm e 400 nm com leituras registradas a cada 5 nm. Uma planilha Excel foi utilizada para expressar os resultados e criar gráficos de regressão linear (Marcucci et al., 2020).

Simulação de acoplamento molecular

As coordenadas atômicas 3D dos compostos testados foram projetadas utilizando o *ChemDraw Ultra 8.0. software*. A otimização da geometria foi realizada por meio do campo de força da mecânica molecular (MMFF94) utilizando o *software Avogadro 1.2.0v* (https://avogadro.cc/releases/avogadro_120/). As cargas atômicas parciais foram calculadas empregando-se a metodologia semi-empírica *Austin Model 1* (AM1), implementada em *MO-APC2016* (<http://openmopac.net/MO-PAC2016.html>), e posteriormente a otimização da geometria e as cargas atômicas parciais eletrostáticas (CHELPG) foram calculadas usando o método ab initio HF/6-31G* por *ORCA 5.0.3* (<https://orcaforum.kofo.mpg.de/app.php/portal>).

A partir dos compostos otimizados em energia estes foram aproveitados para executar os estudos de acoplamento molecular. O modelo de geometria tridimensional do citocromo c peroxidase complexada com ascorbato foi recuperado do *Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/structure/2x08>) (PDB ID: 2X08, resolução 2.01 Å) e utilizado como referência de geometria para realizar o teste de validação de redocking. O alvo foi preparado pela remoção de heteroátomos (água, íons, ligantes) e verificação de possíveis erros estruturais, especialmente aqueles localizados nos locais de reconhecimento a serem explorados neste estudo.

O acoplamento molecular foi realizado empregando-se o *software AutoDock Tools-1.5.6* (<https://autodock.scripps.edu/>). Os compostos foram então reacoplados representados por uma caixa de grade com dimensões 50×50×40 centrada nas coordenadas X= -18,619, Y= 1,222, Z= 6,594. O teste de validação do protocolo de *redocking* foi realizado no mesmo *software* e alvo, porém utilizando o ascorbato como ligante. Cinquenta corridas com dez poses resultantes cada uma foram geradas. Os parâmetros do Algoritmo Genético foram mantidos como padrão em ambos os estudos, e as posturas resultantes do encaixe foram ordenadas de acordo com seus valores de pontuação e analisadas usando o programa de visualização *Discovery Studio Visualizer* (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>).

Todas as interações possíveis e a complementaridade estérica obtida foram analisadas conside-

rando uma distância máxima de 3,0 Å para as interações de hidrogênio e um ângulo mínimo do doador de hidrogênio de 120° e aceitador de hidrogênio de 90°C. Interações envolvendo sistemas de π eletrônicos, como π -cátion, π -empilhamento dipolo-dipolo e íon-dipolo também foram consideradas, de acordo com critérios pré-estabelecidos no programa *Discovery Studio Visualizer*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Flavonoides, sólidos solúveis e atividade antioxidante

Os valores encontrados para o teor de sólidos solúveis totais (mg/mL), flavonoides totais (mg EQ/mL) e atividade antioxidante (%) estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores determinados para os teores de sólidos solúveis totais, flavonoides e atividade antioxidante dos extratos avaliados

Análises (média/desvio padrão)	Extratos			
	Etanólico 5% (m/m)	Isopropílico 5% (m/m)	Etanólico 10% (m/m)	Isopropílico 10% (m/m)
Sólidos solúveis (mg/mL)	56,8±0,001	52,8±0,003	57,1±0,001	59,0±0,003
Flavonoides (mg EQ/g)	60,49±0,012	77,77±0,006	54,93±0,009	86,26±0,033
Ativ. antioxidante(%)	49±0,08	51±0,10	50±0,29	52±0,009

Com base nos resultados descritos na tabela acima os maiores teores de sólidos solúveis totais, flavonoides totais e atividade antioxidante foram determinados para o extrato isopropílico produzido com 10% e 5% (m/m) de resíduo de *L. dentata*, respectivamente. O extrato etanólico produzido com 5% do resíduo apresentou o menor teor de flavonoides e atividade antioxidante. Portanto, a extração com solvente isopropílico mostrou-se promissora na obtenção de flavonoides e substâncias antioxidantes. Com relação a atividade biológica todas as potencialidades biológicas de *L. dentata* estão associadas ao seu conteúdo metabólico secundário, que é composto principalmente por 1,8-cineol (41,28%), mas outras moléculas também podem ser encontradas, como sabineno, hexan-3-ol, 4-metilen-1-(1-metiletil), mirtenal e α -pineno, além de flavonoides e outras classes (Bajalan et al., 2016; Dobros et al., 2022).

O teor de flavonoides encontrado neste trabalho foi semelhante ao determinado em estudos com outras espécies componentes do gênero *Lavandula* Imelouane et al., 2009; Vilema-Enríquez et al., 2016). A atividade antioxidante para *L. dentata* foi promissora considerando que foi realizada uma primeira extração por arraste a vapor, suficientemente

eficaz na extração de boa parte das moléculas antioxidantes, todavia, estes resultados mostram que o resíduo da primeira extração ainda possui capacidade antioxidante, o que pode ser muito promissor, especialmente para a indústria de produção de óleos e extratos vegetais que gera milhares de toneladas de resíduos todos os anos (Heimbach et al., 2016).

Além da capacidade antioxidante este vegetal apresenta inúmeros estudos que mostram o potencial antifúngico e antibacteriano contra, por exemplo, *Fusarium oxysporum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Fasciens*, entre outros (Imelouane et al., 2009; Bouazama et al., 2017; El Abdali et al., 2022). *L. dentata* também é relatada como um potente fungistático por retardar o crescimento micelial vegetativo e, consequentemente, a produção de esporos por *F. oxysporum* (Reis et al., 2022). Esta planta também é bem documentada por sua promissora atividade larvicida contra importantes vetores, como *Culex pipiens* (El-Akhal et al. 2021).

Os padrões químicos determinados para os extratos vegetais são mostrados nas Figuras 2 e 3. O padrão UV-Vis foi similar nos extratos avaliados, o que era esperado considerando as condições empregadas para a extração bem como os solventes. A

absorbância expressa nas figuras abaixo é precisamente a capacidade das moléculas de absorver luz em um dado comprimento de onda. Interessantemente, os extratos etanólico e isopropílico produzidos com 10% do resíduo de *L. dentata* apresentaram dois evidentes picos de absorbância. Os maiores picos de absorbância para os extratos etanólico e isopropílico produzidos com 10% do resíduo de *L. dentata* estão associados a maior massa do resíduo empregado para a produção dos extratos, o que

reflete diretamente no quantitativo de metabólitos extraídos. Finalmente, verificou-se que todos os extratos apresentaram picos de absorbância entre 290 nm e 340 nm. A técnica de espectrofotometria UV-Vis é fortemente utilizada para avaliar extratos vegetais, pois a capacidade de absorbância em determinados comprimentos pode, por exemplo, revelar a presença majoritária de determinados grupos químicos, como flavonoides ou terpenos (Marcucci et al., 2020).

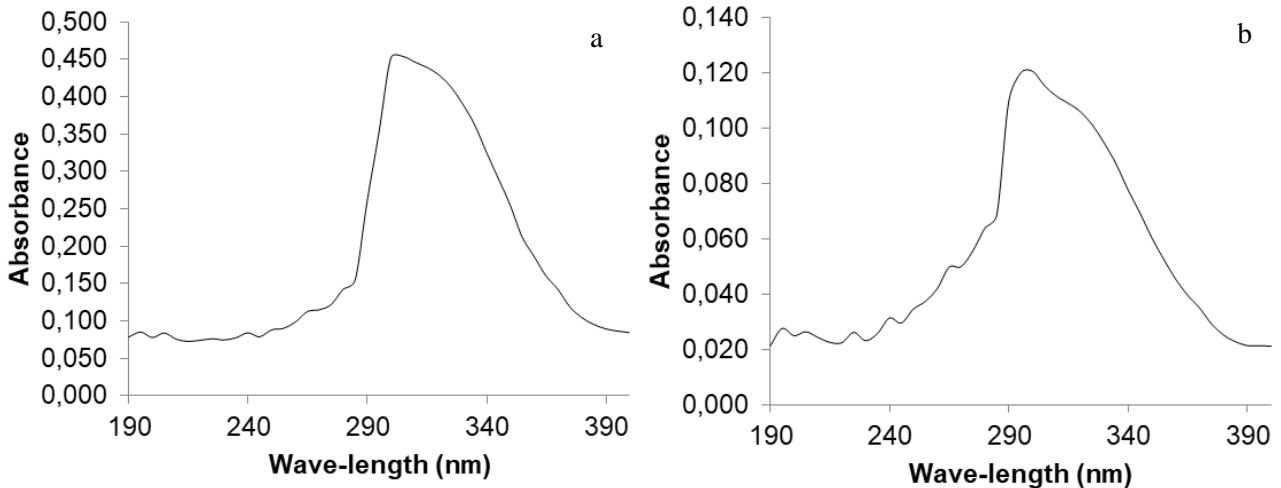


Figura 2 - a: Extrato etanólico produzido com 5% (m/m) de resíduo; b: Extrato isopropílico produzido com 5% (m/m) de resíduo

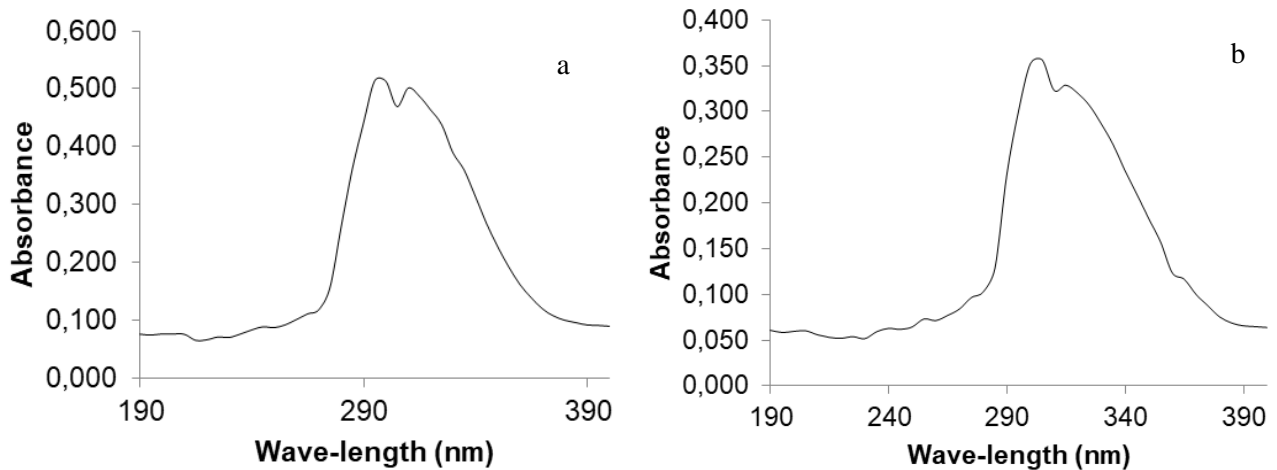


Figura 3 - a: Extrato etanólico produzido com 10% (m/m) de resíduo; b: Extrato isopropílico produzido com 10% (m/m) de resíduo

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é uma molécula capaz de induzir apoptose, por isso é importante que seu nível possa ser controlado. Para tanto, a literatura descreve diversos mecanismos (Heo et al., 2020; Andrés et al., 2022; Martins et al., 2013), dentre eles a detecção do H_2O_2 gerado a partir da respiração mitocondrial. A citocromo c peroxidase (CcP) é um sensor de H_2O_2 à base de

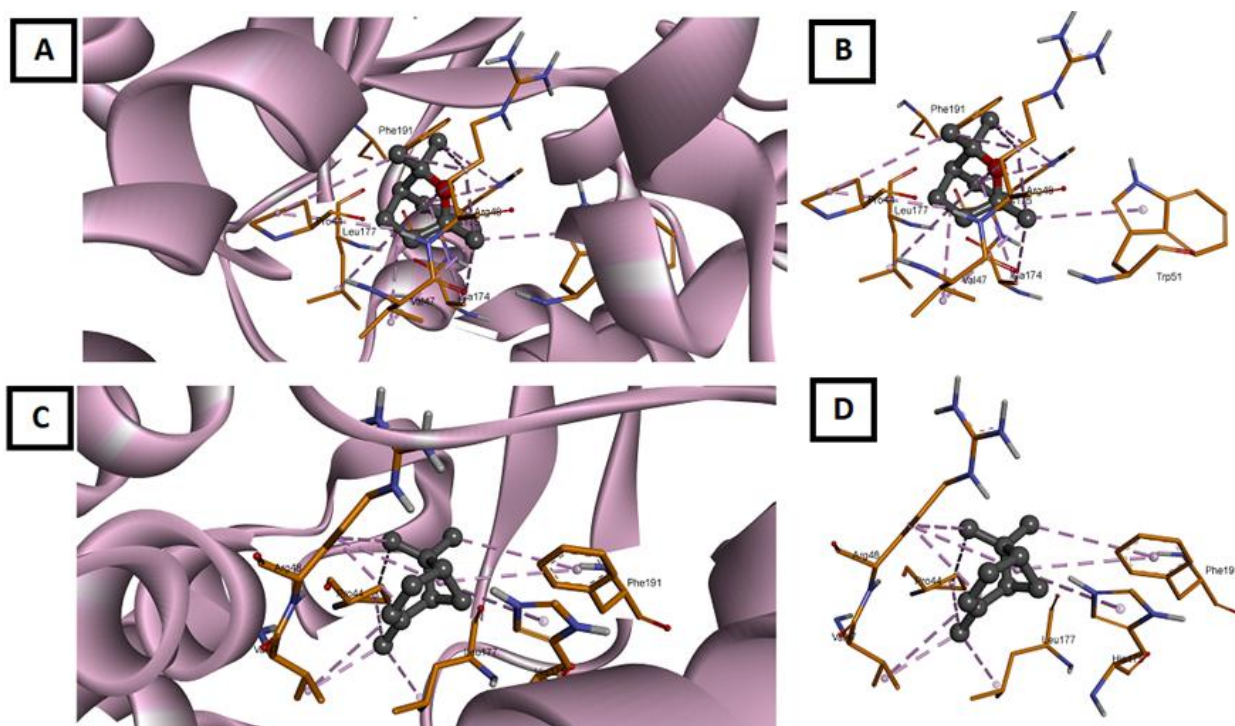
heme mitocondrial que modula a defesa antioxidante, para manter a homeostase reativa das espécies de oxigênio. Os resultados para as interações entre os resíduos de aminoácidos estão resumidos na Tabela 2, e a conformação dos ligantes com menor energia de acoplamento foi adotada como critério.

Tabela 2 - Interações dos resíduos de aminoácidos do citocromo c peroxidase (PDB ID: 2X08) no sítio ativo

Complexo	Afinidade vinculativa, DG (Kcal/mol)	Aminoácidos envolvidos e distância (Å) nas interações ligante-alvo
1,8-cineol/2X08	-5.88	ARG48 (4,51), ARG48 (4,70), ALA174 (4,86), ALA174 (4,31), PRO44 (4,89), LEU177 (4,37), VAL47 (4,14) VAL47 (4,72), ARG48 (3,59), PRO44 (5,35), ARG48 (3,43), ARG48 (4,27), TRP5 (4,62), HIS175 (4,94), HIS175 (5,06), PHE191 (5,25)
α -pineno/2X08	-5.72	VAL47 (5,09), ARG48 (4,71), ARG48 (3,68), PRO44 (5,32), ARG48 (3,42), PRO44 (4,70), VAL47 (3,37), LEU177 (3,62), HIS175 (5,04), PHE191 (5,26), PHE191 (5,00)

Tendo em vista esses estudos e associando-os aos nossos resultados, e a outros achados da literatura (Murphy et al. 2008) consideramos a CcP, um alvo interessante para realizar simulações computacionais, e traçar um potencial mecanismo molecular, no que diz respeito à ação antioxidante dos principais fitoquímicos presentes no extrato de *L. dentata*. Portanto, a abordagem de acoplamento mole-

cular foi empregada para verificar as possíveis interações dos ligantes com o sítio ativo da CcP. A estrutura cristalina do CcP recuperado do *Protein Data Bank* (PDB ID: 2X08) é complexada com ascorbato, uma substância amplamente conhecida por suas propriedades antioxidantes REFs. Estudos mostram que a bolsa de ligação para ascorbato é composta pelos resíduos Asp37, Val45, Arg184, Lys179 e Leu177 (Shehab et al., 2022).



Legenda: (A) Projeção 3D do fitoquímico 1,8-cineol e suas interações com os aminoácidos do sítio ativo. (B) Projeção 3D do fitoquímico α -pineno e suas interações com os aminoácidos do sítio ativo. (C) Representação em fita sólida para ccp, mostrando o perfil de orientação da melhor solução encontrada para o fitoquímico 1,8-cineol. (D) Representação em fita sólida para ccp, mostrando o perfil de orientação da melhor solução encontrada para o fitoquímico α -pinene

Figura 6 - Representação da estrutura 3D do modo de ligação de compostos na bolsa ativa do receptor CcP

Os resultados das simulações de acoplamento descritos na Tabela 2 e Figura 6 mostram que os dois fitoquímicos com maior potencialização de interação no sítio ativo foram o 1,8-cineol e o α -pineno. Adicionalmente, os resultados revelaram várias interações hidrofóbicas, especialmente alquil, e π -alquil de 1,8-cineol e α -pineno. Interações intermoleculares, como as hidrofóbicas, são elementos-chave na estabilização de ligantes energeticamente favorecidos em ambientes proteicos e abertos. Resumidamente, os resultados mostraram que tanto os fitoquímicos 1,8-cineol quanto o α -pineno obtiveram os melhores resultados de escore apresentaram interações com o aminoácido crítico LEU177.

Composto fenólicos como flavonoides são potentes antioxidantes, os extratos aqui estudados apresentaram baixo conteúdo de flavonoides se comparado a outros vegetais com potencial antioxidante (Dias et al., 2021; Scalber et al., 2005), logo, assume-se que a capacidade antioxidante está relacionada a outras classes metabólicas já encontradas em *L. dentata*, como os terpenos 1,8-cineol e α -pineno, que se demonstraram promissores nas simulações *in silico* frente a enzima citocromo c peroxidase (CcP).

CONCLUSÕES

Os extratos formulados a partir do resíduo de primeira extração de *Lavandula dentata*, apresentam atividade antioxidante *in vitro*. Ainda, simulações *in silico* demonstraram a capacidade antioxidante dos terpenos 1,8-cineol e α -pineno, fortemente relatados para esta planta. Assim, a *Lavandula dentata* pode ser considerada uma importante fonte de antioxidantes possivelmente não relacionados a flavonoides.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos a BEEOTEC Pesquisa em Biodiversidade LTDA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- Algieri F, Rodrigues-Nogales A, Vezza T, Garrido-Mesa J, Garrido-Mesa N, Utrilla M P, González-Tejero MR, Casares-Porcel M, Molero-Mesa J, Contreras MDM, Segura-Carretero A, Pérez-Palacio J, Diaz C, Vergara N, Vicente F, Rodriguez-Cabezas ME, Galvez J. Anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of *Lavandula dentata* L. and *Lavandula stoechas* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 190. pp. 142 – 158. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.063>
- Andrés CMC, de la Lastra JMP, Juan CA, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Chemistry of Hydrogen Peroxide Formation and Elimination in Mammalian Cells, and Its Role in Various Pathologies. *Stresses*, 2(3): 256-274. 2022. <https://doi.org/10.3390/stresses2030019>
- Bajalan I, Mohammadi M, Alaei M, Pirbalouti AG. Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activity of extracts from different populations of lavender. *Industrial Crops and Products*, 87. pp. 255-260. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.04.059>
- Bouazama S, Harhar H, Costa J, Desjobert JM, Talbaoui A, Tabyaoui M. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oils of *Lavandula pedunculata* and *Lavandula dentata*. *Journal of Materials and Environmental Sciences*, 8(6). pp. 2154-2160. 2017.
- Bouyahya, Chamkhi I, El Menyiy N, El Moudden H, Harhar H, El Idrissi ZL, Jouadi AK, I, El Baaboua A, Taha D, Balahbib AD, Khalid A, Abdalla AN, Zengin G, Simal-Gandara J, El Omari N. Traditional use, phytochemistry, toxicology, and pharmacological properties of *Lavandula dentata* L.: A comprehensive review. *South African Journal of Botany*, 154 pp. 67-87. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.01.023>
- Cassel E, Vargas RMF, Martinez N, Lorenzo D, Dellacassa E. Steam distillation modeling for essential oil extraction process. *Industrial Crops and Products*, 29(1). pp.171-176. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2008.04.017>
- Cocan I, Alexa E, Danciu C, Radulov I, Galuscan A, Obstioiu D, Morvay AA, Sumalan RM, Poiana MA, Pop G, Dehelean CA. Phytochemical screening and biological activity of Lamiaceae family plant extracts. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 15. pp. 1863-1870. 2018. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5640>
- Dias MC, Pinto DCGA, Silva AMS. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activit. *Molecules*. 26(5377):2-16. 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
- Dobros N, Zawada K, Paradowska K. Phytochemical Profile and Antioxidant Activity of *Lavandula angustifolia* and *Lavandula intermedia* Cultivars Extracted with Different Methods. *Antioxidants*, 11 (711). pp. 1-16. 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11040711>
- El Abdali Y, Agour A, Allali A, Bourhia M, El Moussaoui A, Eloutassi N, Salamatullah AM, Alzahrani A, Ouahmane L, Aboul-Soud MAM, Giesy JP, Bouia A. *Lavandula dentata* L.: Phytochemical Analysis, Antioxidant, Antifungal and Insecticidal Activities of Its Essential Oil. *Plants*, 11 (311). pp. 1-18. 2022. <https://doi.org/10.3390/plants11030311>
- El-Akhal F, Ramzi M, Farah A, Zoubi YZ, Benboubker M, Taghzouti K, Lalami AEO. Chemical Composition and Larvicidal Activity of *Lavandula angustifolia* Subsp. *angustifolia* and *Lavandula dentata* Spp. *dentata* Essential Oils against *Culex pipiens* Larvae, Vector of West Nile Virus. *Hindawi Psyche: A Journal of Entomology*, 2021. p. 1-7. 2021.
- Heimbach NS, Ítavo CCBF, Leal CRB, Ítavo LCV, Silva JA, Silva PCG, Rezende LC, Gomes MFF. Resíduo da extração de própolis como inibidor bacteriano *in vitro*. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*. Salvador, v.17, n.1, p.65-72 jan./mar., 2016. <https://doi.org/10.1590/S1519-99402016000100007>
- Heo S, Kim S, Kang D. The Role of Hydrogen Peroxide and Peroxiredoxins throughout the Cell Cycle. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Mar 26;9(4):280. 2020. <https://doi.org/10.3390/antiox9040280>

- Imelouane B, Elbachiri A, Ankit M, Benzeid H, Khedid K. Physico-Chemical Compositions and Antimicrobial Activity of Essential Oil of Eastern Moroccan *Lavandula dentata*. *International Journal of Agriculture And Biology*, 11. pp. 113–118. 2009.
- Lim T. *Lavandula dentata*, Inbook, pp. 186-191. 2014.
- Marcucci MC, Oliveira, LFADM, Gonçalves CP, Carvalho CD. Espectroscopia UV-Vis e reação com o radical DPPH para detecção de flavonoides e determinação do potencial antioxidante de extratos de propolis. *Revista Eletrônica de Ciências Exatas*, 1(1). pp. 1-9. 2020.
- Martins D, Kathiresan M, English M. Cytochrome c peroxidase is a mitochondrial heme based H₂O₂ sensor that modulates antioxidant defense. *Free Radical Biology and Medicine*, 65 (2013), p. 541-551. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.037>
- Martins RDP. Caracterização química e avaliação da atividade antimicrobiana de óleos essenciais de *Lavandula dentata* L. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Inovação Tecnológica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. 2018.
- Murphy EJ, Metcalfe CL, Basran J, Moody PC, Raven EL. Engineering the substrate specificity and reactivity of a heme protein: creation of an ascorbate binding site in cytochrome c peroxidase. *Biochemistry* 47: 13933-13941. 2008.
<https://doi.org/10.1021/bi801480r>
- Reis TC, Emiliano SA, Costa FEDC, Marcucci MC. Atividade antimicrobiana de própolis de diferentes origens. *Brazilian Journal of Natural Science*, 4. pp. 628-643. 2021.
<https://doi.org/10.31415/bjns.v4i1.139>
- Reis TC, Pereira MC, Gonçalves CP, Costa FEdeC. Evaluation of the antibacterial and antifungal potential of organic hydrolate and organic essential oil from *Lavandula dentata* L. (Lamiaceae). *Research, Society and Development*, 11 (14). p. e95111436076. 2022.
<https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36076>
- Sabino APL, Eustáquio LMS, Miranda ACF, Biojone C, Mariosa TN, Gouvêa CMCP. *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão) Leaf fraction: Chemical characterization, antioxidant activity, and cytotoxicity towards human breast cancer cell lines. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. pp. 1 – 15. 2017.
<https://doi.org/10.1007/s12010-017-2632-z>
- Savi PDRS, Santos LD, Gonçalves AM, Biesek S, Lima CPD. Análise de flavonoides totais presentes em algumas frutas e hortaliças convencionais e orgânicas mais consumidas na região Sul do Brasil. *Demetra*, 12. pp. 275-287. 2017.
<https://doi.org/10.12957/demetra.2017.22391>
- Scalber A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 81:215-217. 2005.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215S>
- Shehab WS, Aziz MA, Elhoseni NKR, Assy MG, Abdellattif MH, Hamed, EO. Design, Synthesis, Molecular Docking, and Evaluation Antioxidant and Antimicrobial Activities for Novel 3-Phenylimidazolidin-4-One and 2-Aminothiazol-4-One Derivatives. *Molecules*. 25;27(3):767. 2022.
<https://doi.org/10.3390/molecules27030767>
- Tungmunnithum D, Thongboonyou A, Pholboon A, Yangsabai A. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. *Medicines*, 5 (93):1-16. 2018.
<https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
- Vilema-Enríquez G, Arroyo A, Grijalva M, Amador-Zafra RI, Camacho J. Molecular and Cellular Effects of Hydrogen Peroxide on Human Lung Cancer Cells: Potential Therapeutic Implications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016:1908164. 2016.
<https://doi.org/10.1155/2016/1908164>