

Potencial antineoplásico do ácido carnósico encontrado na espécie *Rosmarinus officinalis* L., Lamiaceae (alecrim): uma revisão de literatura

Antineoplastic potential of carnosic acid from Rosmarinus officinalis L., Lamiaceae (rosemary): a literature review

Recebido em: 16/09/2021

Aceito em: 01/02/2022

Iran Alves da SILVA¹; Rozana Firmino de Souza SULTANUN²; Felipe Stallone da SILVA¹; Luana Raide Sanguineto VILA¹; Talismania da Silva Lira BARBOSA¹; Clêidiane Clemente de MELO¹; Carolayne da Silva LAURENTINO¹; Jamicelly, Rayanna Gomes da SILVA³

¹Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA). Av. Portugal, 584, Bairro Universitário, CEP 55.016-901. Caruaru, PE, Brasil. ²Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Marechal Mascarenhas de Moraes, 4861, Bairro Imbiribeira, CEP 51150-000nº, Recife, PE, Brasil. ³Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP-FCFRP). Av. do Café, s/n, bloco J, Bairro Vila Monte Alegre, CEP 14040-900. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

E-mail: iranalvesdasilva0@gmail.com

ABSTRACT

Carnosic acid is one of the main antioxidant phenolic diterpenes present in rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), with an emphasis on its anticancer potential. Thus, this work aims to investigate in the literature the antineoplastic potential of carnosic acid present in *Rosmarinus officinalis* L. This is a narrative retrospective study, in which a literature review was carried out in the following databases: SciELO, ScienceDirect, PubMed and Google Scholar, using the keywords: *Rosmarinus officinalis*, carnosic acid, antineoplastic and phytotherapy in the period of 2015 to 2020. *Rosmarinus officinalis* L. has several pharmacological actions, including antioxidant and antitumor, conferred by the compounds carnosic acid, carnosol and rosmanol. The antioxidant effect related to these phenolic compounds prevents cellular oxidative stress and uncontrolled cell proliferation that could lead to cancer. Carnosic acid, in this regard, is known to exhibit effective anticancer activity against several tumor cell lines: leukemia and breast, prostate, lung and liver cancer. It is a molecule capable of inhibiting proliferation and the ability to migrate in human colorectal cells by inhibiting the activation of urokinase plasminogen, an enzyme responsible for the dissolution of fibrin clots, including cell migration and inflammation. In this review, the chemopreventive and antitumor actions of carnosic acid against melanoma, leukemia, colon, lung, prostate and liver cancer, neoplastic neuroblastoma and glioma cells were identified.

Keywords: carnosic acid; antineoplastic; phytotherapy; *Rosmarinus officinalis*.

RESUMO

O ácido carnósico é um dos principais diterpenos fenólicos antioxidantes presentes no alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), com destaque no potencial antineoplásico. Assim, este trabalho tem como objetivo investigar na literatura o potencial antineoplásico do ácido carnósico presente em *Rosmarinus officinalis* L. Trata-se de um estudo retrospectivo narrativo, em que foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados: SciELO, ScienceDirect, PubMed e Google Acadêmico, utilizando as palavras-chave: *Rosmarinus officinalis*, ácido carnósico, antineoplásico e fitoterapia no período de 2015 a 2020. *Rosmarinus officinalis* L. apresenta diversas ações farmacológicas, dentre elas, antioxidante e antitumoral, conferidos pelos compostos ácido carnósico, carnosol e rosmanol. O efeito antioxidante relacionado a esses compostos fenólicos evita o estresse oxidativo celular e a proliferação celular descontrolada que poderia culminar em um câncer. O ácido carnósico, nesse sentido, é conhecido por exibir atividade anticâncer eficaz contra várias linhas de células tumorais: leucemia e câncer de mama, próstata, pulmão e fígado. É uma molécula capaz de inibir a proliferação e a capacidade de migração em células colorretais humanas por meio da inibição da ativação da uroquinase plasminogênio, enzima esta, responsável pela dissolução dos coágulos de fibrina, incluindo migração celular e inflamação. Nessa revisão foram identificadas as ações quimiopreventivas e antitumorais do ácido carnósico contra melanoma, leucemia, câncer de cólon, pulmão, próstata e fígado, células neoplásicas de neuroblastoma e de glioma.

Palavras-chave: ácido carnósico; antineoplásicos; fitoterapia; *Rosmarinus officinalis*.

INTRODUÇÃO

A espécie *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae), apresenta grande interesse em uso para fins terapêuticos na saúde humana, dentre eles, neoplasias (1). Desse modo, se torna essencial o fomento de estudos acerca do potencial de atividade antineoplásica de seus compostos, como o ácido carnósico (2,3).

Extratos de *R. officinalis* são geralmente obtidos a partir das folhas da espécie, as quais possuem propriedades aromatizantes e antioxidantes (2). Suas principais atividades bioativas estão atreladas à sua rica composição química, destacando a presença de terpenos (monoterpenos, diterpenos, triterpenos) e compostos fenólicos (3).

O ácido carnósico é identificado como um dos principais diterpenos fenólicos presentes nos extratos de *Rosmarinus officinalis* L. e sua distribuição está descrita na espécie durante todas as fases de seu crescimento e desenvolvimento (4). Além deste ácido, o extrato das folhas de *Rosmarinus officinalis* L. contém carnosol e ácido rosmarínico, associados principalmente a

propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias (5).

Estudos mostraram o potencial antineoplásico do ácido carnósico em diferentes modelos animais, destacando tal atividade para possível aplicação clínica (6,7). Após sua oxidação, esta molécula se converte em uma quinona eletrofílica que impacta em diversas condições patológicas, incluindo neoplasias (8).

Autores demonstraram que o ácido carnósico é capaz de ativar vias de apoptose intrínsecas e mediadas por receptores de morte em células de adenocarcinoma de cólon humano (COLO-205) e de carcinoma de próstata (PC-3) (9). Levando em consideração a necessidade emergente de novas terapias antineoplásicas, menos agressivas e mais efetivas, foi realizada uma revisão na literatura acerca do potencial antineoplásico do ácido carnósico.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa, com caráter exploratório e qualitativo, investigando o potencial antineoplásico

do ácido carnósico encontrado na espécie *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim). Foram analisados trabalhos científicos publicados nas bases de dados SciELO, *ScienceDirect*, PubMed e Google Acadêmico. Para filtrar a busca utilizaram-se as palavras-chave: *Rosmarinus officinalis*, ácido carnósico, antineoplásico e fitoterapia.

Esta revisão considerou como critérios de inclusão, artigos originais, revisões de literatura, dissertações e teses, publicados em língua portuguesa e inglesa, no período de 2015 a 2020. Elencou-se como critérios de exclusão: publicações que não possuíssem adequação à temática, literatura duplicada, resumos e cartas de opinião. Foram escolhidos artigos por meio da leitura criteriosa dos títulos, leitura dos resumos e por fim, os artigos restantes foram analisados na íntegra.

Foram encontrados 139 estudos, destes foram descartados 17 duplicados, 15 resumos de eventos e 8 indisponíveis para acesso. Após esse momento, ocorreu a leitura do título, excluindo-se 31. Posteriormente foram lidos resumo e metodologia dos estudos, excluindo 24; por fim, foram lidos os resultados, avaliando a relevância para esta pesquisa, excluindo 10 estudos que não tratavam diretamente da atividade antineoplásica do ácido carnósico, restando 34 estudos que fizeram parte da composição desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Compostos químicos presentes em *Rosmarinus officinalis* L. A espécie *Rosmarinus officinalis* L., popularmente denominada de alecrim, é nativa da região do Mediterrâneo e normalmente cultivada em ambientes que variam do clima tropical ao clima temperado. Pertence à família Lamiaceae, que apresenta cerca de 258 gêneros e 7193 espécies, subdivididas em 7 subfamílias (10).

O alecrim apresenta porte subarborescente lenhoso, ereto e ramificado de até 1,5 m de altura, sendo as folhas lineares, coriáceas e bastante aromáticas (Figura 1). A porção superior das folhas detém coloração verde e um tanto lustrosa e rugosa, e a porção inferior com pelos finos, é brilhante e de cor verde acinzentada. As flores possuem coloração azul, sendo pequenas e olorosas (11).

Figura 1. Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L., Lamiaceae).



Atualmente há um crescente interesse terapêutico por *R. officinalis*, com estudos sobre suas diversas atividades biológicas, como antioxidante, anti-inflamatória, analgésica, antimicrobiana, dentre outras (12). No óleo essencial das folhas dessa espécie foi identificada a predominância de α -pineno, canfeno, 1,8-cineol e cânfora (13). As principais substâncias químicas encontradas nas flores são alcanfor, 1-8 cineol, α -pineno, borneol e canfeno com suas proporções variando em razão da origem e estado vegetativo da planta (14).

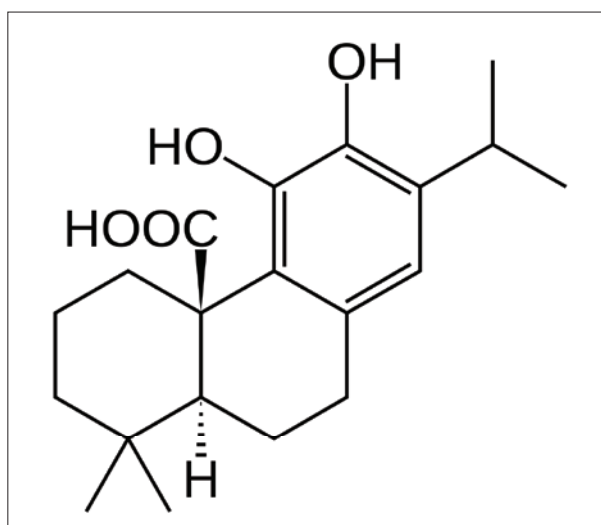
Nas folhas do alecrim se destacam os compostos fenólicos: flavonas metoxiladas em C-6 e/ou C-7 e ácidos fenólicos, sobretudo ácidos cafeico, clorogênico e rosmarínico (16). Ainda há a presença de diterpenos tricíclicos como: ácido carnósico, carnosol, rosmanol, epirosmanol, isorosmanol, rosmarinidifenol, rosmariniquinona, rosmadiol, assim como triterpenos (ácido ursólico e oleanoico) e amirinas (14).

Rosmarinus officinalis L. é considerada uma das fontes mais abundante de ácido carnósico, com suas folhas secas contendo cerca de 2% desse composto (15). A biossíntese e o armazenamento desse ácido

ocorrem exclusivamente nas estruturas das folhas jovens nos ápices dos ramos, com a molécula desse diterpeno sendo parcialmente consumida durante o desenvolvimento e envelhecimento da folha (17).

O ácido carnósico é um diterpeno fenólico com fórmula $C_{20}H_{24}O_4$ (Figura 2). Contém em sua molécula ainda um grupo fenólico que faz com que seja frequentemente classificado entre os polifenóis. No entanto, sua distribuição celular, via biossintética, propriedades de solubilidade e funções, diferem substancialmente da maioria das classes polifenólicas e se assemelham a terpenoides como tocoferóis e carotenoides (4).

Figura 2. Estrutura química do ácido carnósico.



O ácido carnósico é uma das moléculas antioxidantes mais abundante no alecrim. Evidências científicas apontam diversas atividades biológicas desencadeadas por esse composto (14).

Atividade biológica do ácido carnósico.

Dentre as diversas atividades do ácido carnósico, está a capacidade de inibir a viabilidade celular de *Candida albicans*, sendo essa ação já perceptível após 1 h de exposição ao diterpeno. Ainda, tal ação é proporcional à dose aplicada e claramente perceptível mesmo na concentração mais baixa testada (50 $\mu\text{g/mL}$), e muito perceptível em concentração mais alta (500 $\mu\text{g/mL}$) (15).

O ácido carnósico, é capaz de desempenhar atividade bactericida sinérgica com a genta-

micina na eliminação de isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* multirresistentes à metilicina (MRSA), com um índice de concentração bactericida fracionário (FBCI) de 0,28-0,35. A combinação de ácido carnósico com gentamicina, diminuiu a concentração inibitória mínima (CIM) de ambos em 4-5 vezes, mas também, foi capaz de melhorar a potência bactericida do antibiótico em 32 a 40 vezes (18).

A ação anti-inflamatória do ácido carnósico está ligada à diminuição de citocinas inflamatórias, como interleucina (IL) -6, ligante de quimiocina CXC (CXCL) 10, ligante de quimiocina CC (CCL) 2 e produções de CCL20 em IL-1 β ou fator de necrose tumoral (TNF) - α (18).

Com a capacidade de se ligar aos resíduos de aminoácidos da glicosidase, o ácido carnósico consegue por meio da ligação de hidrogênio e da força de van der Waals, provocar alteração da conformação molecular da glicosidase e, portanto, reduzir a atividade da enzima. Logo, o ácido carnósico representa um composto natural com potencial para controle glicêmico pós-prandial e prevenção do diabetes (19).

O ácido carnósico, é um potente antioxidante e mostrou que pode proteger eficientemente os lipídios da oxidação, tanto *in vitro* (soluções lipídicas) quanto *in vivo* (biomembranas). Além disso, apresentou uma reatividade muito alta com espécies reativas de oxigênio (ERO), sendo prontamente oxidado e convertido em uma variedade de metabólitos neste processo (21). Assim, o ácido carnósico atua como um eliminador de espécies reativas de oxigênio, por meio de sua oxidação. Tanto o oxigênio singlete, uma forma excitada de oxigênio, quanto os radicais livres, podem ser eliminados pelo ácido carnósico, dando origem a perfis sobrepostos de moléculas oxidadas, prevenindo assim possíveis danos moleculares e celulares (21,22).

O alecrim tem atividades antifúngica, antiviral, antibacteriana, anti-inflamatória, antitumoral, antinociceptiva, antidepressiva, antiulcerogênica e antioxidante (23,24), ganhando cada vez mais destaque em estudos científicos por sua ação antioxidante pela presença do ácido carnósico (25). O ácido carnósico tem efeito anticâncer potente por si só, mas também atua sinérgicamente com

outros compostos, incluindo fitonutrientes e quimioterápicos (26).

Atividades antineoplásicas do ácido carnósico. Cerca de 40% de medicamentos que existem, são advindos de fontes naturais, e estes dados aumentam, atingindo 70% quando são relacionados com medicamentos antineoplásicos e antibióticos (27). O ácido carnósico, vem sendo relatado na literatura por seu efeito antitumoral (28). Essa molécula é conhecida por exibir atividade contra várias linhas de células tumorais derivadas de leucemia humana, mama, próstata, pulmão e fígado (29). Estudos mostram a atividade anticâncer do ácido carnósico. Dentre desses estudos, uma pesquisa apontou um importante papel do ácido carnósico contra o melanoma, onde inibiu a proliferação e adesão de células de melanoma B16F10, *in vitro* na concentração entre 2,5–10 μ M (26).

O ácido carnósico inibiu o crescimento de várias linhas de células, induzindo a apoptose em células de neuroblastoma e células de carcinoma de próstata humano (30). Também inibiu a proliferação e a capacidade de migração em células colorretais humanas por meio da inibição da ativação da uroquinase plasminogênio, enzima responsável pela dissolução de coágulos de fibrina, incluindo migração celular e inflamação (31). Ainda, o mesmo inibe o crescimento de células de melanoma, interrompendo o ciclo celular de maneira significativa, agindo de tal forma a melhorar os efeitos anticâncer dos medicamentos carmustina e lomustina *in vitro* e *in vivo* (6).

O ácido carnósico apresenta um efeito seletivo em células de câncer de pulmão, induzindo a apoptose celular, suprimindo a migração e invasão celular (32). O ácido carnósico, foi comprovado ainda, que desencadeia efeitos deletérios contra o carcinoma hepatocelular, diminuindo significativamente a viabilidade celular, inibindo

a proliferação e migração celular e aumentando a apoptose (7). Cabe destacar também que o efeito antitumoral do ácido carnósico pode ser promovido pela combinação com outros fármacos; por exemplo, a combinação de ácido carnósico e fisetina levou à apoptose de células de câncer de pulmão (33). A combinação de ácido carnósico e trastuzumabe resultou na inibição da migração e sobrevivência de células de câncer de mama (34). Ainda, o ácido carnósico promoveu um aumento da sensibilidade de células de glioma à temozolomida por meio da indução de apoptose e autofagia (35).

Dados os esforços crescentes para encontrar compostos naturais farmacologicamente seguros com propriedades anticancerígenas, a literatura mostra que o ácido carnósico apresenta um enorme potencial para esta função, seja agindo de forma isolada, em sinergismo com outros compostos naturais ou até mesmo com fármacos já utilizados na terapêutica. Contudo, é necessária a realização de estudos mais aprofundados, especialmente *in vivo*, para que haja um uso seguro de todo o potencial que este metabólito apresenta (8).

CONCLUSÃO

A revisão de literatura acerca do ácido carnósico encontrado na espécie *Rosmarinus officinalis* L. e o seu potencial antineoplásico, permitiu identificar ações quimiopreventivas e antitumorais contra melanoma, câncer de cólon, pulmão, leucemias, carcinoma de próstata e carcinoma hepatocelular. Além disso, o ácido carnósico possui a capacidade de agir sobre as células de neuroblastoma e de glioma. Contudo, é imprescindível a realização de estudos aprofundados sobre os mecanismos de ação do ácido carnósico, para assim viabilizar seu uso como modelo de fármacos úteis no tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS

- Rahbardar MG, Hemadeh B, Razavi BM, Eisvand F, Hosseinzadeh H. Effect of carnosic acid on acrylamide induced neurotoxicity: in vivo and in vitro experiments. *Drug Chem Toxicol*. 2020;1-8. DOI: 10.1080/01480545.2020.1845715.
- Mira-Sánchez MD, Castillo-Sánchez J, Morillas-Ruiz JM. Comparative study of rosemary extracts and several synthetic and natural food antioxidants. Relevance of carnosic acid/carnosol ratio. *Food Chem*. 2020;309:125688. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125688.
- Pedro DF, Ramos AA, Lima CF, Baltazar F, Pereira-Wilson C. Colon Cancer Chemoprevention by Sage Tea Drinking: Decreased DNA Damage and Cell Proliferation. *Phytother Res*. 2016;30(2):298-305. DOI: 10.1002/ptr.5531.
- Birtić S, Dussort P, Pierre, FX, Bily AC, Roller M. Carnosic acid. *Phytochemistry*. 2015;9(19):9-19. DOI: 10.1016/j.phytochem.2014.12.026
- Nadeem M, Imran M, Gondal TA, Imran A, Shahbaz M, Amir RM, Salehi B. Therapeutic potential of rosmarinic acid: A comprehensive review. *Appl Sci*. 2019;9(15) 3139-3143. DOI: 10.3390/app9153139.
- Lin KI, Lin CC, Kuo SM, Lai JC, Wang YQ, You HL, Hsu ML, Chen CH, Shiu LY. Carnosic acid impedes cell growth and enhances anticancer effects of carmustine and lomustine in melanoma. *Biosci Rep*. 2018;38(4):BSR20180005. DOI: 10.1042/BSR20180005.
- Zhang X, Chen Y, Cai G, Li X, Wang D. Carnosic acid induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via ROS-mediated mitochondrial pathway. *Chem Biol Interact*. 2017;1:277-91-100. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.09.005.
- Alonso MM, Sancén SR, Marrero JG. Carnosic acid and its derivatives: Diterpenes of biological interest. *Biomed Journ Scien Tech Res*. 2019;16(4):12172-12174. DOI: 10.26717/BJSTR.2019.16.002877.
- Gao Q, Liu H, Yao Y, Geng L, Zhang X, Jiang L, Shi B, Yang F. Carnosic acid induces autophagic cell death through inhibition of the Akt/mTOR pathway in human hepatoma cells. *J Appl Toxicol*. 2015;35(5):485-92. DOI: 10.1002/jat.3049.
- Oliveira JCA, Silva RV. Impacto do uso do alecrim-Rosmarinus officinalis L.- para a saúde humana. *Braz Journ Nat Sci*. 2019;2(1):12. DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v2i1.40>.
- Wanderley A.L. Atividade antioxidante e antimicrobiana do óleo essencial de Rosmarinus officinalis L., cultivado em sistema orgânico sob diferentes condições, frente a bactérias causadoras de mastite bovina. [Dissertação- Programa de Pós- Graduação em Agronomia]. Universidade de Brasília, Brasília. 2015.
- Andrade LN, Caetano NLB, Amaral RG, Neo GGA., Santos SA, Andrade, LRM, Severino P, Carvalho, AA. Uso de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos a tratamento antineoplásico no serviço de saúde privado no estado de Sergipe – Brasil. *Ciênc Biol Saúde Unit*. 2018;5(1):163-176. DOI: 10.2073/01476545.2018.1845715.
- Blank DE, Alves GH, Freitag RA, Corrêa RA, Hübner SO, Cleff MB. Composição química e citotoxicidade de Origanum vulgare L. e Rosmarinus officinalis L. *Sci Animal Health*. 2016;4(2):117-130. DOI: 10.15210/sah.v4i2.6569.
- Oliveira JR, Camargo SEA, Oliveira LD. Rosmarinus officinalis L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):5. DOI: 10.1186/s12929-019-0499-8.
- Argüelles A, Sánchez-Fresneda R, Guirao-Abad JP, Belda C, Lozano JA, Solano F, Argüelles JC. Novel Bi-Factorial Strategy against Candida albicans Viability Using Carnosic Acid and Propolis: Synergistic Antifungal Action. *Microorganisms*. 2020;8(5):749. DOI: 10.3390/microorganisms8050749.
- Andrade JM, Faustino C, Garcia C, Ladeiras D, Reis CP, Rijo P. Rosmarinus officinalis L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Future Sci OA*. 2018;4(4):FSO283. DOI: 10.4155/fsoa-2017-0124.
- Božić D, Papaefthimiou D, Brückner K, de Vos RC, Tsoleridis CA, Katsarou D, Papanikolaou A, Pateraki I, Chatzopoulou FM, Dimitriadou E, Kostas S, Manzano D, Scheler U, Ferrer A, Tissier A, Makris AM, Kampranis SC, Kanellis AK. Towards Elucidating Carnosic Acid Biosynthesis in Lamiaceae: Functional Characterization of the Three First Steps of the Pathway in Salvia fruticosa and Rosmarinus officinalis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124106. DOI: 10.1371/journal.pone.0124106.
- Vázquez NM, Fiorilli G, Cáceres Guido PA, Moreno S. Carnosic acid acts synergistically with gentamicin in killing methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical isolates. *Phytomed*. 2016;23(12):1337-1343. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.07.010.
- Hosokawa I, Hosokawa Y, Ozaki K, Matsuo T. Carnosic acid inhibits inflammatory cytokines production in human periodontal ligament cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020;42(4):373-378. DOI: 10.1080/08923973.2020.1782427.
- Wang H, Wang J, Liu Y, Ji Y, Guo Y, Zhao J. Interaction mechanism of carnosic acid against glycosidase (α -amylase and α -glucosidase). *Int J Biol Macromol*. 2019;138:846-853. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.179.
- Loussouarn M, Krieger-liszky A, Svilar L, Bily A, Birtić S, Havaux M. Carnosic acid and carnosol, two major antioxidants

- of rosemary, act through different mechanisms. *Plant Physiol.* 2017;175(3):1381-1394. DOI: 10.1104/pp.17.01183.
22. Mores S. Avaliação da atividade antioxidante de extratos de alecrim (*Rosmarinus officinalis*) e tarumã (*Vitex megapotamica*). [Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em Engenharia de Alimentos]. Centro tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2018.
 23. Macedo LM. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L., syn *Salvia rosmarinus* Spenn.) and Its Topical Applications: A Review. *Plants.* 2020;9(5):651. DOI: 10.3390/plants9050651.
 24. Ferreira Filho JC, Ribeiro ILA, Martins, JM, Borges LP, Valença AMG. Antibacterial activity of *Rosmarinus officinalis* L. and *Maytenus ilicifolia* Mart. on oral bacteria. *RFO.* 2015;20(3):313-318. DOI: 10.5335/rfo.v20i3.5387.
 25. Militão L, Mazzola P, Ataíde J, Cefali L, Lancelotti M. Avaliação do potencial cicatrizante do ácido carnósico e do ácido rosmarínico presente no extrato do *Rosmarinus officinalis*-alecrim. *Rev Trab Cient* 2019;27:1-1. DOI: 10.20396/revpbic2720191920.
 26. Moore J, Yousef M, Tsiani E. Anticancer Effects of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Extract and Rosemary Extract Polyphenols. *Nutrients.* 2016;8(11):731. DOI: 10.3390/nu8110731.
 27. Oliveira JCA, Veiga RS. Impacto do uso do alecrim (*Rosmarinus officinalis* l.) para a saúde humana. *Braz J. Nat Sci.* 2019;1(2):1-7. DOI: 10.31415/bjns.v2i1.40.
 28. Bahri S, Jameleddine S, Shlyonsky V. Relevance of carnosic acid to the treatment of several health disorders: Molecular targets and mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:569-582. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.067.
 29. Petiwala SM, Johnson JJ. Diterpenes from rosemary (*Rosmarinus officinalis*): Defining their potential for anti-cancer activity. *Cancer Lett.* 2015;367(2):93-102. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.005.
 30. Shao N, Mao J, Xue L, Wang R, Zhi F, Lan Q. Carnosic acid potentiates the anticancer effect of temozolomide by inducing apoptosis and autophagy in glioma. *J Neurooncol.* 2019;141(2):277-288. DOI: 10.1007/s11060-018-03043-5.
 31. Kim DH, Park KW, Chae IG, Kundu J, Kim EH, Kundu JK, Chun KS. Carnosic acid inhibits STAT3 signaling and induces apoptosis through generation of ROS in human colon cancer HCT116 cells. *Mol Carcinog.* 2016;55(6):1096-1110. DOI: 10.1002/mc.22353
 32. Zhao L, Zhang J, Fan Y, Li Y. Antiproliferative Activity of Carnosic Acid is Mediated via Inhibition of Cell Migration and Invasion, and Suppression of Phosphatidylinositol 3-Kinases (PI3K)/AKT/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling Pathway. *Med Sci Monit.* 2019;25:7864-7871. DOI: 10.12659/MSM.917735.
 33. Shi B, Wang LF, Meng WS, Chen L, Meng ZL. Carnosic acid and fisetin combination therapy enhances inhibition of lung cancer through apoptosis induction. *Int J Oncol.* 2017;50(6):2123-2135. DOI: 10.3892/ijo.2017.3970.
 34. Shao N, Mao J, Xue L, Wang R, Zhi F, Lan Q. Carnosic acid potentiates the anticancer effect of temozolomide by inducing apoptosis and autophagy in glioma. *J Neurooncol.* 2019;141(2):277-288. DOI: 10.1007/s11060-018-03043-5.