



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**ROBSON ALMEIDA SILVA**

**POTENCIALIDADES COSMECÊUTICAS E BIOTECNOLÓGICAS DOS  
EXTRATOS VEGETAIS DE *Hancornia speciosa* Gomes:  
FITOQUÍMICA, FOTOPROTEÇÃO E METABOLÔMICA BASEADA EM  
ESPECTROMETRIA DE MASSAS E IMPRESSÃO DIGITAL QUÍMICA**

Salvador – BA

2025

**ROBSON ALMEIDA SILVA**

**POTENCIALIDADES COSMECÊUTICAS E BIOTECNOLÓGICAS DOS  
EXTRATOS VEGETAIS DE *Hancornia speciosa* Gomes:  
FITOQUÍMICA, FOTOPROTEÇÃO E METABOLÔMICA BASEADA EM  
ESPECTROMETRIA DE MASSAS E IMPRESSÃO DIGITAL QUÍMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências (Biotecnologia) *Magister Scientiae*.

**Orientador:** Dr. Ademir Evangelista do Vale

**Coorientadora:** Dra. Fabiany Cruz Gonzaga

Salvador – BA

2025

**ROBSON ALMEIDA SILVA**

**POTENCIALIDADES COSMECÊUTICAS E  
BIOTECNOLÓGICAS DOS EXTRATOS VEGETAIS DE  
Hancornia speciosa Gomes: FITOQUÍMICA,  
FOTOPROTEÇÃO E METABOLÔMICA BASEADA EM  
ESPECTROMETRIA DE MASSAS E IMPRESSÃO  
DIGITAL QUÍMICA**


Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 14 de julho de 2025.

**BANCA EXAMINADORA:**


**Ademir Evangelista do Vale (orientador)** \_\_\_\_\_

Doutor em Química pela Universidade Federal da Bahia,  
UFBA, Brasil.  
Universidade Federal da Bahia.

Documento assinado digitalmente  
 **ADEMIR EVANGELISTA DO VALE**  
Data: 14/07/2025 16:54:02-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


**Jailton de Azevedo Silva Junior** \_\_\_\_\_

Doutor em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pelo Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - FIOCRUZ,  
CPQGM, Brasil.  
Universidade Federal da Bahia.

Documento assinado digitalmente  
 **JAILTON DE AZEVEDO SILVA JUNIOR**  
Data: 16/07/2025 07:25:55-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Paulo Roberto Ribeiro de Mesquita** \_\_\_\_\_

Doutor em Química pela Universidade Federal da Bahia,  
UFBA, Brasil  
Centro Tecnológico Agropecuário do Estado da Bahia (CETAB/SEAGRI)

Documento assinado digitalmente  
 **PAULO ROBERTO RIBEIRO DE MESQUITA**  
Data: 15/07/2025 04:56:32-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

S586 Silva, Robson Almeida

Potencialidades cosmeceúticas e biotecnológicas dos extratos vegetais de *Hancornia speciosa* Gomes: fitoquímica, fotoproteção e metabolômica baseada em espectrometria de massas e impressão digital química/Robson Almeida Silva. – Salvador, 2025.  
223 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Ademir Evangelista do Vale; Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fabiany Cruz Gonzaga.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde/Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, 2025.  
Inclui referências.

1. Mangaba. 2. *Fingerprint*. 3. GNPS. 4. Inovação galênica. 5. Redes moleculares. 6. Flavonoides glicosilados. I. Vale, Ademir Evangelista do. II. Gonzaga, Fabiany Cruz. III. Universidade Federal da Bahia. IV. Título.

CDU 615.014



## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à **minha** história, à **minha resistência** e à fé inabalável de que a ciência também é feita por aqueles que não vieram de **caminhos fáceis**.

À minha família, que mesmo sem compreender as complexidades do que faço, sempre acreditou no meu potencial e me sustentou com **amor, força e esperança**.

A todas as madrugadas silenciosas, às derrotas silenciosas e aos **pequenos triunfos** que ninguém viu, mas que me **consolidaram**.

Aos meus antepassados, cuja força corre em minhas veias, e a todos os que **lutam para ocupar** espaços acadêmicos onde ainda insistem em não nos ver.

Dedico também à minha força, pois a minha única herança sempre foi a esperança. Não do verbo “esperar”, mas, como já dizia **Paulo Freire**, esperança **do verbo esperar!**

Que esta dissertação não venha ser somente um produto científico, mas uma afirmação de **existência e resistência**, como uma luz que **ilumina** os ‘fracos’ e confunde os ‘poderosos’.

## AGRADECIMENTOS

Encerrando um ciclo muito importante de vida, que sem dúvida foi marcado pelo apoio de inúmeras pessoas para que isso pudesse acontecer, principalmente, pelo apoio moral e incentivo na qual eu sempre serei grato por ter compartilhado a vida (social e acadêmica) durante o período do mestrado.

Primeiramente, agradeço à Deus por toda a força e proteção para enfrentar os desafios diários ao longo de toda a jornada acadêmica. Aos meus familiares por todo suporte, apoio, carinho e acolhimento para ter encarado uma mudança de vida muito surpreende.

À Universidade Federal da Bahia (UFBA) pelas oportunidades, vivências, aprendizado e suporte durante os anos de minha formação na pós-graduação. Agradeço à Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), minha primeira casa que sempre terei um grande carinho, por toda vez em ter me recebido de braços abertos para as parcerias com os laboratórios de pesquisas e com a comunidade acadêmica em geral. À CAPES por todo o financiamento, pois sem ele não seria possível realizar tantos e quantos trabalhos desenvolvidos nesse período.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Ademir Evangelista do Vale, por me acolher como seu orientando, um jovem que saiu do interior da Bahia para viver o Mestrado em Salvador e ter sido recebido com grande apoio pelo seu Grupo de Pesquisa, agradeço pelo incentivo, por ter confiado em meu trabalho e pela parceria sempre. À minha coorientadora, Profª. Dra. Fabiany Cruz, por sempre ter sido uma grande mãe da pesquisa, pelo seu apoio, por ser até hoje uma inspiração para mim e por toda parceria desenvolvida desde a graduação em Química!!!

Nesse período do Mestrado também conheci pessoas incríveis na qual eu pude compartilhar boas vivências no âmbito do laboratório e externo, que sem dúvidas, os amigos e amigas foram um importante suporte. Agradeço à Itana, Thais, Vicky, Janaína, Luíza e Ivana, pelos cafés, almoços, confrás e pela amizade de vocês sempre!! Aos demais amigos e colegas do Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN/UFBA), Danilo Luís, Ferdinando Lucas e aos nossos queridos ICs, Nei e Bia. Além disso, agradeço à Profª Erika Ribeiro (Uneb) pelo seu respaldo ao meu trabalho, pelas parcerias e amizade. Gratidão aos amigos da Uesb e de vida, principalmente, à Ester Ribeiro.

Agradeço também aos laboratórios parceiros interinstitucionais, aos colegas do Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LAPRON/Uesb), ao Grupo de Pesquisa em Inovação Química (GPEiQ/Uesb), Laboratório Farmácia da Terra (FarTerra/UFBA), Central Analítica (USP), Núcleo de Ressonância Magnética Nuclear (NRMN/UFAL) e ao Centro Tecnológico Agropecuário do Estado da Bahia (CETAB) em nome do Prof. Dr. Paulo Mesquita pela parceria e apoio aos meus trabalhos realizados.

Por fim, Gratidão a todos e todas !!! *Thank Very !!*

SILVA, Robson Almeida. **Potencialidades Cosmecêuticas e Biotecnológicas de Extratos Vegetais de *Hancornia speciosa* Gomes: Fitoquímica, Fotoproteção e Metabolômica Baseada em Espectrometria de Massas e Impressão Digital Química**. pg. 220. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

## RESUMO

O estudo fitoquímico de espécies vegetais do semiárido e do Recôncavo baiano tem evidenciado a presença de metabólitos com propriedades farmacognósticas e biotecnológicas relevantes. Em um cenário de crescente demanda por soluções sustentáveis, a aplicação de ativos vegetais em fotoprotetores naturais torna-se uma alternativa potencial. *Hancornia speciosa* Gomes apresenta elevado potencial antioxidante, embora sua utilização como agente fotoprotetor permaneça incipiente. Este estudo investigou o perfil químico de extratos e frações das folhas e do caule da espécie por meio de espectrometria de massas de alta resolução (UHPLC-HRMS), com posterior análise por redes moleculares (*Feature-based Molecular Networkig* - GNPS), e avaliou suas propriedades antioxidantes e fotoprotetoras. Conduziu-se também um mapeamento tecnológico (via protocolo do prisma) que evidenciou o crescimento de inovações relacionadas a antioxidantes e fotoprotetores naturais, embora com limitada participação brasileira. Os extratos foram submetidos a testes antioxidantes *in vitro* (DPPH·, FRAP, teor de fenólicos totais e degradação do betacaroteno), bem como à determinação do fator de proteção solar (FPS) pelo método de Mansur. Adicionalmente, um planejamento fatorial ( $3^{3-1}$ ) foi aplicado para otimizar formulações cosmecêuticas com base nos extratos. Os resultados indicaram que o extrato etanólico do caule (EETC) apresentou o melhor desempenho antioxidante ( $95,48 \pm 1,36\%$  no DPPH·) e maior capacidade redutora no FRAP ( $45.008 \pm 858,30 \mu\text{M FeSO}_4/\text{g}$ ). A análise metabolômica revelou 56 compostos anotados putativamente, distribuídos em 334 *clusters* e 3.481 nodos, destacando flavonoides glicosilados, iridoides, alcaloides pirrolizidínicos, carboidratos e aminoácidos. Observou-se uma correlação de arcabouços moleculares da rede com o núcleo flavona entre a estrutura dos flavonoides glicosilados e sua atividade antioxidante. Na triagem antimicrobiana, o EETF inibiu *Bacillus cereus* ( $78,44 \pm 2,63\%$ ) e o EETC foi mais eficaz contra *Candida auris* ( $57,24 \pm 3,37\%$ ), com menor toxicidade frente a *Artemia salina*. A formulação otimizada com EETC obteve FPS superior a 44, demonstrando seu elevado potencial para aplicações cosmecêuticas. Portanto, *H. speciosa* revela-se uma fonte promissora de metabólitos bioativos, com perspectivas para o desenvolvimento de fotoprotetores naturais de alto valor biotecnológico, reforçando a importância de estudos futuros, especialmente com aplicação de nanotecnologias.

**Palavras-chaves:** Mangaba; *Fingerprint*; GNPS; Inovação Galênica; Redes Moleculares; Flavonoides Glicosilados.

SILVA, Robson Almeida. **Potencialidades Cosmecêuticas e Biotecnológicas de Extratos Vegetais de *Hancornia speciosa* Gomes: Fitoquímica, Fotoproteção e Metabolômica Baseada em Espectrometria de Massas e Impressão Digital Química**. pg. 220. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

## ABSTRACT

The phytochemical study of plant species from the semi-arid and Recôncavo regions of Bahia has shown the presence of metabolites with relevant pharmacognostic and biotechnological properties. In a scenario of growing demand for sustainable solutions, the application of plant active ingredients in natural photoprotectors becomes a potential alternative. *Hancornia speciosa* Gomes has high antioxidant potential, although its use as a photoprotective agent remains incipient. This study investigated the chemical profile of extracts and fractions from the leaves and stem of the species using high-resolution mass spectrometry (UHPLC-HRMS), with subsequent analysis by molecular networks (Feature-based Molecular Networking - GNPS), and evaluated their antioxidant and photoprotective properties. A technological mapping was also conducted (via the PRISMA protocol) that showed the growth of innovations related to antioxidants and natural photoprotectors, although with limited Brazilian participation. The extracts were subjected to in vitro antioxidant tests (DPPH·, FRAP, total phenolic content and beta-carotene degradation), as well as determination of the sun protection factor (SPF) by the Mansur method. Additionally, a factorial design (3<sup>3</sup>-1) was applied to optimize cosmeceutical formulations based on the extracts. The results indicated that the ethanolic extract of the stem (EETC) showed the best antioxidant performance (95.48±1.36% in DPPH·) and the highest reducing capacity in FRAP (45,008±858.30 µM FeSO<sub>4</sub>/g). Metabolomic analysis revealed 56 putatively annotated compounds, distributed in 334 clusters and 3,481 nodes, highlighting glycosylated flavonoids, iridoids, pyrrolizidine alkaloids, carbohydrates and amino acids. A correlation was observed between the structure of glycosylated flavonoids and their antioxidant activity. In the antimicrobial screening, EETF inhibited *Bacillus cereus* (78.44±2.63%) and EETC was more effective against *Candida auris* (57.24±3.37%), with lower toxicity against *Artemia salina*. The optimized formulation with EETC obtained SPF higher than 44, demonstrating its high potential for cosmeceutical applications. Therefore, *H. speciosa* proves to be a promising source of bioactive metabolites, with prospects for the development of natural photoprotectors of high biotechnological value, reinforcing the importance of future studies, especially with the application of nanotechnologies.

**Keywords:** Mangaba; Fingerprint; GNPS; Galenic Innovation; Molecular Networks; Glycosylated Flavonoids.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
<b>BHT</b>	Hidroxitolueno Butilado.
<b>DPPH·</b>	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
<b>EETC</b>	Extrato etanólico do caule de mangaba.
<b>EETF</b>	Extrato etanólico das folhas de mangaba.
<b>ERO's</b>	Espécies Reativas ao Oxigênio
<b>ESPACENET</b>	European Patent Office (EPO)
<b>F-1,25%</b>	Formulação Enriquecida com 1,25% de extrato.
<b>F-3%</b>	Formulação Enriquecida com 3% de extrato
<b>FAEC</b>	Fração acetato de etila do caule.
<b>FAEF</b>	Fração acetato de etila das folhas.
<b>FBMN</b>	<i>Feature-Based Molecular Networking</i>
<b>FCLC</b>	Fração clorofórmica do caule.
<b>FCLF</b>	Fração clorofórmica das folhas.
<b>FPS</b>	Fator de proteção solar.
<b>FRAP</b>	Poder Redutor de Ferro
<b>FT-ICR</b>	<i>Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance</i>
<b>GC-MS</b>	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
<b>GNPS</b>	<i>Global Natural Products Social Molecular Networking.</i>
<b>GSH</b>	Glutathione Reduzida
<b>GSSG</b>	Glutathione Oxidada
<b>HMDB</b>	<i>Human Metabolome Database.</i>
<b>HRMS</b>	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
<b>INPI</b>	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual.
<b>Ion Trap</b>	Armadilha de Íons
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico.
<b>QqQ</b>	Triplo-Quadrupolo
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>TOF</b>	<i>Time-of-Flight</i>
<b>UHPLC-MS/Q-TOF</b>	<i>Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Quadrupole Time-of-Flight.</i>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação de folhas, fruto e caule de <i>Hancornia speciosa</i> de Camaçari (BA). .....	18
<b>Figura 2</b> - Análise anatômica das folhas e raízes de <i>Hancornia speciosa</i> . .....	19
<b>Figura 3</b> – Blocos de construção da rota biossintética do metabolismo especializado. ....	21
<b>Figura 4</b> - Processo esquemático de um workflow metabolômico no pré-processamento de dados para o FBMN-GNPS. ....	28
<b>Figura 5</b> - Representação de redes moleculares baseada em recursos em função do perfil de fragmentação. ....	30
<b>Figura 6</b> - Representação interna de analisador Q-TOF oriundo de um espectrômetro de alta resolução (HRMS). ....	35
<b>Figura 7</b> – Esquema da interconversão da glutatona em sua forma reduzida (GSH) e oxidada (GSSG) pela ação das enzimas glutatona oxidase, glutatona redutase e glutatona peroxidase. ....	38
<b>Figura 8</b> - Fluxograma de seleção de artigos na base de dados do Scopus em função da busca por palavras-chaves. ....	47
<b>Figura 9</b> – Processo de obtenção de extratos etanólicos do caule e da folha de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes. ....	50
<b>Figura 10</b> - Fluxograma geral do processo de obtenção de amostras extrativas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes. ....	51
<b>Figura 11</b> - Curva Padrão de Ácido Gálico. ....	58
<b>Figura 12</b> - Curva Padrão de Sulfato Ferroso Heptahidratado. ....	60
<b>Figura 13</b> - Análise da Evolução Tecnológica em Patentes e Artigos sobre produtos biotecnológicos fotoprotetores e antioxidantes oriundos de drogas vegetais (2010-2024). ....	71
<b>Figura 14</b> - Coocorrências de Citações e Palavras-Chave em Estudos Bibliométricos sobre Biotecnologias de Composições Químicas Fotoprotetoras e Antioxidantes (2010-2024). ....	72
<b>Figura 15</b> - Principais países depositantes de patentes e artigos biotecnológicos relacionados aos produtos naturais com fotoproteção e antioxidação desde 2010. ....	75
<b>Figura 16</b> - Principais setores de aplicação de patentes biotecnológicas de fotoprotetores antioxidantes oriundos de extratos de plantas. ....	78
<b>Figura 17</b> - Principais áreas depositantes de patentes biotecnológicas de fotoprotetores antioxidantes oriundos de extratos de plantas. ....	80
<b>Figura 18</b> - Principal correlação de aplicantes patentários e áreas de direcionamento tecnológico. ....	82
<b>Figura 19</b> - Principais aplicações tecnológicas relacionadas aos produtos biotecnológicos com atividades biológicas promissoras de interesse comercial. ....	84
<b>Figura 20</b> – Cromatograma de íons totais (TIC) overlaid of base peak dos extratos e frações clorofórmicas e de acetato de etila oriundas de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes em modos positivo e negativo, respectivamente, via UHPLC-MS/Q-TOF. ....	95
<b>Figura 21</b> - Sugestão da representação química de moléculas putativas (UHPLC-HRMS) do caule, folha e frações de <i>Hancornia speciosa</i> oriundas do metabolismo especializado. ....	101
<b>Figura 22</b> - Impressão digital química de extratos e frações do caule e folha de mangaba por redes moleculares (FBMN/GNPS) via Cytoscape. ....	105
<b>Figura 23</b> - Rede molecular de extratos de mangaba contendo-se informações dos clusters com uma molécula representando sua classe química. ....	106
<b>Figura 24</b> - Principais classes químicas destacadas na rede molecular do caule e da folha de mangaba com ênfase em compostos fenólicos. ....	107

<b>Figura 25</b> - Correlação de estrutura-atividade com base em rede molecular na formação por sinal iônico.....	111
<b>Figura 26</b> - Mapa de calor da correlação de metabólitos presentes nas amostras de mangaba via FBMN Statistic GNPS2.....	114
<b>Figura 27</b> - Cromatograma de íons totais (TIC) de extratos oriundos de partes aéreas de mangaba.....	119
<b>Figura 28</b> - Diagrama de Venn de principais moléculas putativas detectadas por GC-MS das amostras EETF e EETC.....	120
<b>Figura 29</b> - Capacidade antioxidante de extratos e frações de mangaba por diferentes métodos (DPPH, quantificação de fenólicos totais, FRAP e oxidação no sistema $\beta$ -caroteno/ácido linoleico).....	123
<b>Figura 30</b> - Perfil toxicológico de amostras de <i>Hancornia speciosa</i> oriundas das extrações de metabolitos do caule e da folha.....	126
<b>Figura 31</b> - Triagem antibacteriana e antifúngica frente de <i>Bacillus cereus</i> e <i>Candida auris</i> , respectivamente, dos extratos etanólicos de mangaba.....	128
<b>Figura 32</b> - Perfil do fator de proteção solar de extratos etanólicos do caule e folha de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes.....	131
<b>Figura 33</b> - Superfície de resposta de variáveis independentes frente aos potenciais antioxidantes e ao fator de proteção solar.....	135
<b>Figura 34</b> - Efeito das variáveis independentes frente aos potenciais antioxidantes, FPS e pH através de gráficos de Pareto via ANOVA p value > 0,05.....	137
<b>Figura 35</b> - Análise do potencial hidrogeniônico de formulações cosméticas incorporadas com extratos frente a uma formulação piloto em condições de temperatura ambiente ( $25\pm 2^\circ\text{C}$ ).....	143
<b>Figura 36</b> - Comparação dos grupos amostrais da variabilidade das formulações mediante o pH aplicando-se ANOVA unidirecional seguidamente do Teste Tukey com Intervalo de Confiança de 95%.....	145
<b>Figura 37</b> - Viscosidade das formulações em função da velocidade de rotação (rpm).....	147
<b>Figura 38</b> - Avaliação da espalhabilidade in vitro das emulsões incorporadas com extrato do caule de mangaba.....	150
<b>Figura 39</b> - Avaliação da espalhabilidade in vitro das emulsões incorporadas com extrato do caule de mangaba aplicando-se ANOVA (one-way) seguidamente de Teste Tukey com Intervalo de Confiança de 95%.....	151
<b>Figura 40</b> - Formulações contidas em tubos Falcon após Centrifugação.....	153
<b>Figura 41</b> - Microscopia óptica da incorporação dos extratos do caule de mangaba nas formulações.....	155
<b>Figura 42</b> - Perfil antioxidante, fotoprotetor e toxicológico de base galênica do caule de mangaba.....	157
<b>Figura 43</b> - Pedido de patente reivindicando a obtenção de formulação cosmética fotoprotetora e antioxidante de extratos do caule de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes depositado no INPI.....	161
<b>Figura 44</b> - Submissão do artigo de Prospecção Tecnológica fruto da dissertação na revista ACS Omega com seu respectivo abstract figure.....	162

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Valores de $EE(\lambda) \times I(\lambda)$ utilizados para o cálculo do fator de proteção solar. ....	64
<b>Tabela 2</b> - Variáveis independentes do planejamento fatorial $3^{(3-1)}$ .....	66
<b>Tabela 3</b> - Relação de aplicações tecnológicas acerca de produtos e processos biotecnológicos fotoprotetores, antioxidantes e demais atividades biológicas depositadas pelo ESPACENET.....	86
<b>Tabela 4</b> - Obtenção do Rendimento de Extratos Brutos do caule e folha de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes por Maceração. ....	91
<b>Tabela 5</b> - Rendimento de frações orgânicas oriundas do extrato bruto de mangaba. ....	91
<b>Tabela 6</b> - Anotação putativa de Compostos bioativos em extratos e frações do caule e folha de <i>Hancornia speciosa</i> Gomes via UHPLC-MS/Q-TOF através de bases do HMDB e GNPS. ....	96
<b>Tabela 7</b> - Anotação de compostos oriundos dos EETF e EETC de mangaba via GC-MS. ....	117
<b>Tabela 8</b> - Dados das amostras do caule e folha de mangaba frente aos testes antioxidantes. ....	124
<b>Tabela 9</b> - Validação do desenho experimental para otimização de variáveis independentes de creme do caule de mangaba.....	139
<b>Tabela 10</b> - Caracterização sensorial de aspectos organolépticos de concentrações de creme-base incorporado com extrato etanólico do caule de <i>Hancornia speciosa</i> .....	141



## Sumário

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	14
2. OBJETIVOS .....	16
2.1. OBJETIVO GERAL .....	16
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
3. REFERENCIAL TEÓRICO .....	17
3.1. <i>Hancornia speciosa</i> Gomes (Apocynaceae).....	17
3.2. Metabolismo Especializado Vegetal .....	20
3.3. Técnicas de Extração .....	23
3.3.1. Maceração .....	23
3.3.2. Percolação.....	24
3.3.3. Extrações Assistidas por Ultrassom e Micro-Ondas .....	25
3.4. Metabolômica baseada em Espectrometria de Massas e <i>Molecular Networking</i> .....	26
3.4.1. Principais Aspectos de Analisadores de Massas .....	31
3.4.2. Analisador Quadrupolo (Q) .....	32
3.4.3. Analisador por Tempo de Voo (TOF) .....	32
3.4.4. Analisador Íon Trap (Armadilha de Íons) .....	33
3.4.5. Analisador Orbitrap.....	33
3.4.6. Analisador FT-ICR ( <i>Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance</i> ) .....	34
3.4.7. Analisador Híbrido Triplo Quadrupolo (QqQ) .....	34
3.4.8. Analisador Híbrido Q-TOF (Quadrupolo acoplado ao TOF) .....	35
3.5. Atividades Biológicas <i>in vitro</i> de Drogas Vegetais.....	36
3.6. Radiação Ultravioleta e Bioativos de Defesa.....	39
3.7. Fator de Proteção Solar (FPS).....	41
3.8. Formulação de Sistemas Emulsificantes.....	42
3.9. Legislação de Emulsões Cosméticas na Farmacopeia Brasileira .....	44
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
4.1. Monitoramento Científico .....	46
4.2. Prospecção Tecnológica.....	48
4.3. Obtenção do Material Botânico e Extratos de Mangaba .....	49
4.3.1. Frações dos Extratos por Solventes Orgânicos .....	51
4.4. Preparo de Soluções-Estoques .....	52
4.5. Análise Instrumentais .....	52
4.5.1. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (GC-MS) .....	52
4.5.2. Análise do perfil fitoquímico por UHPLC-HRMS.....	53
4.6. Metabolômica por Redes Moleculares .....	54
4.6.1. Processamento de dados Metabolômico via MZMine 2.53.....	54
4.6.2. Anotação de Compostos por <i>Feature-based Molecular Networking</i> (FBMN/GNPS) .....	55

4.6.3.	Anotação de Compostos pelo <i>Human Metabolome Database</i> (HMDB)	56
4.5.	Métodos <i>in vitro</i> Antioxidantes por Espectrofotometria UV-VIS	57
4.5.1.	Sequestro do Radical Livre DPPH	57
4.5.2.	Determinação de Compostos Fenólicos Totais	58
4.5.3.	Poder Antioxidante por Redutor Férrico (FRAP)	59
4.5.4.	Sistema $\beta$ -caroteno/Ácido Linoleico	61
4.6.	Triagem de Capacidade Antimicrobiana	62
4.7.	Determinação do Fator de Proteção Solar (FPS) <i>in vitro</i> .	63
4.8.	Perfil Toxicológico frente <i>Artemia salina</i>	64
4.9.	Planejamento Experimental e Preparo de Formulações Bases	65
4.10.	Preparo da Emulsão e Testes de Estabilidade	67
4.10.1.	Testes Preliminares	67
4.10.2.	Análise Macroscópica das Formulações: Emulsões	67
4.10.3.	Avaliação do pH	67
4.10.4.	Teste de Centrifugação	68
4.10.5.	Ensaio de Escoamento	68
4.10.6.	Avaliação da Homogeneidade de Glóbulos por Microscopia Óptica	68
4.10.7.	Avaliação Sensorial <i>in vitro</i> da Formulação	69
4.10.8.	Avaliação do Combate ao Estresse Oxidativo das Formulações	69
4.10.9.	Análises estatísticas	69
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	70
5.1.	Prospecção Científico-Tecnológica	70
5.2.	Fitoquímica de Compostos Bioativos de Mangaba	90
5.2.1.	Rendimento dos Extratos e Frações	90
5.2.2.	Perfis Antioxidantes de Extratos e Frações de Mangaba	121
5.2.4.	Triagem Antimicrobiana de Extratos de Mangaba	127
5.2.5.	Atividade Fotoprotetora dos Extratos de Mangaba	130
5.3.	Otimização de Bioativos da Mangaba em Formulação Galênica	133
5.4.	Perfil de Estabilidade de Formulações de Mangaba	140
5.4.1.	Avaliação Organoléptica das Formulações	140
5.4.2.	Análises Físico-Químicas das Formulações	142
5.4.3.	Reologia das Formulações	147
5.4.4.	Teste <i>in vitro</i> de Espalhabilidade	149
5.4.5.	Análise de Centrifugação e Microscopia Óptica	153
6.	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	159
7.	PRODUTOS DA DISSERTAÇÃO	161
8.	FINANCIAMENTO	163
9.	REFERÊNCIAS	163
	APÊNDICE	212

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Desde os processos pertinentes que marcaram as transformações ocorridas nas sociedades globais, as revoluções industriais, o atributo científico, tecnológico e social intensificou-se gradativamente na comunidade Internacional. Nesta perspectiva, é válido ressaltar, que o desenvolvimento de produtos biotecnológicos têm-se aperfeiçoado acentuadamente em detrimento dos potenciais produtos naturais. Plantas medicinais possuem um papel de suma relevância no desdobramento de novos fármacos, fitoterápicos, antissépticos e também de cosméticos bioativos, sendo necessário avaliar suas propriedades e recorrências.

O semiárido brasileiro possui uma diversidade de espécies vegetais de grande relevância a níveis fitoquímicos para o desenvolvimento de novos produtos, tais como aquelas que são oriundas das famílias Caesalpiniaceae (KOUAO *et al.*, 2023), Anacardiaceae (ALVES *et al.*, 2021), Mimosaceae (MATOS; MELO; SANTOS-SILVA, 2019), Annonaceae (SANTOS *et al.*, 2022), Euphorbiaceae (BELTRAME; CARRIJO; LOPES, 2022) e Apocynaceae (ALVARADO-CÁRDENAS *et al.*, 2020) sendo que nestas duas última destacam-se as potencialidades de *Croton spp.* e *Hancornia speciosa* Gomes, respectivamente, para fins profiláticos e terapêuticos (SOUSA *et al.*, 2023; TERTO *et al.*, 2024).

O interesse em identificar compostos bioativos naturais se faz de suma importância na prospecção de novos agentes que possam desdobrar mecanismos de ações biotecnológicas para a saúde visando o desenvolvimento de bioprodutos. Nesta perspectiva, pesquisadores afirmam que por meio das folhas, caules, frutos e sementes se caracteriza a bioatividade e o potencial de espécies vegetais (DE ALMEIDA *et al.*, 2016). As vias do metabolismo secundário das plantas são as principais produtoras de substâncias que possuem propriedades de proteção contra agentes patológicos e, dessa maneira, evidencia a relevância de se desdobrar um estudo fitoquímico (BORGES; VIEIRA; BRAZ-FILHO, 2022).

Os metabólitos especiais podem ser biossintetizados por diferentes rotas biossintéticas, que visam formar as seguintes classes principais: policetídeos, terpenoides, alcaloides, fenilpropanoides e metabólitos de biossíntese mista (PAYA *et al.*, 2021). Através de longas prospecções fitoquímicas, os metabólitos secundários

puderam ser organizados tendo como base suas estruturas químicas (SIMÕES *et al.*, 2017). Desse modo, os mais utilizados para a estruturação do metabolismo secundário se dão pelas regras do acetato e do isopreno (FELIPE *et al.*, 2017).

O uso de técnicas hífenadas, como cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS), tem revolucionado a identificação e caracterização de moléculas bioativas em extratos vegetais (SOUZA *et al.*, 2023; ASMAEY, 2024). Essas abordagens permitem uma análise detalhada dos compostos, fornecendo dados estruturais e quantitativos com alta sensibilidade e especificidade. Além disso, a aplicação de metabolômica não-alvo, por meio de estudos de redes moleculares, tem ampliado significativamente a compreensão das interações químicas e biológicas em sistemas complexos (ZEKI *et al.*, 2020; DE SÁ *et al.*, 2023). Essa estratégia possibilita a detecção de padrões moleculares, agrupamento de compostos com similaridade estrutural e priorização de metabólitos bioativos para estudos adicionais (ZHAO *et al.*, 2022).

O desenvolvimento de cosmecêuticos à base de ativos vegetais com propriedades fotoprotetoras representa um avanço crescente no mercado global, especialmente diante das mudanças climáticas e da crescente exposição aos danos causados pela radiação solar (MILUTINOV *et al.*, 2024). Nesse contexto, o uso de extratos vegetais bioativos, ricos em metabólitos secundários como flavonoides, terpenos e compostos fenólicos, oferece uma alternativa natural aos filtros solares sintéticos, como o dióxido de titânio, e antioxidantes, como o BHT, amplamente utilizados. Além de potencializar a eficácia dos produtos, esses extratos atendem à demanda por soluções mais sustentáveis e menos agressivas ao meio ambiente (GHAZI *et al.*, 2022; JESUS *et al.*, 2022).

Até o momento, não há relatos na literatura acerca do fator de proteção solar (FPS) *in vitro* e *in silico* de extratos oriundos da *Hancornia speciosa* Gomes. Assim, a investigação do potencial fotoprotetor dessas espécies vegetais, é estratégica para explorar compostos inéditos e suprir lacunas científicas, valorizando a biodiversidade local e ampliando as possibilidades no desenvolvimento de produtos com maior FPS e propriedades antioxidantes (RESENDE *et al.*, 2022; HARINISRI-RAM & THAMARAI-SELVI, 2024). Desse modo, a proposta do presente estudo teve o eixo norteador de prospectar quais possíveis compostos-chaves anotados por espectrometria de massas através de uma metabolômica global são responsáveis por suas propriedades

biológicas como os antioxidantes e fotoprotetoras, principalmente em sistemas micelares de creme-base, integrando o conhecimento químico à bioprospecção sustentável.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Caracterizar o potencial farmacognóstico, químico, antioxidante, fotoprotetor e biotecnológico de extratos bioativos de mangaba através de redes moleculares por metabolômica global *untargeted* para aplicação e estabilidade em sistema micelar (creme-base).

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um mapeamento tecnológico e científico de bioprodutos fotoprotetores e antioxidantes de origem vegetal;
- Obter pelo método de maceração extratos bioativos do caule e folha de mangaba e suas frações orgânicas;
- Avaliar o perfil metabolômico global *untargeted* de cada amostra obtida através de métodos hifenados de cromatografia acoplada a espectrometria de massas;
- Desdobrar o perfil metabolômico utilizando redes moleculares por plataformas de anotação de compostos MS/MS (GNPS e HMDB);
- A partir do perfil químico das amostras, estudar o perfil biológico por métodos espectrofotométricos antioxidantes (DPPH; FRAP; fenólicos totais; betacaroteno/ácido linoleico) e uma triagem antimicrobiana;
- Estudar o perfil *in vitro* do fator de proteção solar dos extratos vegetais de mangaba;
- Direcionar as amostras bioativas ao estudo de planejamento fatorial ( $3^{3-1}$ ) visando a otimização de ativos em aplicação biotecnológica de creme-base;
- Desenvolver uma base galênica baseada nas condições do delineamento experimental;
- Determinar atividades biológicas das emulsões e seu perfil de estabilidade do sistema micelar;

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae)

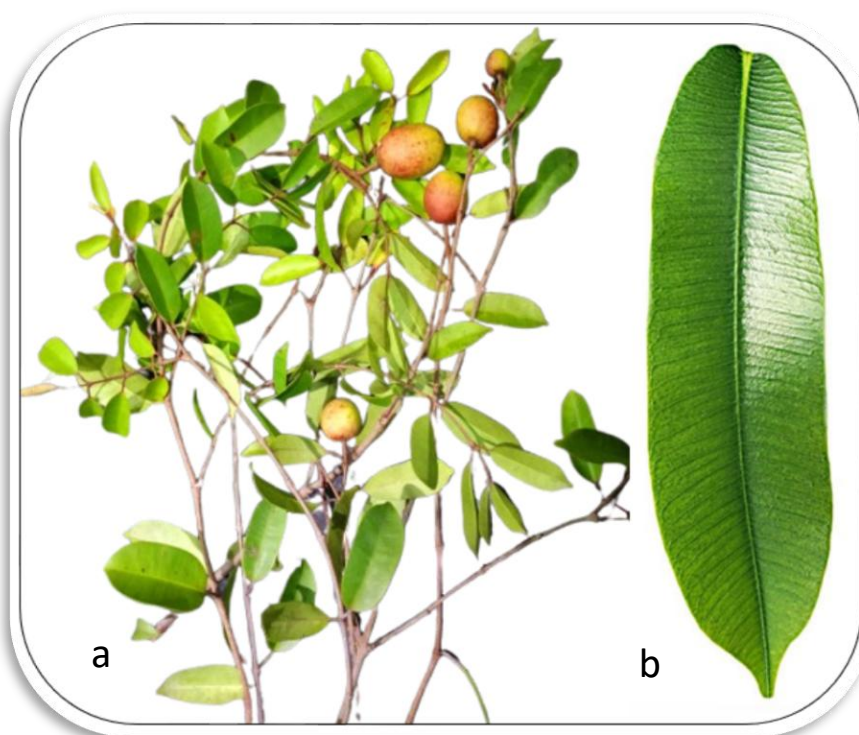
A mangabeira, cujo nome científico é *Hancornia speciosa* Gomes, é uma planta amplamente conhecida no Brasil, especialmente por seu fruto, a mangaba, consumido *in natura* ou em preparações diversas, como sucos, sorvetes e doces (NASCIMENTO; CARDOSO; COCOZZA, 2014; LIMA *et al.*, 2019). Popularmente, também é chamada de "mangabeira-do-cerrado" ou "mangabeira-do-nordeste". Essa espécie é nativa do Brasil e ocorre predominantemente em áreas de Cerrado, Caatinga e Mata Atlântica. Na Bahia, sua distribuição é expressiva em regiões de clima semiárido, como Sertão do São Francisco, Sertão Produtivo e Velho Chico, além de áreas tropicais litorâneas, como o Recôncavo Baiano. (ÁLVARES-CARVALHO *et al.*, 2022). Adapta-se a solos arenosos e ácidos, típicos de áreas de restinga e cerrados (SILVA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2022).

Taxonomicamente, *Hancornia speciosa* pertence ao Reino Plantae, divisão Magnoliophyta, classe Magnoliopsida, ordem Gentianales, família Apocynaceae, gênero monotípico *Hancornia* e espécie *speciosa*. Trata-se de uma árvore de pequeno a médio porte, variando entre 6 a 10 metros de altura, com copa densa e arredondada. Suas folhas são simples, elípticas a oblongas, medindo de 4 a 10 cm de comprimento, com coloração verde escura e textura coriácea (MORAIS; RESENDE; CHAVES, 2024). As flores, pequenas e perfumadas, são geralmente brancas ou levemente rosadas e dispostas em inflorescências terminais. O fruto é uma baga arredondada, de casca fina e amarelada com manchas avermelhadas, enquanto sua polpa é suculenta, viscosa e aromática, características que a tornam muito atrativa ao consumo (ABDALLA *et al.*, 2021; NUNES *et al.*, 2022). A **figura 1** ilustra a representação da espécie com sua constituição do caule, folha e fruto.

As características farmacodiagnósticas de *Hancornia speciosa* são notáveis tanto em macrodiagnose quanto em microdiagnose. Macroscopicamente, a casca do tronco é rugosa e fissurada, liberando um látex branco leitoso quando lesionada (COLLEVATTI *et al.*, 2018). As folhas apresentam margens inteiras, nervura central proeminente e disposição oposta, enquanto os frutos destacam-se por sua casca lisa e aroma doce característico (NARAIN; FRANÇA, 2018). Microscopicamente, as folhas

possuem células parenquimáticas com compostos fenólicos, estômatos do tipo paracítico e tricomas glandulares e não glandulares. A casca do tronco é rica em canais secretores laticíferos, enquanto os frutos contêm amido em células de reserva e compostos fenólicos em células secretoras (CARVALHO-SILVA *et al.*, 2020). De modo que seja possível vislumbrar tendências histoquímicas da mangaba, a **figura 2** destaca uma visualização da análise microdiagnóstica das folhas e raízes de mangaba por corte paradérmico.

**Figura 1** - Representação de folhas, fruto e caule de *Hancornia speciosa* de Camaçari (BA).

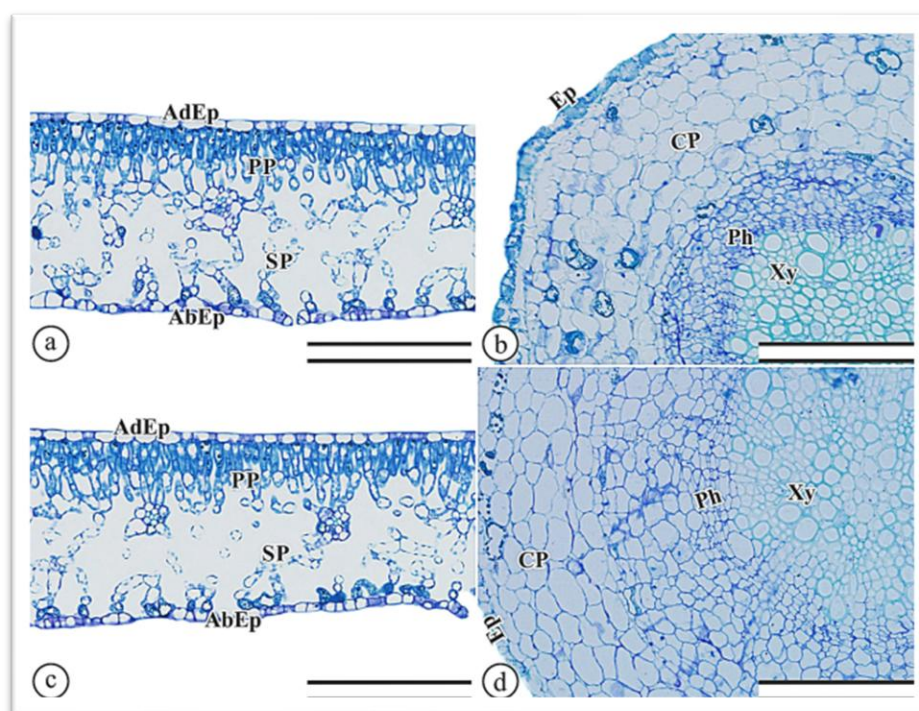


**Leg.: Fig. 1A:** *Hancornia speciosa* coletada em Camaçari (BA) – Fonte: Autoria (2025). **Fig. 1B:** Representação da folha de *H. speciosa*. Fonte: Adaptado de Carvalho-Silva *et al.*, (2020).

No contexto biotecnológico, *Hancornia speciosa* apresenta um grande potencial tanto na área de alimentos quanto na indústria cosmética. Na área alimentar, seus frutos são ricos em vitamina C, carotenoides e compostos fenólicos, conferindo propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (BASTOS *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2021). Esses atributos tornam a mangaba promissora para o desenvolvimento de produtos nutracêuticos, além de ser amplamente utilizada na fabricação de polpas congeladas e demais aplicações nas ciências de alimentos (OLIVEIRA; ALOUFA, 2021).

Na área cosmética, os extratos dessa planta destacam-se por suas classes químicas bioativas, como flavonoides, taninos, alcaloides, triterpenos e esteroides (PANONTIN *et al.*, 2022). Os flavonoides possuem ação antioxidante, protegendo contra o estresse oxidativo e promovendo fotoproteção, enquanto os taninos conferem propriedades adstringentes e antienvhecimento (DOS-SANTOS; RODRIGUES, 2017). Alcaloides apresentam potencial anti-inflamatório e antimicrobiano, e os triterpenos e esteroides são conhecidos por suas ações emolientes, hidratantes e cicatrizantes. O látex da mangabeira, por sua vez, é reconhecido por propriedades regenerativas e hidratantes, sendo indicado para formulações anti-idade e reparação cutânea. Atualmente, a literatura carece de informações do perfil histoquímico de mangaba baseado em sua microdiagnose como é observado na **figura 2**, sendo uma lacuna a ser explorada.

**Figura 2** - Análise anatômica das folhas e raízes de *Hancornia speciosa*.



**Leg.:** :2a, 2b controle, 2c, 2d 4 mg.L<sup>-1</sup>. AdEp: epiderme adaxial, parênquima paliçádico (PP), parênquima esponjoso (SP), epiderme (Ep), parênquima cortical (CP), floema (Ph), xilema (Xy). Barra de escala = 200 Mm. (Fonte: Adaptado de CARVALHO-SILVA *et al.*, 2020).

Embora o perfil fitoquímica tenha notoriedade biotecnológica, com aplicações promissoras tanto em alimentos funcionais quanto em sistemas bioativos, ainda há lacunas quando trata-se do seu perfil fotoprotetor. Sua ampla ocorrência em regiões



da Bahia reforça o potencial para exploração sustentável e desenvolvimento tecnológico associado às suas propriedades únicas.

### 3.2. Metabolismo Especializado Vegetal

Os metabólitos especializados, também conhecidos como metabólitos secundários, têm sua origem biossintética a partir de precursores derivados do metabolismo primário. Conforme ilustrado na **Figura 3**, a diversidade estrutural desses compostos advém de um conjunto relativamente restrito de blocos de construção bioquímica.

Notavelmente, uma ampla variedade de moléculas orgânicas complexas pode ser sintetizada a partir de um número limitado de precursores centrais. Dentre os principais, destacam-se os intermediários metabólicos acetil-coenzima A (acetil-CoA), ácido chiquímico, ácido mevalônico e fosfato de metileritritol, os quais desempenham papel fundamental na gênese de terpenoides, alcaloides, fenilpropanoides e outras classes de produtos naturais bioativos (Dewick, 2009; PANG *et al.*, 2021).

Em virtude disso, desempenham funções adaptativas relevantes, como defesa contra herbívoros e patógenos, atração de polinizadores e proteção contra estresses abióticos (ISAH, 2019). Entre as principais classes químicas de metabólitos especiais estão os flavonoides, alcaloides, taninos, isoprenoides, terpenos, terpenoides, acetogeninas, etc., cada qual com propriedades químicas e biológicas amplamente reconhecidas pelos seus potenciais de aplicações biotecnológicas (SABOON *et al.*, 2019; SAINI *et al.*, 2022).

Os flavonoides destacam-se por sua diversidade estrutural e propriedades antioxidantes, fundamentais para neutralizar espécies reativas de oxigênio (ERO's) e proteger as células contra danos oxidativos (SOUZA-FARIAS; COSTA; MARTINS, 2021). Além disso, possuem atividades antimicrobiana, antifúngica e fotoprotetora, sendo amplamente utilizados em formulações cosméticas e medicamentos (AL-ABOODY; MICKYMARAY, 2020). Pesquisadores como Felice *et al.*, (2019) tem destacado que os flavonoides têm demonstrado atividade antimicrobiana contra uma gama de patógenos microbianos incluindo *Candida albicans*.



Os alcaloides, compostos nitrogenados de elevada relevância farmacológica, apresentam atividades anticolinesterásica, antileishmania e analgésica (KONG *et al.*, 2019; SHARIFI *et al.*, 2024; GONG *et al.*, 2024). Autores como Honório *et al.*, (2021) relatam que os alcalóides da protoberberina, como a palmatina e a berberina, apresentam propriedades potentes de inibição da acetilcolinesterase (AChE), com as principais interações sendo - interações com Trp286 e Tyr341 e interações de ligação H com Tyr124. Sua funcionalidade diversificada está relacionada às interações específicas com sistemas biológicos, o que os torna cruciais para o desenvolvimento de novos fármacos (SANTOS-ARRAES *et al.*, 2024).

Os taninos, polímeros fenólicos amplamente distribuídos no reino vegetal, possuem propriedades antimicrobianas, antifúngicas e antioxidantes (SILVA *et al.*, 2020). Sua capacidade de precipitar proteínas os torna úteis na defesa das plantas e em aplicações industriais (PINTO *et al.*, 2019). Já os isoprenoides e terpenos são amplamente reconhecidos por suas funções ecológicas e bioativas, incluindo atividades antimicrobianas, antifúngicas, inseticidas, além de propriedades antioxidantes (BADAWY *et al.*, 2019; ABD-RASHED *et al.*, 2021). As acetogeninas, derivadas do metabolismo de ácidos graxos, apresentam atividades citotóxica, antiparasitária e antiviral, tornando-se promissoras em terapias contra cânceres e doenças infecciosas (NESKE *et al.*, 2020).

A biossíntese desses metabólitos especializados é mediada por rotas metabólicas específicas, a partir de precursores primários. A rota do ácido chiquímico, por exemplo, é fundamental para a formação de compostos fenólicos, como flavonoides e taninos. Nessa via, carboidratos simples derivados da glicólise e do ciclo das pentoses são convertidos em ácido chiquímico, precursor para a produção de ácido corísmico e aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano), que integram flavonoides, cumarinas e alcaloides indólicos (GRIM; GARBER; KIESSLING, 2011; ESCALANTE *et al.*, 2024).

A rota do acetil-CoA está envolvida na biossíntese de ácidos graxos e poliquetídeos, sendo central na formação de acetogeninas e alguns terpenoides. Por outro lado, a via do mevalonato e sua rota complementar, a via do MEP/DOXP (metileritritol fosfato), são essenciais para a biossíntese de terpenos e terpenoides. Ambas convertem precursores simples, como acetil-CoA ou piruvato e gliceraldeído-3-fosfato, em isopentenil pirofosfato (IPP) e dimetilalil pirofosfato (DMAPP), os blocos básicos para a formação de monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos

(DEWICK, 2009; SIMÕES *et al.*, 2017; SHA *et al.*, 2024; HUO *et al.*, 2024). Estes compostos são precursores de diversas substâncias bioativas presentes nos óleos essenciais, como limoneno, linalol e cânfora, conhecidos por sua ampla aplicação em cosméticos, farmacologia e produtos de perfumaria (ZHANG *et al.*, 2019; FAZMIYA *et al.*, 2022).

Essa integração de rotas biossintéticas enfatiza a complexidade e a diversidade funcional dos metabólitos secundários. Em particular, a formação de terpenos e terpenoides destaca-se por sua relevância ecológica e econômica, contribuindo tanto para a sobrevivência das plantas quanto para aplicações industriais (AHAD *et al.*, 2021; ALONSO-ESTEBAN *et al.*, 2022). A capacidade desses compostos de interagir com alvos biológicos específicos reforça seu potencial para usos terapêuticos, cosméticos e agroindustriais, ampliando sua importância no contexto da biotecnologia vegetal.

### **3.3. Técnicas de Extração**

A extração de metabólitos de interesse a partir de plantas, seja do caule, folhas, flores ou raízes, é um processo fundamental na pesquisa de compostos bioativos. Para isso, diferentes métodos de extração são utilizados, cada um adaptado às características químicas e físicas dos compostos alvo (KRAKOWSKA-SIEPRAWSKA *et al.*, 2021). Técnicas como maceração, percolação, hidrodestilação, extração por fluido supercrítico, Soxhlet e extrações sofisticadas assistidas por ultrassom ou micro-ondas são amplamente empregadas, sendo escolhidas com base na polaridade, volatilidade e estabilidade dos metabólitos, em função do direcionamento de seu metaboloma (LEFEBVRE; DESTANDAU; LESELLIER, 2021). Esses métodos, além de permitirem isolar e concentrar os compostos desejados, também direcionam a extração de classes químicas específicas, sendo indispensáveis no desenvolvimento de produtos para as áreas farmacêutica, cosmeceutica, química e biotecnológica (MANOUSI; SARAKATSIANOS; SAMANIDOU, 2019; HIDAYAT; WULANDARI, 2021).

#### **3.3.1. Maceração**

A maceração é um método simples e acessível para extrair metabólitos secundários de plantas, ideal para laboratórios com recursos limitados. O processo

consiste em submergir o material vegetal seco e pulverizado em um solvente adequado, como água, etanol ou misturas hidroalcoólicas, por um período prolongado, permitindo que os compostos sejam solubilizados. Após a extração, o solvente é filtrado e concentrado para análise ou aplicação (LEZOUL *et al.*, 2020; NENNI; KARAHUSEYIN, 2024).

Essa técnica é eficaz para extrair classes químicas como alcaloides, flavonoides, taninos e compostos fenólicos, preservando metabólitos termossensíveis devido à ausência de aquecimento intenso. Metabólitos oriundos dessas classes se destacam por suas propriedades biológicas de interesse químico-farmacognóstico. (BARTH WAL; MAHAR, 2024). Suas principais vantagens incluem o baixo custo e a ampla gama de compostos que pode atrair. Contudo, apresenta limitações, como o longo tempo de extração e baixa seletividade, além de não ser ideal para compostos voláteis, como óleos essenciais (ROSA-HERNANDEZ *et al.*, 2024).

Por sua eficiência e simplicidade, a maceração é amplamente utilizada em estudos farmacognósticos e no desenvolvimento de produtos naturais, sendo especialmente útil para explorar o potencial bioativo de plantas medicinais e aromáticas (FONMBOH *et al.*, 2020; KAPADIA *et al.*, 2022).

### **3.3.2. Percolação**

A percolação é um método clássico de extração sólido-líquido amplamente utilizado para obter metabólitos secundários de plantas. O processo consiste em passar um solvente adequado, como etanol, metanol ou misturas hidroalcoólicas, por uma coluna preenchida com material vegetal previamente pulverizado e umidificado (BLICHARSKI; ONISZCZUK, 2017). Esse fluxo contínuo permite que o solvente entre em contato com toda a superfície do material vegetal, promovendo a solubilização gradual dos compostos bioativos. O líquido extrato é coletado em frações, e o processo continua até o esgotamento da droga vegetal (SHIKOV *et al.*, 2022).

Entre as principais vantagens da percolação está sua alta eficiência em extrair compostos químicos, como alcaloides, flavonoides, taninos e compostos fenólicos, resultando em uma maior obtenção dos metabólitos secundários em comparação com métodos como a maceração (YOLCI-OMEROGLU *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2023). Além disso, promove o esgotamento quase total da droga vegetal, garantindo maior aproveitamento do material. Contudo, esse método demanda maior consumo de

solvente e tempo de operação, além de requerer equipamento adequado, como percoladores, para sua execução. É menos indicado para compostos termossensíveis ou voláteis, já que o processo pode envolver o uso prolongado de solventes aquosos ou hidroalcolólicos (MEENA, 2021; KNIERIM *et al.*, 2024).

Em relação à maceração, a percolação se destaca pela eficiência e esgotamento mais completo da droga vegetal, enquanto a maceração é um método mais simples e econômico, mas com menor rendimento (WILSON; SIMPSON; SPELMAN, 2022). A percolação também apresenta maior seletividade na extração devido ao controle das condições de fluxo e do volume de solvente utilizado. Por isso, ela é amplamente empregada na indústria farmacêutica e de cosméticos, especialmente para obter extratos concentrados e padronizados com propriedades bioativas (OLIVEIRA *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2024).

### **3.3.3. Extrações Assistidas por Ultrassom e Micro-Ondas: Abordagens Modernas**

A busca por métodos mais eficientes e sustentáveis para a extração de metabólitos secundários tem impulsionado o uso de tecnologias além das técnicas convencionais, como maceração e percolação. A extração assistida por ultrassom (UAE) se destaca por gerar cavitação acústica, que rompe as paredes celulares da matriz vegetal e facilita a liberação dos compostos (KUMAR; SRIVASTAV; SHARANAGAT, 2021). Com isso, há redução no tempo e no volume de solventes necessários (GARCÍA-OMS *et al.*, 2024), sendo uma técnica adequada para compostos termolábeis e compatível com análises por LC-MS e GC-MS (BLANCO-LLAMERO; GARCÍA-GARCÍA; SEÑORÁNS, 2024).

Já a extração assistida por micro-ondas (MAE) promove o aquecimento seletivo do solvente e da matriz vegetal, aumentando a difusão dos compostos (NONGLAIT; GOKHALE, 2024). É uma técnica eficiente, com baixo consumo energético e menor impacto ambiental, especialmente com solventes verdes como o etanol (DHOTRE, 2025). MAE é amplamente aplicada na obtenção de ácidos fenólicos, terpenoides e compostos voláteis, com destaque na indústria farmacêutica, cosmecêutica e alimentícia (GUPTA; BARRETT; VLACHOS, 2024).

Outras abordagens modernas também têm ganhado espaço, como a extração com líquidos pressurizados (PLE), com água subcrítica (SWE), o uso de líquidos iônicos e solventes eutéticos naturais profundos (NaDES), além de métodos sem

solvente como a microextração em fase sólida (SPME) e a extração por campo elétrico pulsado (PEF) (VIŠNJEVEC et al., 2024; FANG et al., 2023; NALIYADHARA et al., 2022). Essas técnicas ampliam as possibilidades da química verde e da bioprospecção de compostos bioativos com potencial biotecnológico.

### **3.4. Metabolômica baseada em Espectrometria de Massas e *Molecular Networking***

A metabolômica é um ramo da bioinformática e das ciências ômicas que busca identificar e quantificar os metabólitos presentes em uma amostra biológica, fornecendo uma visão abrangente do estado químico e funcional de um organismo (FUCITO et al., 2024; SRIVASTAVA et al., 2024). Os metabólitos representam os produtos finais do metabolismo primário e secundário, desempenhando papéis cruciais em processos bioquímicos e respostas adaptativas. A metabolômica abrange análises direcionadas (*targeted*) e não direcionadas (*untargeted*), permitindo estudar compostos específicos ou avaliar globalmente todos os metabólitos detectáveis em uma amostra (AMER; DESHPANDE; BIRD, 2023; WILLEMS et al., 2023).

Na abordagem *targeted*, busca-se identificar e quantificar metabólitos conhecidos, ou seja, é direcionada para estudos específicos de um agente ou classe, como flavonoides, alcaloides ou lipídios, utilizando padrões de referência (CAO et al., 2020; CHEN; ZHONG; ZHU, 2020) e/ou por isolamento de substâncias, caracterizando-as por ressonância magnética nuclear (RMN). Em contraste, a metabolômica *untargeted*, ou global, visa caracterizar uma ampla gama de compostos, incluindo aqueles ainda não descritos na literatura (CHEN et al., 2021; ALLWOOD et al., 2021). Ambas as abordagens são complementares, oferecendo uma visão detalhada e integrada do perfil metabólico.

A interface entre metabolômica e espectrometria de massas (MS) é fundamental para a análise de metabólitos, dado o seu alto grau de sensibilidade e seletividade (LETERTRE; DERVILLY; GIRAUDEAU, 2021). A espectrometria de massas é uma técnica que mede a relação massa-carga ( $m/z$ ) de moléculas ionizadas, permitindo a identificação de compostos com base em suas massas moleculares e padrões de fragmentação (AHAMAD et al., 2022; LAI; WANG, 2023). Quando combinada a técnicas cromatográficas hífenadas, como LC-MS/MS (cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas) ou GC-MS (cromatografia gasosa

acoplada à espectrometria de massas), a metabolômica alcança maior resolução e capacidade de separação, essencial para a análise de misturas complexas como extratos vegetais (ADEBO *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2023). Outras técnicas, como RMN (ressonância magnética nuclear), também desempenham um papel importante, fornecendo informações estruturais complementares acerca de moléculas isoladas (EDISON *et al.*, 2021; WISHART *et al.*, 2022).

Espectrômetros de massas de alta resolução, como os sistemas baseados em orbitrap ou TOF (tempo de voo), permitem a detecção de uma gama maior de metabólitos devido à sua capacidade de diferenciar compostos com massas moleculares muito próximas (PEREZ-DE-SOUZA *et al.*, 2021; GAVAGE; DELAHAUT; GILLARD, 2021). Desse modo, há plataformas que, quando integrados com ferramentas de bioinformática, tornam possível a anotação e o mapeamento de metabólitos (LIANG *et al.*, 2020; O'SHEA; MISRA, 2020).

Bancos de dados como o GNPS (*Global Natural Products Social Molecular Networking*), HMDB (*Human Metabolome Database*), MassBank e MetaboAnalyst são importantes nesse contexto (CHONG; WISHART; XIA, 2019; SEQUEIRA *et al.*, 2021; WISHART *et al.*, 2022; GAUDÊNCIO *et al.*, 2023). O GNPS, em particular, é uma plataforma colaborativa para a construção de redes moleculares baseadas na similaridade espectral, permitindo a anotação de compostos por padrões de fragmentação e a visualização das relações químicas em um extrato vegetal (SCHMID *et al.*, 2021; QIN *et al.*, 2022; BITTREMIEUX *et al.*, 2023).

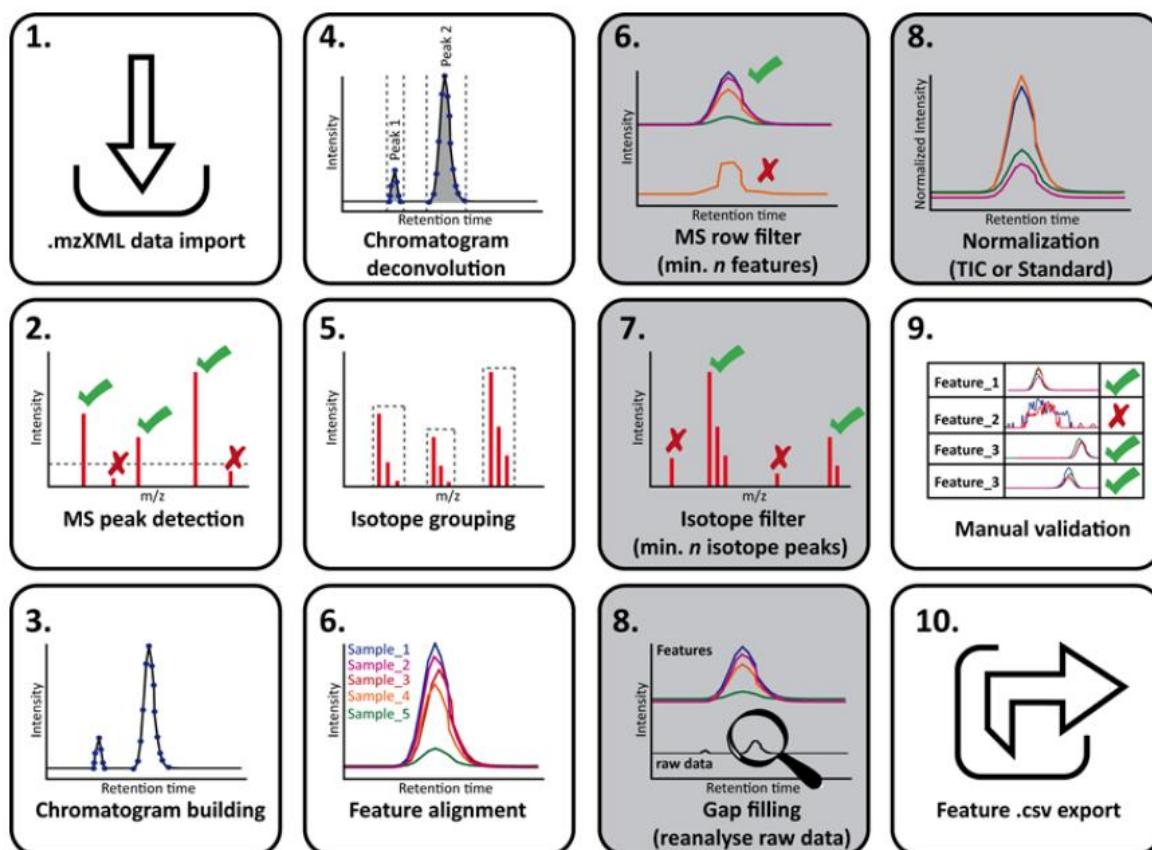
A construção de redes moleculares no GNPS utiliza a fragmentação obtida por espectrometria de massas para criar um "*fingerprint*" químico da amostra (CALABRESE *et al.*, 2022). Essa abordagem anota compostos semelhantes agrupados em *clusters*, destacando correlações estruturais e funcionais. Para extratos vegetais, essa técnica é particularmente útil, pois permite mapear famílias de metabólitos e explorar interações entre eles, auxiliando na descoberta de compostos bioativos e na caracterização do metabolismo especializado (LEAO *et al.*, 2021; MOREHOUSE *et al.*, 2023).

Para todo fluxo metabolômico, ocorre o procedimento de pré-processamento dos dados oriundos de um equipamento analítico baseado em MS/MS, como é destacado na **figura 4**, sendo fundamental para o processo de limpeza de ruídos, deconvolução e alinhamentos dos espectros. Combinando análises sofisticadas de espectrometria de massas com bancos de dados robustos, a metabolômica tem



revolucionado o estudo de metabólitos, ampliando a compreensão sobre a química de plantas e sua aplicação biotecnológica (OH *et al.*, 2023; SILVA *et al.*, 2023).

**Figura 4** - Processo esquemático de um *workflow* metabolômico no pré-processamento de dados para o FBMN-GNPS.



**Legenda:** 1: Importação de dados em mzXML (ou mzML). 2: Detecção de picos em  $m/z$ . 3: Construção do cromatograma. 4: Deconvolução dos picos. 5: Agrupamento isotópico. 6: Filtro por presença mínima em amostras. 7: Filtro por número mínimo de isótopos. 8: Normalização e preenchimento de lacunas. 9: Validação manual das features. 10: Exportação dos dados em formato adequado para o FBMN. **Fonte:** Baseado em Wang *et al.*, (2016) e Nothias *et al.*, (2020). Disponível em: <https://ccms-ucsd.github.io/GNPSDocumentation/featurebasedmolecularnetworking-with-mzmine2/>

Autores como Pilon *et al.*, (2021) tem explicado detalhadamente o processamento de dados metabolômico via LC-MS/MS no MZmine™, iniciando-se com a importação e conversão dos arquivos brutos para o formato “mzXML” ou em “mzML”, compatível com *softwares* e plataformas de análise como MS-DIAL, OpenMS, XCMS, MZTab-M, etc. (NOTHIAS *et al.*, 2020; HOFFMANN *et al.*, 2022). Em seguida, realiza-se a detecção de picos iônicos, onde se aplicam filtros de intensidade mínima para remover ruídos de fundo (HEUCKEROTH *et al.*, 2024). Na etapa seguinte, ocorre a reconstrução dos cromatogramas de íons extraídos (EICs),

em que os sinais detectados são organizados ao longo do tempo de retenção. Isso permite a posterior deconvolução cromatográfica, fundamental para distinguir compostos isóbaros e associar íons precursores aos seus fragmentos (produtos de MS<sup>2</sup>) (CROTTI *et al.*, 2023).

A próxima fase é o agrupamento isotópico, que consolida sinais de diferentes isótopos pertencentes ao mesmo composto em uma única entidade (*feature*), evitando redundâncias (RUAN *et al.*, 2023). Na etapa de alinhamento, os *features* detectados em cada amostra são comparados e organizados em uma lista unificada, permitindo identificar quais compostos estão presentes em múltiplas amostras. Posteriormente, aplicam-se filtros para exclusão de artefatos, como sinais esparsos ou não reproduzíveis (MISRA *et al.*, 2021; PILON *et al.*, 2021; SCHNEIDE; MUNK-KRONIK, 2025).

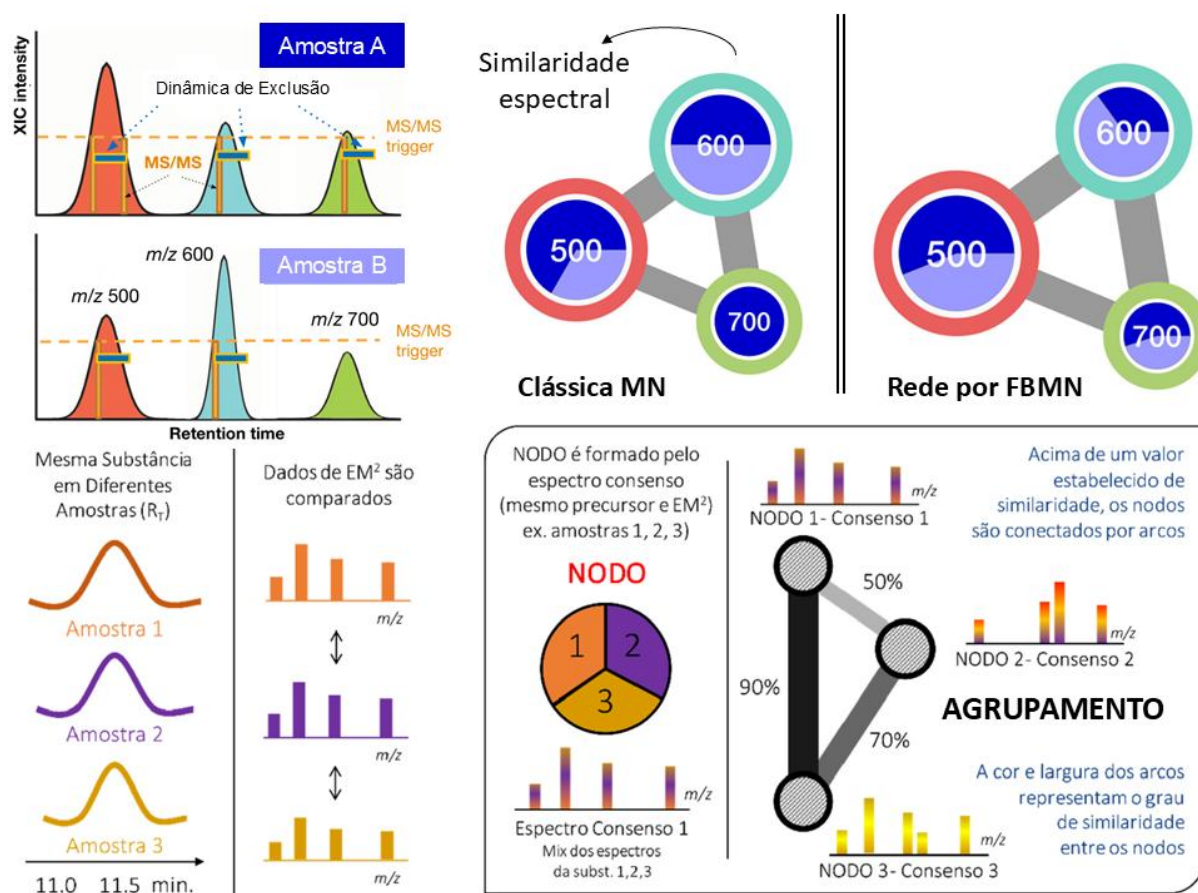
O *gap filling* é então realizado para recuperar possíveis sinais perdidos devido à variação nos parâmetros de detecção, reanalisando os dados brutos para preencher lacunas nas amostras (WOLFENDER *et al.*, 2018). Logo, os resultados são exportados em dois formatos principais: “.csv”, com intensidades e tempos de retenção dos íons detectados (MS<sup>1</sup>), e “.mgf”, contendo os espectros de fragmentação (MS<sup>2</sup>) utilizados para anotação ou redes moleculares (PILON *et al.*, 2021) além de uma tabela de metadados contendo informações das respectivas amostras.

Sabendo-se que as redes moleculares baseadas em espectrometria de massas tandem (MS/MS) são formadas em detrimento do grau de similaridade espectral e de fragmentação, a **figura 5** ilustra os princípios centrais dessa abordagem, contrastando a rede molecular clássica com a construída por meio da metodologia *Feature-Based Molecular Networking* (FBMN). Inicialmente, os dados de LC-MS/MS, por exemplo, são adquiridos com acionamento automatizado da fragmentação (*trigger*) em determinados íons precursores, conforme sua intensidade, e utilizando estratégias como a exclusão dinâmica para otimizar a cobertura analítica (TIAN *et al.*, 2022; SOUTO *et al.*, 2024). Os espectros de fragmentação obtidos para um mesmo íon em diferentes amostras são reunidos e comparados, mesmo que apresentem pequenas variações no tempo de retenção (STRYNAR *et al.*, 2023).

A partir disso, forma-se um nodo (*nodes*), que representa uma substância específica e contém um espectro consenso gerado pela média ponderada dos espectros MS<sup>2</sup> originados de diferentes amostras (MOURA *et al.*, 2022). Em seguida, os nodos são comparados entre si com base na similaridade espectral, medida por

meio de uma pontuação de cosseno (*cosine score*), a qual varia de 0 (nenhuma similaridade) a 1 (similaridade total). Nós com valores de cosseno acima de um limiar estabelecido, geralmente  $\geq 0,7$ , são conectados por arestas (arcos), cujas cores e espessuras representam visualmente o grau de similaridade entre os espectros (BITTREMIEUX *et al.*, 2022).

**Figura 5** - Representação de redes moleculares baseada em recursos em função do perfil de fragmentação.



Fonte: Figura adaptada e baseada em PILON, Alan C. et al. Redes moleculares: Uma análise sobre anotações e descoberta de novos ativos. *Química Nova*, v. 44, p. 1168-1179, 2021.

Na rede clássica, cada espectro MS<sup>2</sup> é tratado individualmente, o que frequentemente leva à redundância de nós, pois o mesmo composto pode ser representado por diferentes vértices se for detectado em amostras distintas. Essa abordagem não incorpora informações cromatográficas, como tempo de retenção ou alinhamento de picos (PILON *et al.*, 2021). Por outro lado, a rede construída via FBMN integra dados cromatográficos e espectrais, permitindo associar *m/z*, tempo de retenção e espectro de fragmentação em um único nó. Assim, evita-se duplicações

e obtém-se uma estrutura de rede mais precisa, quantitativa e adequada para análises comparativas entre amostras. Essa metodologia desdobra não somente a organização estrutural de metabólitos conhecidos e desconhecidos, mas também facilita a anotação por similaridade e a identificação de famílias químicas, sendo uma abordagem robusta para estudos de metabolômica, bioprospecção e descoberta de novos compostos bioativos, e um complemento para a fitoquímica clássica (CARRIOT *et al.*, 2021).

#### 3.4.1. Principais Aspectos de Analisadores de Massas

A espectrometria de massas tem se consolidado como uma das principais ferramentas analíticas na anotação de compostos químicos, sobretudo em amostras complexas oriundas de produtos naturais, alimentos, fármacos e matrizes biológicas (MATTOLI; GIANNI; BURICO, 2023). Essa abordagem possibilita a separação, detecção e anotação precisa de metabólitos por meio da combinação da seletividade cromatográfica com a sensibilidade e especificidade da espectrometria de massas. O desempenho da análise por LC-MS depende diretamente da eficiência da fonte de ionização, da capacidade de separação do analisador de massas e da precisão do detector utilizado (WICHITNITHAD *et al.*, 2021; FAMIGLINI *et al.*, 2021).

Entre as fontes de ionização mais empregadas em acoplamentos com LC-MS, destacam-se a Ionização por *Eletrospray* (ESI) e a Ionização por Atmosfera Quimicamente Assistida (APCI), além da DESI (*Desorption Electrospray Ionization*) em análises mais específicas (LIAO *et al.*, 2024). A escolha da fonte depende do perfil de polaridade, volatilidade e estabilidade térmica dos analitos. Após a ionização, os íons gerados são conduzidos ao analisador de massas, que é o componente central do espectrômetro e o responsável por separar os íons com base em sua razão massa/carga ( $m/z$ ) (SMITH, 2004; NEAGU *et al.*, 2022).

Os analisadores podem operar em diferentes regimes de resolução, sendo classificados como espectrômetros de baixa resolução (LRMS) ou alta resolução (HRMS). Nos instrumentos de baixa resolução, como os quadrupolos convencionais, a separação de íons ocorre com menor acurácia, frequentemente com resolução insuficiente para distinguir íons de massas muito próximas (RACKHAM *et al.*, 2023). Já os espectrômetros de alta resolução, como os analisadores do tipo Orbitrap, TOF (*Time-of-Flight*) e FT-ICR (*Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance*), são capazes

de medir a razão  $m/z$  com extrema precisão, permitindo a determinação da fórmula molecular exata dos analitos (CAMPUZANO; LOO, 2025).

Essa alta precisão é expressa pelo erro de massa, frequentemente reportado em partes por milhão (ppm), o qual representa a diferença entre a massa teórica e a massa medida do íon. Em HRMS, erros inferiores a 5 ppm são geralmente aceitáveis para atribuições confiáveis de fórmulas moleculares, sendo um critério crítico em análises não direcionadas (*untargeted*) e para a anotação automatizada em plataformas como GNPS e SIRIUS (ZARROUK *et al.*, 2022; LEONTYEV *et al.*, 2025).

A princípio, apesar das diferenças de tecnologia entre os equipamentos, não se pode dizer que existe um analisador intrinsecamente “melhor” que o outro. A escolha se baseia, na verdade, na adequação do analisador à finalidade analítica, que é definida por um balanço entre parâmetros como seletividade, sensibilidade, resolução de massa e faixa dinâmica.

#### 3.4.2. Analisador Quadrupolo (Q)

O analisador de quadrupolo é um dos dispositivos mais utilizados em espectrometria de massas devido à sua robustez, custo relativamente baixo e compatibilidade com fontes de ionização como ESI e APCI. Ele é constituído por quatro hastes metálicas dispostas paralelamente, às quais são aplicadas tensões contínuas (DC) e alternadas (RF) (XUE *et al.*, 2021). A combinação dessas tensões cria um campo elétrico oscilante capaz de estabilizar ou desestabilizar trajetórias de íons com determinadas razões massa/carga ( $m/z$ ). Assim, o quadrupolo atua como um filtro de massas, permitindo a passagem apenas de íons com  $m/z$  específicos em um dado momento (SIMCIC *et al.*, 2021). Embora possua resolução limitada (tipicamente unitária), ele é amplamente utilizado tanto em análises qualitativas quanto quantitativas, especialmente quando acoplado em sistemas híbridos como o triplo quadrupolo (QqQ) (LANÇAS, 2019).

#### 3.4.3. Analisador por Tempo de Voo (TOF)

O analisador TOF (*Time-of-Flight*) separa íons com base no tempo que levam para percorrer uma distância fixa até o detector após serem acelerados por um campo elétrico (BRAIS *et al.*, 2021). Como todos os íons recebem a mesma quantidade de

energia cinética, aqueles com menor massa percorrem o trajeto mais rapidamente do que íons mais pesados. O TOF é um analisador de alta resolução e livre de varredura, permitindo aquisição de espectros em tempo real com elevada sensibilidade (CLOUGH *et al.*, 2021). Seu desempenho pode ser otimizado pelo uso de técnicas como refletor de íons (*reflectron*), que corrige pequenas variações de energia cinética, aumentando a resolução e a precisão das medidas de  $m/z$  (MATHEW *et al.*, 2021). É frequentemente acoplado a quadrupolos (Q-TOF), formando sistemas híbridos com excelente capacidade para análises não-alvo e anotação de metabólitos.

#### 3.4.4. Analisador Íon Trap (Armadilha de Íons)

A armadilha de íons (Ion Trap), também conhecida como *quadrupole ion trap* (QIT), é um analisador capaz de aprisionar e acumular íons por meio de campos elétricos oscilantes (SIMCIC *et al.*, 2021). Os íons são retidos em um pequeno volume tridimensional, onde podem ser manipulados, selecionados e fragmentados de forma sequencial. Essa capacidade permite a realização de experimentos  $MS^n$  ( $n \geq 2$ ), nos quais múltiplas gerações de fragmentações são aplicadas ao mesmo precursor, o que é útil para elucidação estrutural detalhada (SIRBESCU-STANLEY *et al.*, 2024). No entanto, as armadilhas possuem limitação em termos de resolução e faixa dinâmica, além de menor precisão na medição de  $m/z$  quando comparadas a analisadores de alta resolução. São amplamente utilizadas em análises qualitativas e em instrumentações compactas (RAFFAELLI *et al.*, 2023).

#### 3.4.5. Analisador Orbitrap

O Orbitrap é um analisador de alta resolução que separa íons com base na frequência de oscilação radial ao redor de um eixo central carregado (GIANNAKOPULOS *et al.*, 2024). Após a injeção, os íons giram ao redor do eletrodo central, e suas oscilações produzem um sinal detectado indiretamente por transformada de Fourier (FT), resultando em espectros de altíssima resolução e precisão de massa (frequentemente com erro  $< 2$  ppm) (MOSKOVETS; BUDNIK, 2024). O Orbitrap combina alta sensibilidade, boa faixa dinâmica e estabilidade, sendo ideal para análises *untargeted*, estudo de biomoléculas e aplicações em metabolômica (YAN *et al.*, 2022). Por operar sem necessidade de campos magnéticos ou

radiofrequência complexa, possui manutenção mais simples que outros analisadores de alta resolução como o FT-ICR (ROCHMAN *et al.*, 2023).

#### **3.4.6. Analisador FT-ICR (*Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance*)**

O FT-ICR-MS é considerado o analisador de maior resolução e precisão em espectrometria de massas. Ele opera com base na ressonância cicloidal de íons aprisionados em uma célula de ICR sob a ação combinada de um campo magnético intenso e um campo elétrico (VANINI *et al.*, 2020). Os íons em movimento circular emitem um sinal de corrente de imagem, que é convertido em domínio de massa por transformada de Fourier (HE *et al.*, 2023). Essa tecnologia permite alcançar resoluções superiores a 1.000.000 e erros de massa abaixo de 1 ppm, sendo extremamente útil em análises complexas, como proteômica e metabolômica de alta resolução (LEYVA; JAFFE; FERNANDEZ-LIMA, 2020). Apesar de seu desempenho incomparável, o FT-ICR exige instrumentação sofisticada e altos custos operacionais (CHAVEZ *et al.*, 2022).

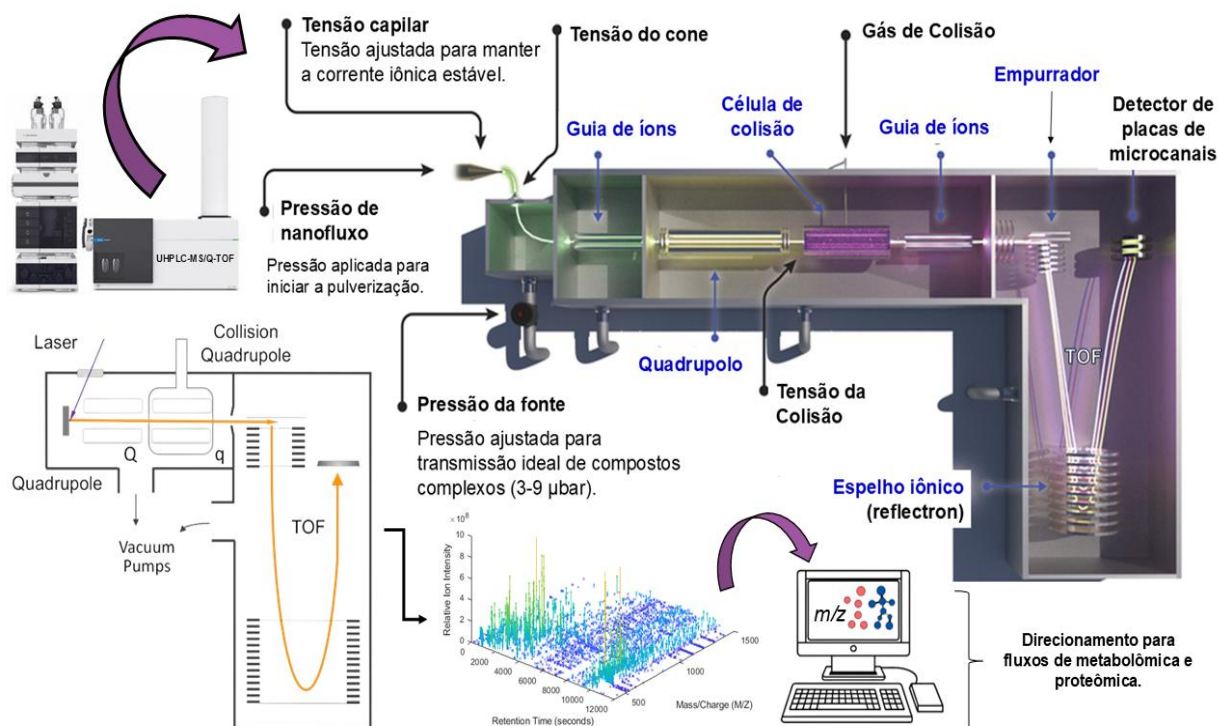
#### **3.4.7. Analisador Híbrido Triplo Quadrupolo (QqQ)**

O sistema triplo quadrupolo (QqQ) consiste na combinação de três quadrupolos em série: o primeiro (Q1) seleciona o íon precursor, o segundo (q2, também chamado de célula de colisão) promove a fragmentação do íon por colisão induzida (CID), e o terceiro (Q3) atua como analisador para os fragmentos gerados (HU *et al.*, 2021). Esse arranjo é amplamente empregado em análises quantitativas direcionadas (*targeted analysis*) devido à sua alta sensibilidade, seletividade e faixa dinâmica. O QqQ permite experimentos do tipo MRM (*Multiple Reaction Monitoring*), nos quais transições específicas de precursor ao produto são monitoradas com alta eficiência (CARAYANNIS; CAMPBELL; GRIGOROUDIS, 2022; JO *et al.*, 2022). É a tecnologia padrão em laboratórios de análises clínicas, controle de qualidade e quantificação de traços.

### 3.4.8. Analisador Híbrido Q-TOF (Quadrupolo acoplado ao TOF)

O Q-TOF é um analisador híbrido que combina as capacidades de filtragem de íons do quadrupolo com a alta resolução e precisão de massa do tempo de voo (TOF) (COOPER-SHEPHERD *et al.*, 2023). Nesse sistema, o quadrupolo (Q) seleciona os íons precursores, que são fragmentados na célula de colisão e, em seguida, analisados pelo TOF (MAIRINGER *et al.*, 2019). O Q-TOF oferece alta resolução tanto para os íons precursores quanto para os fragmentos, sendo especialmente útil em abordagens *untargeted*, onde se busca caracterizar compostos desconhecidos com base em sua fragmentação e massa exata (ALLEN; MCWHINNEY, 2019). De modo que se possa visualizar este tipo de analisador, a **figura 6** enfatiza aspectos da acoplagem de um Q-TOF oriundos de um LC-MS. Essa configuração é altamente valorizada em metabolômica, lipidômica e descoberta de biomarcadores.

**Figura 6** - Representação interna de analisador Q-TOF oriundo de um espectrômetro de alta resolução (HRMS).



**Fonte:** Figura adaptada de Laganowsky *et al.*, (2013) traduzida e modificada para o presente estudo.



É muito comum ocorrer em analisadores híbridos como o Q-TOF e Triplo Quadrupolo o modo de operação de Espectrometria de Massas em Tandem (MS/MS), que visa duas análises de massas em sequência para obter informações mais detalhadas e específicas de um composto (ZHAO *et al.*, 2023; TSAKALOF *et al.*, 2024). Essa abordagem envolve duas etapas principais: a seleção de um íon precursor específico ( $MS^1$ ) com base em sua razão massa/carga ( $m/z$ ) e, em seguida, sua fragmentação controlada para gerar íons produto que refletem a estrutura da molécula original (RUDT *et al.*, 2023). Inicialmente, o íon precursor é isolado por um primeiro analisador de massas e direcionado a uma célula de colisão, onde colide com moléculas de um gás inerte (como argônio ou nitrogênio) (THOMAS *et al.*, 2022).

Esse processo, conhecido como colisão induzida por energia (CID), resulta na quebra de ligações químicas específicas, originando fragmentos que são posteriormente analisados por um segundo analisador ( $MS^2$ ) (WINDARSIH *et al.*, 2022). O espectro resultante da segunda etapa permite a identificação putativa de subestruturas, elucidação de grupos funcionais e diferenciação entre compostos isobáricos, escaneia e separa todos esses fragmentos, gerando um espectro de massas apenas dos "pedaços" que vieram do seu íon-precursor original (SUN *et al.*, 2024). A capacidade de realizar múltiplas etapas de fragmentação sequencial ( $MS^n$ ) torna a espectrometria de massas em tandem uma ferramenta relevante para a elucidação estrutural em profundidade (HEILES, 2021).

### 3.5. Atividades Biológicas *in vitro* de Drogas Vegetais

Os derivados de drogas vegetais, oriunda de diferentes extrações (óleos essenciais, óleos fixos, extratos vegetais, etc.), têm despertado grande interesse devido às suas diversas propriedades biológicas e potenciais aplicações nos campos farmacêutico, químico e biotecnológico (YESHI *et al.*, 2022; KALOUDAS; PENCHOVSKY, 2018). Essas atividades biológicas são resultantes da presença de metabólitos secundários específicos, cuja concentração e composição podem variar de acordo com fatores como a espécie vegetal, o tecido analisado (folhas, caule, flores, raízes) e o método de extração utilizado.

O potencial biotecnológico de uma espécie vegetal é definido por sua capacidade de produzir compostos com propriedades biológicas úteis, como

antioxidantes, antimicrobianas, fotoprotetoras e antifúngicas, além de aplicações em setores como cosméticos, medicamentos e controle de pragas (MARTÍNEZ-ABAIGAR; NÚÑEZ-OLIVERA, 2021; SETHI; BHATTI, 2024). A capacidade antioxidante, amplamente associada a flavonoides, taninos e compostos fenólicos, é crucial na neutralização de radicais livres e na prevenção de danos celulares, sendo essencial na formulação de produtos cosméticos e nutracêuticos (SERRA *et al.*, 2023).

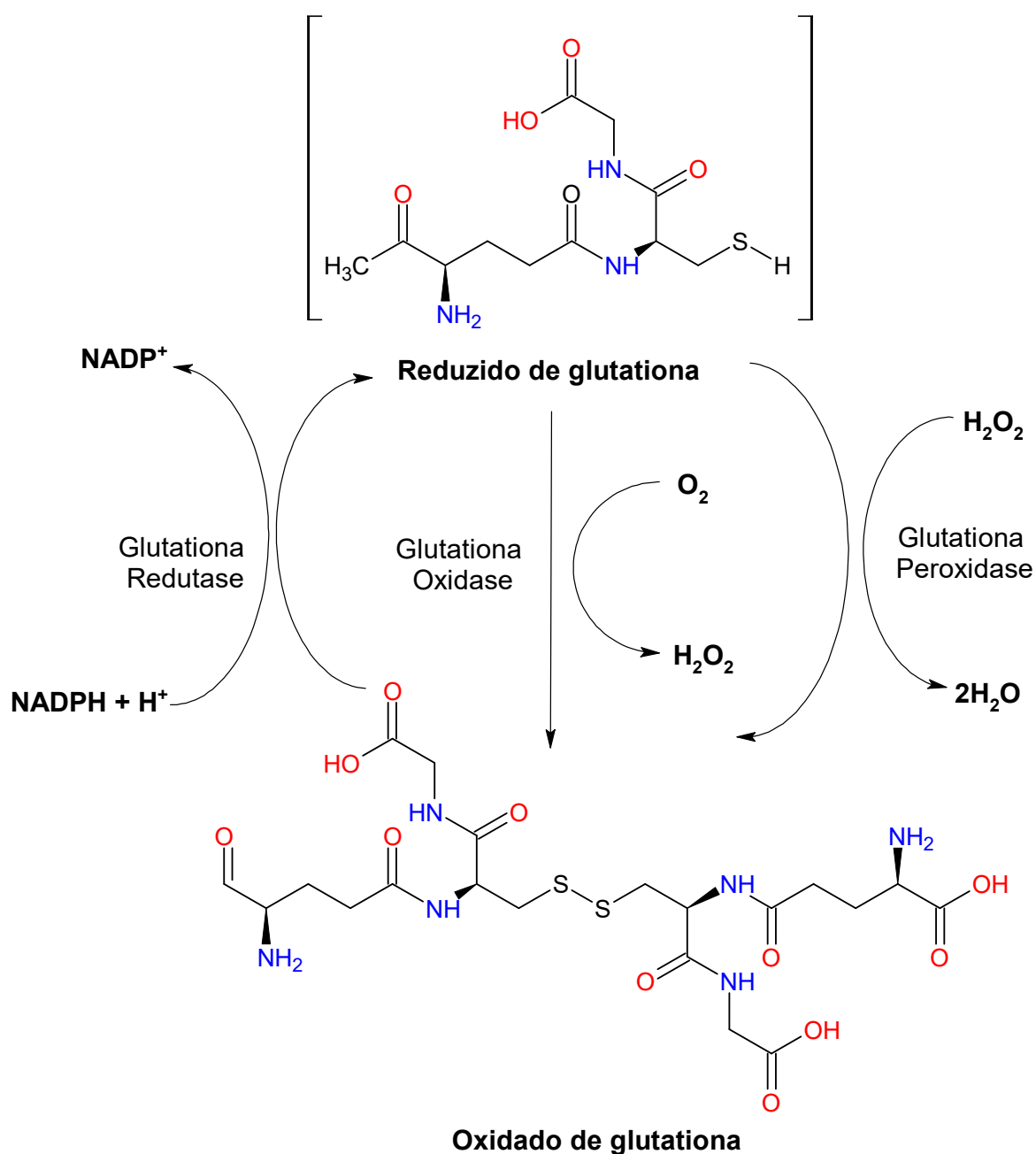
A quercetina, um flavonoide conhecido pela sua alta capacidade de combater o estresse oxidativo é um metabólito que exibe um mecanismo de defesa promissor em diversos seguimentos biotecnológicos. (OLLA *et al.*, 2023). A literatura tem destacado que flavonoides cada vez mais glicosilados desdobram aumento na capacidade antioxidante em função de características da estrutura-atividade (CHEN *et al.*, 2018; YAO *et al.*, 2025). Outros processos ocorrentes na defesa celular contra espécies reativas ao oxigênio (ERO'S) é através da glutathiona (GSH), especialmente em seu ciclo redox, como é destacado na **figura 7**.

O organismo humano possui um sistema altamente regulado de defesa contra o estresse oxidativo, no qual destacam-se os mecanismos antioxidantes endógenos, como o ciclo redox da glutathiona. A molécula de glutathiona reduzida (GSH) atua como um antioxidante endógeno, doando elétrons para neutralizar espécies reativas de oxigênio (ERO's). Nesse processo, duas moléculas de GSH reagem com o  $H_2O_2$  por ação da enzima glutathiona peroxidase, convertendo-o em água ( $H_2O$ ) e formando glutathiona oxidada (GSSG), que é um dímero formado por uma ponte dissulfeto (-S-S-) (ZANDI; SCHNUG, 2022). Esse processo protege componentes celulares, como lipídios, proteínas e DNA, de danos oxidativos. Em seguida, a glutathiona oxidada (GSSG) é reciclada de volta para a forma reduzida (GSH) pela ação da enzima glutathiona redutase, que utiliza NADPH como fonte de elétrons, convertendo-o em  $NADP^+$ . A enzima glutathiona oxidase também pode converter GSH em GSSG, utilizando oxigênio molecular ( $O_2$ ) e produzindo peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), em um processo menos comum no contexto antioxidante, mas relevante em certas condições fisiológicas (NIMSE; PAL, 2015; LANA *et al.*, 2024).

A esse sistema interno somam-se os antioxidantes exógenos, entre os quais se destacam os flavonoides, amplamente presentes em alimentos, plantas medicinais e formulações cosméticas (TUMILAAR *et al.*, 2024; SHARMA *et al.*, 2024). Esses compostos fenólicos exercem diversas ações protetoras, sendo capazes de neutralizar diretamente radicais livres por doação de elétrons ou hidrogênios, além de

atuarem de maneira sinérgica com os sistemas antioxidantes celulares (SAINI *et al.*, 2024). Não obstante, possuem a capacidade de modular vias de sinalização redox-sensíveis, como a via Nrf2/ARE, induzindo a expressão de enzimas antioxidantes, inclusive a própria glutathiona peroxidase (PROENÇA *et al.*, 2025).

**Figura 7** – Esquema da interconversão da glutathiona em sua forma reduzida (GSH) e oxidada (GSSG) pela ação das enzimas glutathiona oxidase, glutathiona redutase e glutathiona peroxidase.



**Fonte:** Esquema montado via *Software ChemSketch®* adaptado de Nimse e Pal (2015).

Dessa forma, quando compostos ricos em flavonoides são ingeridos ou aplicados topicamente, como no caso de produtos cosmecêuticos com extratos vegetais, eles reforçam as defesas antioxidantes naturais da pele e de outros tecidos, colaborando com a neutralização de EROs, a prevenção de danos ao DNA, proteínas e lipídios de membrana, e a atenuação de processos inflamatórios e degenerativos (BEŠLO *et al.*, 2023). Ademais, métodos espectroscópicos *in vitro* têm desempenhado um papel fundamental na determinação dessas atividades biológicas (MUNTEANU; APETREI, 2021). Ensaio como DPPH<sup>·</sup> e FRAP<sup>·</sup> são amplamente utilizados para avaliar a capacidade antioxidante, enquanto a determinação de fenólicos totais auxilia na identificação de compostos fenólicos correlacionados com propriedades antioxidantes (SHI *et al.*, 2022; RUMPF; BURGUER; SCHULZE, 2023).

A pesquisa realizada por Álvarez-Martínez *et al.*, (2021) destaca que a atividade antimicrobiana, que inclui ação contra bactérias e fungos, está relacionada a compostos como terpenos, alcaloides e quinonas, com potencial aplicação no desenvolvimento de antimicrobianos naturais e conservantes para alimentos. Já a atividade fotoprotetora (FPS), associada a flavonoides e outros polifenóis, é de grande interesse na formulação de protetores solares e produtos dermocosméticos, devido à sua capacidade de absorver ou dissipar a radiação ultravioleta (UV) (MONSALVE-BUSTAMANTE; PUERTAS-MEJIA; MEJIA-GIRALDO, 2020); Embora diferentes classes químicas influenciem essas atividades, o isolamento de moléculas específicas permite a caracterização detalhada de propriedades biológicas particulares, favorecendo a síntese orgânica e o desenvolvimento de produtos biotecnológicos.

Atividades antimicrobianas são frequentemente investigadas pelo método de microdiluição em caldo segundo os protocolos do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (SOUSA *et al.*, 2023), e a toxicidade é avaliada com ensaios padronizados, como o teste com *Artemia salina* (BRINDHADEVI *et al.*, 2023). Esses métodos fornecem dados relevantes sobre o potencial bioativo dos extratos vegetais e derivados, orientando sua aplicação em diversas áreas industriais e científica.

### **3.6. Radiação Ultravioleta e Bioativos de Defesa**

O espectro solar que atinge a superfície terrestre é composto por diferentes faixas de comprimentos de onda, classificadas em radiação ultravioleta (UV, 100–400 nm), luz visível (400–800 nm) e radiação infravermelha (acima de 800 nm) (DWIVEDI

*et al.*, 2018; MARANGI *et al.*, 2021). A radiação UV, de particular interesse devido aos seus efeitos biológicos, é subdividida em três categorias: UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm) e UVA (320–400 nm). Enquanto a radiação infravermelha é percebida como energia térmica e a luz visível é interpretada como cores pelo sistema visual humano, a radiação UV age principalmente por induzir reações fotoquímicas que podem modificar a estrutura e função de biomoléculas, gerando impactos significativos na fisiologia e saúde dos organismos expostos (HOUCK; DU PREZ; BARNER-KOWOLLIK, 2017; ASSIS *et al.*, 2021).

A radiação UV, particularmente UVB e UVA, desempenha um papel significativo no envelhecimento humano devido à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). A exposição aos raios UV desencadeia a formação dessas moléculas altamente instáveis, que são capazes de atacar componentes celulares, incluindo lipídios, proteínas e DNA (GODAR, 2021; WEI *et al.*, 2024). O acúmulo de danos oxidativos ao DNA é um dos principais mecanismos de envelhecimento, influenciando processos de transcrição e tradução de telômeros (HE *et al.*, 2022). O encurtamento progressivo dos telômeros, causado por danos oxidativos ao DNA, resulta em perda de capacidade replicativa celular, contribuindo para o envelhecimento biológico e disfunção tecidual (SŁAWIŃSKA; KRUPA, 2021; HEMAGIRRI; SASIDHARAN, 2022).

Os danos induzidos pela radiação UV incluem o envelhecimento prematuro da pele (fotoenvelhecimento), desordens pigmentares, danos oculares, imunossupressão e risco aumentado de câncer de pele. Esses efeitos são amplificados pela incapacidade do organismo de neutralizar eficientemente as EROs geradas. A formação de radicais livres em excesso supera os mecanismos antioxidantes naturais do corpo, resultando em estresse oxidativo, que é amplamente reconhecido como uma das causas subjacentes do envelhecimento e de várias doenças crônicas (DUNAWAY *et al.*, 2018; VALACCHI; FERRARA, 2024).

Bioativos antioxidantes, como os flavonoides, desempenham um papel crucial na neutralização dos radicais livres e na proteção contra os danos causados pela radiação UV (TUMILAAAR *et al.*, 2024). Dessa forma, os flavonoides e outros antioxidantes naturais reduzem o estresse oxidativo, minimizam os danos celulares e atenuam os efeitos adversos da radiação UV. Esse mecanismo antioxidante os torna promissores como agentes fotoprotetores e terapêuticos em produtos cosméticos e farmacêuticos, destinados a prevenir ou reparar os danos relacionados à exposição

solar (MICHALAK *et al.*, 2022; ASHRAF *et al.*, 2024; ZAHRA; ABRAHAMSE; GEORGE, 2024).

Embora o envelhecimento seja um processo multifatorial, há uma relação inegável entre EROs e o declínio funcional das células. A compreensão do papel da radiação UV e a aplicação de bioativos de defesa representam avanços significativos no combate aos efeitos nocivos da exposição solar, promovendo a saúde e a longevidade celular (PAPACCIO *et al.*, 2022).

### 3.7. Fator de Proteção Solar (FPS)

O Fator de Proteção Solar (FPS) é uma medida que avalia a capacidade de um produto ou substância em proteger a pele contra os danos provocados pela radiação ultravioleta (UV) (SURBER *et al.*, 2021). A fotoproteção envolve estratégias químicas e físicas que impedem ou minimizam os efeitos nocivos da radiação solar, como o envelhecimento cutâneo, queimaduras solares e até mesmo o câncer de pele. Essa proteção é mediada por substâncias conhecidas como filtros solares, que têm como função principal bloquear ou absorver a radiação UV antes que ela penetre nas camadas mais profundas da pele (DARMAWAN *et al.*, 2022; TIWARI *et al.*, 2022).

No Brasil, os filtros solares regulamentados para uso em formulações fotoprotetoras são definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da RDC nº 47, de 16 de março de 2006, que estabelece os filtros permitidos e as concentrações máximas seguras para cada um deles (BRASIL, 2006). Esses filtros são classificados em orgânicos e inorgânicos (ou minerais), com algumas formulações também incorporando filtros naturais obtidos de fontes vegetais ou biológicas (SALIAN *et al.*, 2021).

Os filtros solares orgânicos, conhecidos por sua capacidade de absorver radiação UV, são compostos aromáticos conjugados com grupos carboxílicos (NITULESCU *et al.*, 2023). Geralmente, essas moléculas apresentam grupos doadores de elétrons, como aminas ou metoxilas, localizados em posições *orto* ou *para* no anel aromático (ROSIC *et al.*, 2023). Esse arranjo químico permite que esses filtros absorvam radiação UV em um comprimento de onda específico ( $\lambda$ ). O método espectroscópico de Mansur *et al.*, (1986) tem sido até o cotidiano promissor na determinação da atividade fotoprotetora de espécies vegetais e outras amostras biológicas.

Durante esse processo, as moléculas entram em um estado excitado e, ao retornarem ao estado fundamental, liberam a energia absorvida sob a forma de radiação em um comprimento de onda maior e menos prejudicial, como a radiação infravermelha (VOLLMER, 2021; CAMPANELLA; PALLESCHI; LEGNAIOLI, 2021). Isso reduz significativamente o impacto nocivo da radiação UV na pele humana. Já os filtros inorgânicos, como o dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) e o óxido de zinco ( $\text{ZnO}$ ), funcionam principalmente por reflexão, dispersão e, em menor grau, absorção da radiação UV. Esses compostos formam uma barreira física na superfície da pele, protegendo-a contra os raios UVA e UVB (AL-ATTAFI *et al.*, 2023; IREDE *et al.*, 2024). Filtros inorgânicos são geralmente mais estáveis e menos propensos a causar irritação cutânea, sendo uma escolha comum para peles sensíveis ou formulações infantis (SCHNEIDER; LIM, 2019).

A escolha entre os diferentes tipos de filtros solares depende de fatores como estabilidade química, abrangência do espectro de proteção (UVA e UVB), compatibilidade com a pele e impacto ambiental. Independentemente do tipo, os filtros solares desempenham um papel crucial na prevenção dos efeitos adversos da radiação solar, sendo indispensáveis na proteção da saúde cutânea e no combate ao fotoenvelhecimento e a doenças associadas à exposição UV excessiva (PARWAIZ; KHAN, 2023; PORTILHO *et al.*, 2023).

### **3.8. Formulação de Sistemas Emulsificantes**

A formulação de sistemas emulsificantes desempenha um papel essencial no desenvolvimento de cosméticos sustentáveis e inovadores, especialmente em cremes-base cosmeceúticos enriquecidos com bioativos vegetais (KYRIAKOUDI *et al.*, 2021). Esses sistemas são projetados para incorporar ativos naturais que apresentam propriedades biológicas relevantes, explorando o potencial biotecnológico de espécies vegetais enquanto atendem à demanda por produtos que conciliam eficácia, segurança e sustentabilidade ambiental (SINGH *et al.*, 2022).

Quimicamente, os sistemas emulsificantes consistem em misturas de líquidos imiscíveis, como óleo e água, estabilizadas por agentes emulsificantes ou surfactantes que reduzem a tensão interfacial e permitem a formação de emulsões (FERREIRA *et al.*, 2023). Nos cremes-base, a formação de micelas é fundamental. Essas estruturas

supramoleculares, compostas por surfactantes com características hidrofílicas e lipofílicas, encapsulam bioativos lipofílicos, protegendo-os contra degradação e promovendo uma liberação controlada na pele. Essa propriedade facilita o enriquecimento das formulações com extratos vegetais, ricos em compostos bioativos como flavonoides, carotenoides e terpenos, reconhecidos por suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas e fotoprotetoras (ABDULREDHA; ASLINA; LUQMAN, 2020; ABDULREDHA *et al.*, 2022).

As emulsões podem ser classificadas como óleo em água (O/A), onde o óleo é disperso em uma matriz aquosa, ou água em óleo (A/O), onde a água está dispersa em uma matriz oleosa (YONGUEP *et al.*, 2022). Há também sistemas mais complexos, como emulsões múltiplas, que oferecem maior versatilidade em aplicações cosméticas (OTONI; DE-AZEVEDO, 2023). A formação das emulsões depende do tipo de surfactante, do método de emulsificação e das proporções das fases (SOUSA; PEREIRA; MATOS, 2022). A estabilidade desses sistemas é assegurada por mecanismos como a repulsão eletrostática e o uso de agentes viscosificantes, que inibem processos indesejados, como a separação de fases ou coalescência. Por outro lado, fatores externos, como variações de temperatura e luz, podem comprometer a estabilidade micelar e levar à instabilidade da emulsão (MCCLEMENTS; JAFARI, 2018).

Do ponto de vista reológico, cremes-base deve apresentar comportamento plástico, como o modelo de Bingham, no qual é necessário superar um limiar de tensão para que o fluido flua ou pseudoplástico, fluido não newtoniano cujo viscosidade diminui quando submetido a uma força (cisalhamento) (AKANNY; KOHLMANN, 2024). Essa característica garante consistência adequada e espalhabilidade controlada, parâmetros cruciais para produtos cosméticos tópicos (DANESHI, 2020; MOSCHOPOULOS *et al.*, 2021). Autores como Gomes; Costa; Cunha (2018) enfatizam que a viscosidade de uma emulsão é influenciada por sua composição de interface, ou seja, pela concentração de agentes espessantes, como polímeros e ceras.

O potencial cosmeceútico de espécies vegetais tem despertado crescente interesse comercial e biotecnológico (MENDES-SILVA *et al.*, 2020). Em tempos de mudanças climáticas, a exposição intensificada à radiação UV destaca a necessidade de formulações cosméticas que atuem como barreiras adicionais, minimizando danos à pele enquanto promovem hidratação e reparação cutânea. Além disso, o uso de



bioativos vegetais em cremes-base é uma resposta à demanda por sustentabilidade, valorizando recursos renováveis e práticas éticas (SAHU *et al.*, 2020; BOURGOU *et al.*, 2021).

Para garantir a eficácia e segurança das formulações, diversas análises são realizadas, incluindo a determinação do tamanho de partículas, análise do potencial zeta para avaliar a estabilidade coloidal, estudos reológicos para caracterizar o comportamento de fluxo e testes de estabilidade acelerada (GARG *et al.*, 2024; VUKAŠINOVIĆ *et al.*, 2023). Essas análises simulam condições extremas de armazenamento, como altas temperaturas e exposição à luz, permitindo prever o desempenho do produto em condições reais.

O desenvolvimento de sistemas emulsificantes avançados, como cremes-base enriquecidos com extratos vegetais, representa uma inovação significativa na interseção entre ciência, tecnologia e sustentabilidade (LV *et al.*, 2021). Além de explorar o potencial biológico das espécies vegetais para o mercado cosmético, essas formulações oferecem soluções eficazes para proteger a pele contra os impactos ambientais, promovendo ao mesmo tempo a sustentabilidade e a inovação biotecnológica, sanando possíveis lacunas no mercado global (FRESNEDA *et al.*, 2020; GOYAL; JEROLD, 2023).

### **3.9. Legislação de Emulsões Cosméticas na Farmacopeia Brasileira**

A legislação de emulsões cosméticas na Farmacopeia Brasileira estabelece diretrizes fundamentais para o desenvolvimento e comercialização de produtos cosméticos no Brasil. Esses regulamentos visam assegurar a segurança, eficácia e qualidade dos produtos, além de garantir conformidade com padrões internacionais (DA-SILVA; DOS-SANTOS; DANTAS, 2023; TANAKA *et al.*, 2023). A Farmacopeia Brasileira, atualmente em sua 7ª edição pela RDC nº 940/24 (BRASIL, 2024), é um compêndio oficial que orienta a composição, os métodos de análise e os parâmetros de qualidade para medicamentos e produtos relacionados, incluindo emulsões cosméticas (NEVES; SALES; SILVEIRA, 2020).

No âmbito regulatório, a ANVISA desempenha um papel central, com resoluções e diretrizes específicas voltadas para cosméticos. A RDC n. 47 de 16 de março de 2006, por exemplo, estabelece critérios para o uso de filtros solares em produtos fotoprotetores, definindo as concentrações máximas permitidas para cada

substância, além de métodos obrigatórios de avaliação de eficácia e segurança (BRASIL, 2006). De acordo com a legislação brasileira, para que um produto seja considerado fotoprotetor, o fator de proteção solar (FPS) mínimo exigido é de 6 (AGUIAR; NOVELLI, 2020) fundamentada pela RDC nº 30, de 1º de junho de 2012 da ANVISA (BRASIL, 2012). No entanto, produtos com FPS acima de 30 são preferidos para garantir maior proteção contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta, especialmente a UVB, que está diretamente associada a danos cutâneos e ao câncer de pele (EGAMBARAM; KESAVAN-PILLAI; RAY, 2020).

Além da fotoproteção, a legislação também prevê diretrizes para outras atividades biológicas em emulsões cosméticas, como propriedades antioxidantes, antimicrobianas e hidratantes. A RDC nº 7 de 10 de fevereiro de 2015 regula o uso de substâncias de ação conservante em produtos cosméticos (BRASIL, 2015), enquanto a RDC nº 16 de 24 de abril de 2013 estabelece requisitos para alegações de eficácia, garantindo que testes científicos validem as propriedades biológicas mencionadas nos rótulos (BRASIL, 2013).

Em relação às emulsões cosméticas, a Farmacopeia Brasileira orienta sobre as características físico-químicas esperadas, como estabilidade, viscosidade, pH e tamanho de partículas, assegurando padrões uniformes de qualidade (CARVALHO-GUIMARÃES *et al.*, 2022). Também são especificados métodos de análise que devem ser seguidos para certificar a segurança microbiológica e a ausência de contaminantes potencialmente nocivos (SORBO *et al.*, 2022). Esses parâmetros são essenciais, especialmente para produtos destinados à fotoproteção, devido à sua aplicação tópica em áreas sensíveis da pele.

Cientificamente, a legislação brasileira acompanha as tendências globais em cosméticos e fotoproteção, incentivando o uso de ingredientes naturais e a substituição de compostos químicos controversos por alternativas sustentáveis (BOM *et al.*, 2019; RAVEAU; FONTAINE; HADJ SAHRAOUI, 2020). Por exemplo, a inclusão de bioativos vegetais em emulsões é cada vez mais explorada como estratégia para aumentar a eficácia e a segurança de produtos cosméticos (TEIXÉ-ROIG *et al.*, 2023). Esses bioativos, frequentemente derivados de extratos de plantas, podem contribuir para propriedades antioxidantes e hidratantes adicionais, potencializando os benefícios do produto (KOSTOV *et al.*, 2020).

As perspectivas futuras da legislação de emulsões cosméticas no Brasil apontam para um foco crescente em sustentabilidade e inovação biotecnológica. A

revisão contínua da Farmacopeia Brasileira e das regulamentações da ANVISA busca alinhar o país com as exigências internacionais, promovendo o uso de matérias-primas renováveis e métodos de fabricação que minimizem o impacto ambiental (AGUIAR-VIEIRA, 2024). Além disso, a exigência de testes mais rigorosos de eficácia e segurança, como os baseados em ensaios *in vitro* e análises reológicas avançadas, reflete o compromisso em oferecer produtos cosméticos de alto padrão (RICO *et al.*, 2023).

Portanto, o desenvolvimento de formulações cosmecêuticas no Brasil requer uma abordagem integrada, que combine o cumprimento da legislação vigente, o uso de ingredientes inovadores e a aplicação de tecnologias avançadas. Esse cenário destaca a importância da Farmacopeia Brasileira como um pilar fundamental na regulação e no avanço da indústria cosmética nacional, promovendo produtos seguros, eficazes e alinhados com as demandas do mercado global.

#### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

A metodologia global empregada possui natureza científica, quali-quantitativa e exploratória desde o processo de prospecção tecnológica, obtenção de amostras vegetais, metabolômica não-direcional, atividades biológicas e aplicação biotecnológica no desenvolvimento de um produto cosmecêutico.

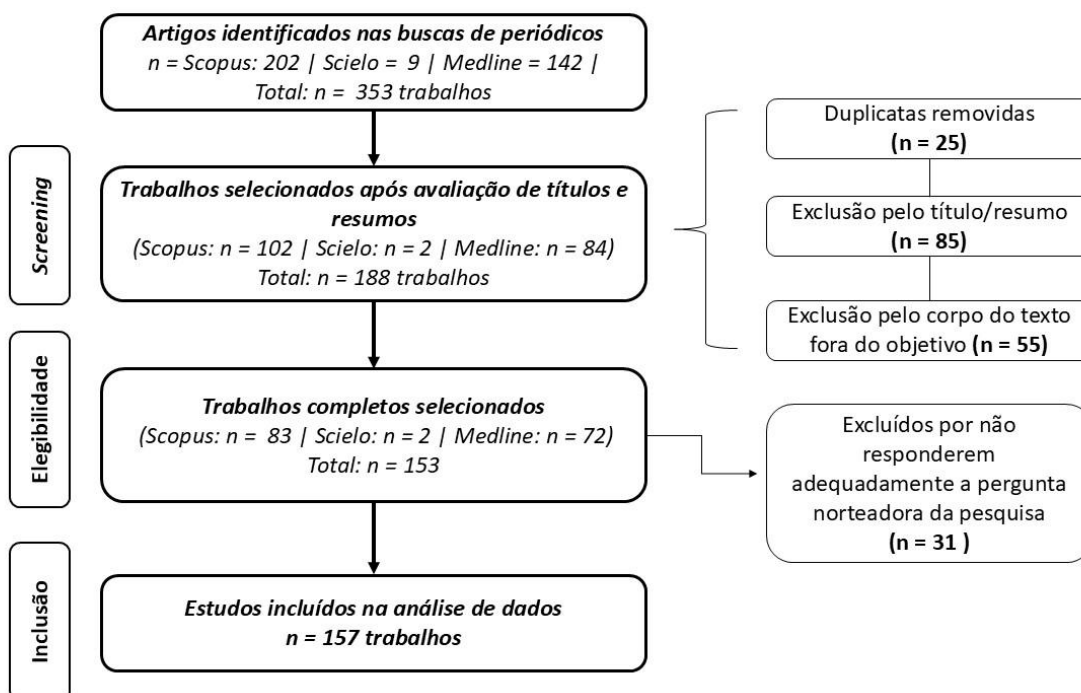
##### **4.1. Monitoramento Científico**

Para o mapeamento científico, utilizou-se portais de periódicos indexados Scopus, sciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Medline do National Center for Biotechnology Information, amplamente reconhecidos pelos seus extensos acervos e impacto global na pesquisa científica. A busca foi realizada com uma seleção de palavras-chaves específicas para captar estudos relevantes sobre atividades biológicas de plantas com potencial fotoprotetor e antioxidante, incluindo termos como “*antioxidant AND sunscreen AND photoprotective AND bioactive OR plants*”, mediante filtros de busca contendo-se trabalhos dos últimos quinze anos, artigos completos na língua inglesa, incluindo meta-análises. Esses termos foram combinados estrategicamente para capturar publicações relacionadas ao escopo do estudo. Os

artigos obtidos foram avaliados e submetidos aos critérios de inclusão no fluxograma da **Figura 8**. Desse modo, foram consideradas informações pertinentes aos artigos publicados desde 2010.

Os documentos foram triados com base na avaliação criteriosa de títulos, resumos e textos completos, seguindo os critérios de inclusão estabelecidos: (I) publicações no período de 2010 a 2024; (II) abordagem do uso de plantas, extratos e/ou outros derivados de drogas vegetais para fins investigativos de atividades biológicas; (III) prospecção de espécies vegetais para fins biotecnológicos com ênfase em atividade antioxidante e fotoprotetora; (IV) ênfase em aplicações galênicas de derivados de drogas vegetais a níveis macro, micro ou nanotecnológicos; (V) perfil investigativo de plantas medicinais e suas propriedades fotoprotetoras, antioxidante e potencial biotecnológico em cosméticos; (VI) textos da literatura na língua inglesa.

**Figura 8** - Fluxograma de seleção de artigos na base de dados do Scopus, Scielo e Medline em função da busca por palavras-chaves.



Fonte: Aatoria (2025).

Os dados analisados foram extraídos no formato “.csv” e organizados com auxílio do *software* VOSviewer, versão 1.6.11, que permite a construção e visualização de redes bibliográficas. Este *software* é particularmente útil para explorar relações entre palavras-chave, citações, acoplamento bibliográfico de autores e coautorias,

permitindo uma análise estruturada das tendências de pesquisa na área (SHAH *et al.*, 2020). Desse modo, foi possível evidenciar a correlação de 134 nodos e a interconexão de 513 arestas entre os termos relacionados e expressados em formato de nuvem.

A metodologia bibliométrica foi baseada no modelo de Husaeni e Nandiyanto (2022), que destaca o uso da cienciometria para embasar revisões sistemáticas e promover uma análise aprofundada das redes de conhecimento científico por meio de ferramentas tecnológicas avançadas.

## 4.2. Prospecção Tecnológica

O levantamento patentário foi realizado ao longo de 2024, juntamente com o monitoramento de artigos científicos, com o objetivo de avaliar as tendências de mercado para produtos biotecnológicos nos últimos 15 anos. A metodologia segue o modelo proposto por Silva & Gonzaga (2020), com adaptações para os desdobramentos específicos da busca de patentes. Para direcionar o estudo, definiu-se um escopo de trabalho que prioriza a identificação de patentes relevantes no Escritório Europeu de Patentes (EPO) por meio do portal *Espacenet*, garantindo acesso a informações de qualidade e em quantidade suficiente para a análise dos avanços tecnológicos na área.

A busca de patentes foi realizada utilizando os mesmos termos-chave do monitoramento científico (*antioxidant AND sunscreen, AND photoprotective AND bioactive OR plants*), o que resultou na identificação de 172 documentos. Foram incluídas patentes registradas a partir de 2010, alinhadas ao foco da análise deste presente estudo. Os dados resultantes são oriundos de um fracionamento de informações sendo excluídas patentes que estivessem fora do escopo (biotecnologia, fotoprotetores, antioxidantes, atividades biológicas). As informações patentárias foram extraídas no formato “.XLS” diretamente do portal *Espacenet* (<https://worldwide.espacenet.com>) e organizados no software Microsoft Excel®.

As informações coletadas incluíram as colunas "title" (título da patente, relacionado à aplicação tecnológica), "*applicants*" (empresas solicitantes), "*application number*" (número da aplicação e país de origem) e "*date of application*" (data de depósito, refletindo a progressão tecnológica). Cada uma dessas informações foi organizada em planilhas específicas e traduzida para o português. Duplicatas foram

identificadas e contabilizadas para avaliar a quantidade de patentes relacionadas ao tema.

Os dados foram sistematizados com base nos critérios de interesse, conforme descrito por Quintella *et al.*, (2020), enfocando tecnologias biotecnológicas relevantes e suas associações com diferentes setores de aplicação. Gráficos e tabelas foram elaborados para visualizar a progressão tecnológica, as empresas proponentes, e os setores de aplicação. Além disso, foi utilizado o portal SankeyMatic (<https://www.sankeymatic.com>) para a construção de um gráfico Sankey, visando ilustrar as correlações e tendências nas informações patentárias, facilitando a análise das interconexões entre empresas, tecnologias e aplicações industriais.

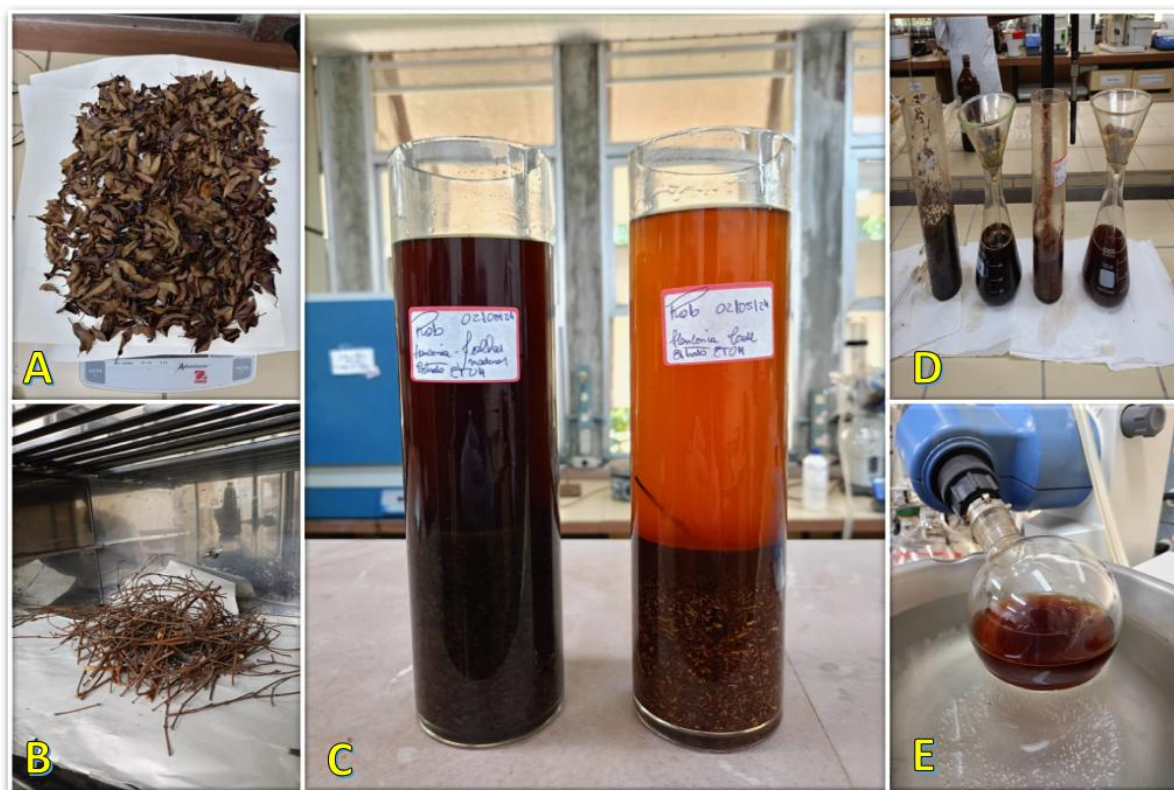
### 4.3. Obtenção do Material Botânico e Extratos de Mangaba

Realizou-se a coleta do material botânico de *Hancornia speciosa* Gomes no período matutino durante o mês de abril de 2024 na região de Monte Gordo em Jacuípe, distrito da cidade de Camaçari (BA) (lat: -12.682778 long: -38.183333 WGS84) registrado no Herbário Alexandre Leal Costa do Instituto de Biologia na Universidade Federal da Bahia (UFBA) sob registro de exsicata código ALCB147504 (disponível no apêndice 5). O projeto encontra-se registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) através do código A97DFC1.

Após a coleta, separou-se as folhas e caules na qual foram submetidas à secagem em uma estufa de circulação de ar (SILAB SL-102/64™) sob condições de 45°C por 48 horas. Em seguida, triturou-se aproximadamente 250g, separadamente, as folhas e caules de *H. speciosa* no intuito de se obter uma maior superfície de contato. Para obtenção dos extratos, utilizou-se o método de maceração por um período de 15 dias sob processo de agitação constante, como ilustra-se na **figura 9**.

Usou-se como solvente álcool etílico (70%) (Prolink®) com o objetivo de se obter extratos hidroalcóolicos, sendo adicionados cerca de 400 mL para cada amostra. A temperatura de extração condicionou-se entre 25-30°C. Após a obtenção do extrato etanólico, ele foi filtrado e submetido ao rotaevaporador IKA RV10 Digital™ sob parâmetros de 96 rpm e 56mbar., mediante pressão reduzida, com o intuito de separar e recuperar o álcool (EtOH 70%) da amostra.

**Figura 9** – Processo de obtenção de extratos etanólicos do caule e da folha de *Hanconia spciosa* Gomes.



Fonte: Aatoria (2024) – Demais ilustrações no Apêndice 6.

Desse modo, obteve-se o extrato bruto aquoso, na qual foi seco com o auxílio do exaustor da capela do laboratório de produtos naturais da Faculdade de Farmácia (UFBA) e armazenado em um refrigerador (Ecoplus 370-Bosch) para análises posteriores. Calculou-se o rendimento total dos extratos, de acordo com a fórmula:

$$Re = (P_{ext} / P_{fc}) \times 100.$$

Onde:

Re = Rendimento total do extrato (%);

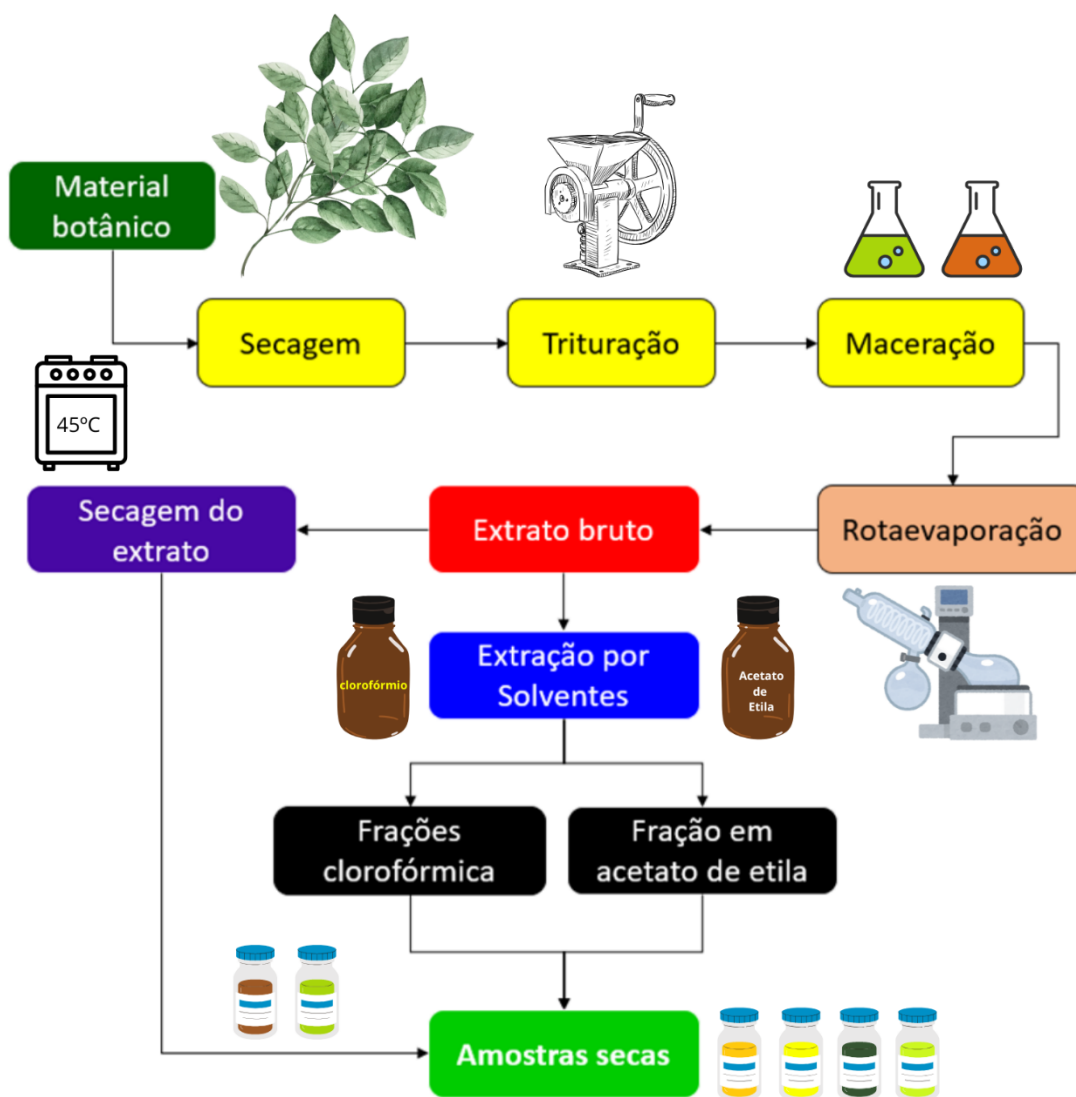
P<sub>ext</sub> = Peso do extrato seco (g);

P<sub>fc</sub> = Peso das folhas ou caule secos (g);

### 4.3.1. Frações dos Extratos por Solventes Orgânicos

Para maximizar a extração de metabólitos presentes nos extratos brutos do caule e folhas de *Hancornia speciosa* (mangaba), foi realizado um processo de fracionamento utilizando solventes orgânicos, especificamente clorofórmio e acetato de etila. Inicialmente, 200 mL do extrato bruto concentrado, obtido após rotaevaporação, foram transferidos para um funil de separação de 500 mL, juntamente com 200 mL de clorofórmio. O sistema foi agitado vigorosamente por dez ciclos consecutivos, permitindo a separação das fases.

**Figura 10** - Fluxograma geral do processo de obtenção de amostras extrativas de *Hancornia speciosa* Gomes.



Fonte: Autoria (2025).



A fração rica em clorofórmio foi coletada, devidamente etiquetada e armazenada para posterior análise. O resíduo remanescente no funil foi submetido ao mesmo procedimento com 200 mL de acetato de etila, garantindo a extração sequencial dos compostos mediante a ordem crescente de polaridade.

O fracionamento foi repetido cinco vezes para cada solvente e amostra, com o objetivo de maximizar a eficiência da extração. Após a separação, as frações obtidas foram concentradas em um rotaevaporador sob condições específicas: 156 mbar e 65 rpm para as frações clorofórmicas e 287 mbar e 80 rpm para as frações de acetato de etila. O fluxograma ilustrado na **Figura 10** apresenta uma visão geral das etapas envolvidas no processo de extração.

#### **4.4. Preparo de Soluções-Estoques**

Com o objetivo de obter diferentes concentrações dos extratos, foram preparadas soluções-estoque a partir dos extratos etanólicos das folhas de *Hancornia speciosa*, utilizando solventes como etanol, o procedimento foi aplicado de forma análoga aos extratos obtidos do caule. De forma semelhante, as partições clorofórmicas e de acetato de etila de ambas as partes do material botânico foram tratadas da mesma maneira.

A partir dessas soluções-mãe, foram realizadas diluições seriadas para atender às demandas específicas de cada teste biológico, abrangendo as seguintes concentrações: 10 mg.mL<sup>-1</sup>, 5 mg.mL<sup>-1</sup>, 2,5 mg.mL<sup>-1</sup>, 1,25 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,625 mg.mL<sup>-1</sup>, assim como 1 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,50 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,25 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,125 mg.mL<sup>-1</sup> e 0,0625 mg.mL<sup>-1</sup>, conforme necessário para os testes biológicos e na obtenção de curvas de calibração analítica.

#### **4.5. Análise Instrumentais**

##### **4.5.1. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (GC-MS)**

Para obtenção do cromatograma submeteu-se 10 mg de cada amostra (extratos etanólicos) a um sistema de cromatografia a gás acoplado à espectrometria de massas (GC-MS) Shimadzu GCMS-QP2020™, equipado com injetor modelo GC-

2010 e analisador Quadrupolo (Q) da Central Analítica da Universidade de São Paulo (USP). As amostras foram ressuspensa em metanol antes de serem injetadas no equipamento. Foi utilizada uma coluna DB:5 de 30 metros e 0,25 mm de espessura, tendo-se hélio como gás de arraste.

O forno do cromatógrafo foi inicialmente mantido a uma temperatura de 60,0 °C, enquanto a temperatura do injetor foi ajustada para 280,0 °C, operando no modo *split* com uma razão de divisão de 5:1. O controle de fluxo foi configurado no modo de velocidade linear, utilizando uma pressão de 16,2 psi. O fluxo total foi de 13,8 mL/min, com um fluxo na coluna de 1,80 mL/min e uma velocidade linear de 48,9 cm/s. Além disso, foi aplicado um fluxo de purga de 3,0 mL/min, com o *splitter hold* desativado, e o tempo de equilíbrio foi ajustado para 1,0 minuto.

A espectrometria de massas foi realizada com a fonte de íons pelo método de ionização por impacto de elétrons (EI) e a interface mantidas a 280,0 °C. O tempo de corte do solvente foi estabelecido em 3,00 minutos. O ganho do detector foi configurado no modo relativo ao resultado do *tuning*, com um valor de 0,97 kV, e o limiar do detector foi ajustado para 1000. A aquisição de dados foi feita no modo de varredura (*scan*), com um tempo de evento de 0,30 segundos e uma velocidade de varredura de 2500. O intervalo de varredura cobriu valores de *m/z* de 37,00 a 660,00, com o período de aquisição iniciado aos 3,20 minutos e finalizado aos 65,00 minutos. Logo, as amostras foram introduzidas no espectrômetro por meio do sistema GC injeção por *split*.

#### 4.5.2. Análise do perfil fitoquímico por UHPLC-HRMS

Os metabólitos foram detectados por cromatografia líquida de ultra-alta eficiência - massas de alta resolução (UHPLC-HRMS), realizado no laboratório de poluentes e contaminantes (III) do Centro Tecnológico Agropecuário da Bahia (CETAB). Os extratos e frações previamente solubilizados em metanol grau LC-MS (CAS 67-56-1 Sigma Aldrich™) preparando-se soluções de 4 mg.mL<sup>-1</sup>. Em seguida, 2 µL do extrato líquido foram injetados em um sistema Agilent™ 1290 Infinity II Binary LC. A vazão foi de 400 µL.min<sup>-1</sup>, e o sistema de eluição de gradiente foi de 5 a 95% de acetonitrila (grau LC-MS Supelco, Darmstadt, Alemanha) em água por mais de 18 min. Uma coluna C18 (InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4,6 x 100 mm, 4 µm) foi usada em um espectrômetro operando em modos positivo e negativo (faixa de massa de

70–600  $m/z$ ). A análise HRMS foi realizada em um sistema *Agilent 6545B Accurate-Mass Q-TOF LC/MS* equipado com tecnologia *Agilent Jet Stream* para ionização por *eletrospray*. Os parâmetros Q-TOF MS usados foram uma taxa de aquisição de 3,0 espectros  $s^{-1}$ , uma temperatura do gás de secagem de 200 °C, taxa de fluxo do gás de secagem de 8,0 L.min<sup>-1</sup>, temperatura do gás de bainha de 400 °C, taxa de fluxo do gás de bainha de 10,0 L/min, pressão do gás nebulizador de 35 psi, tensão do skimmer de 45 V, RF octopolo de 750 V, tensão do fragmentador de 100 V, tensão capilar de 4,0 kV, tensão do bico de 1,0 kV e energia de colisão de 20 eV. O software *Agilent MassHunter Workstation* foi usado para processamento de espectros, aquisição de dados e análise qualitativa (apêndice 7). A anotação do composto foi baseada na comparação da massa exata e do espectro MS/MS baseado em bancos de dados do GNPS e HMDB.

#### 4.6. Metabolômica por Redes Moleculares

O estudo por redes moleculares foi realizado em razão dos dados obtidos pelos métodos hifenados de cromatografia acoplada a espectrometria de massas. A metabolômica se procedeu utilizando a plataforma do *Global Nature Products Social Molecular Networking* (GNPS) (<https://gnps.ucsd.edu/>) para anotação de compostos com base em uma gama de bibliotecas espectrais focadas em produtos naturais (WANG *et al.*, 2016; HUO *et al.*, 2023).

O primeiro eixo, destaca o processo metodológico de um pré-processamento de dados do UHPLC-MS/Q-TOF visando uma rede molecular em recursos (*Feature-based Molecular Networking*) após o processo de limpeza de ruídos e alinhamento de dados espectrais. Este último modo permite uma gamificação de compostos anotados por bibliotecas espectrais em virtude da alta resolução e sensibilidade do equipamento. Seguidamente ao pré-processamento de dados, as informações foram esquematizadas para anotação de compostos via GNPS e *Human Metabolome Database* (HMDB).

##### 4.6.1. Processamento de dados Metabolômico via MZMine 2.53.

O *MsConverter* do *ProteoWizard*<sup>TM</sup> foi utilizado para transferir dados de MS oriundos do UHPLC-MS/Q-TOF modelo Agilent de 6 amostras de extratos de

Mangaba e um Branco (Metanol) para o formato “mzML” (CHAMBERS *et al.*, 2012). O software MZmine 2.53 foi usado para pré-processar esses dados. O objetivo do pré-processamento é uma melhor aquisição de pico de Espectrometria de Massas. Um detector de massa centroide foi usado para manter os níveis de ruído de MS<sup>1</sup> e MS<sup>2</sup> em 1,0E3 e 1,0E1, respectivamente. O pipeline de análise de dados automatizados (ADAP) foi usado na construção de cromatogramas e na obtenção de algoritmos de deconvolução. Os parâmetros relacionados foram os seguintes: tamanho mínimo do exame do grupo: 5; limiar de intensidade do grupo: 1,0E3; a intensidade mínima mais alta: 1,5E3; Tolerância *m/z*: 5 ppm; limiar sinal-ruído (S/R): 10 (o estimador S/R era SN da janela de intensidade); Altura mínima do recurso: 100; limiar de coeficiente: 10; faixa de duração de pico: 0,02–1,00; intervalo de wavelet de tempo de retenção (RT) = 0,00–0,05; a faixa *m/z*: 0,02; Faixa de RT: 0,15. O algoritmo de agrupador de picos isotópicos foi utilizado na construção de deisótopos de cromatogramas, em que a tolerância *m/z* foi de 5 ppm e a tolerância RT foi de 0,1 min. O método do alinhador RANSAC foi utilizado no alinhamento de pico: tolerância *m/z*: 5 ppm; tolerância absoluta de RT: 0,1 min; tolerância absoluta ao RT após a correção: 0,05 min; número mínimo de pontos: 30%. Valor limite: 0,1. O módulo localizador de picos foi utilizado na lista de picos preenchida com lacunas: tolerância de intensidade: 10%; Tolerância *m/z*: 0,0025 Da (ou 5 ppm); tolerância absoluta de RT: 0,5 min.

#### **4.6.2. Anotação de Compostos por *Feature-based Molecular Networking* (FBMN/GNPS)**

Os dados de espectrometria de massas sofreram pré-processamento com MZMine versão 2.53 e os resultados foram exportados para o GNPS para análise via FBMN (NOTHIAS *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2016). Os dados foram filtrados removendo todos os íons de fragmento MS / MS dentro de +/- 17 Da do precursor *m/z*. Os espectros MS / MS foram filtrados pela janela escolhendo apenas os 6 principais íons de fragmento na janela de +/- 50 Da em todo o espectro. A tolerância de massa do íon precursor foi definida para 0,08 Da e a tolerância do íon fragmento MS/MS para 0,08 Da. Uma rede molecular foi então criada onde as bordas foram filtradas para ter uma pontuação de cosseno acima de 0,30 e mais de 4 picos correspondentes.

Além disso, as arestas entre dois nós foram mantidas na rede se e somente se cada um dos nós aparecesse nos 6 principais nós mais semelhantes uns dos outros.

Finalmente, o tamanho máximo de uma família molecular foi definido como 100, e as bordas de pontuação mais baixas foram removidas das famílias moleculares até que o tamanho da família molecular estivesse abaixo desse limite.

No GNPS modo de busca analógico foi usado pesquisando contra espectros MS/MS com uma diferença máxima de 100,0 no valor do íon precursor. Os espectros da biblioteca foram filtrados da mesma maneira que os dados de entrada. Todas as correspondências mantidas entre os espectros de rede e os espectros de biblioteca deveriam ter um erro de massa (PPM) aceitável de até  $\pm 5$  ppm, e o desreplicador foi usado para anotar espectros MS/MS (MOHIMANI *et al.*, 2018).

Os dados oriundos do presente fluxo metabolômico estão disponíveis sob registro de *workflow* no GNPS2 ID=48e6e0a1d4da4bf781bcabe83fabef57, assim como foi possível utilizar os dados no FBMN *for Statistic* do GNPS ([https://fbmn-statsguide.gnps2.org/Data\\_Preparation](https://fbmn-statsguide.gnps2.org/Data_Preparation)). As redes moleculares foram construídas e visualizadas através do software *Cytoscape*<sup>TM</sup> (SHANNON *et al.*, 2003; ARON *et al.*, 2020).

#### 4.6.3. Anotação de Compostos pelo *Human Metabolome Database* (HMDB)

Após a obtenção dos features moleculares das amostras de mangaba durante o tratamento dos dados espectrais por meio da técnica de *Feature-Based Molecular Networking* (FBMN), as relações massa/carga ( $m/z$ ) de possíveis metabólitos não anotados pelo GNPS foram sugeridos putativamente utilizando uma base de dados mais abrangente, como o *Human Metabolome Database* (HMDB), mantendo-se os respectivos tempos de retenção. O HMDB foi selecionado devido à sua capacidade de incluir informações sobre metabólitos vegetais relevantes à saúde humana, como flavonoides, alcaloides, terpenoides e ácidos fenólicos, os quais podem estar associados a atividades biológicas como consumo alimentar, uso medicinal ou interação com a microbiota. Adicionalmente, o banco de dados fornece informações sobre compostos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, além de metabólitos processados pelo organismo humano. Com base nessa justificativa, os *features* com valores de  $m/z$  não previamente anotados foram submetidos ao HMDB para identificação putativa (baseando-se em uma interpretação química dos metabólitos sugeridos), utilizando parâmetros estabelecidos de erro de massa (PPM) entre  $\pm 5$ . A análise foi conduzida tanto no modo

positivo, considerando os adutos  $M+H^+$ ,  $M+H_2O$ ,  $M+Na^+$ ,  $M+NH_4-H_2O$  e  $M+Na-2H$ , quanto no modo negativo  $[M-H^-]$ .

#### 4.5. Métodos *in vitro* Antioxidantes por Espectrofotometria UV-VIS

##### 4.5.1. Sequestro do Radical Livre DPPH

A determinação da atividade antioxidante se procedeu através do método de sequestro de radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) adaptado por Rufino *et al.*, (2007) e Alcântara *et al.*, (2019). Preparou-se diluições seriadas oriundas de cada solução-estoque dos extratos nas concentrações de  $1 \text{ mg.mL}^{-1}$ ,  $0,5 \text{ mg.mL}^{-1}$ ,  $0,25 \text{ mg.mL}^{-1}$ ,  $0,125 \text{ mg.mL}^{-1}$  e  $0,063 \text{ mg.mL}^{-1}$  com o solvente Etanol (EtOH).

Após a obtenção das concentrações dos extratos, foi preparada uma solução de  $0,06 \text{ mM}$  DPPH (Sigma-Aldrich®) ao pesar  $2,4 \text{ mg}$  em  $50 \text{ mL}$  de EtOH utilizando-se a cuba ultrassônica Yaxun YX-3060 para solubilização das amostras. A solução etanólica de DPPH foi armazenada em frasco âmbar e mantida sob refrigeração ao abrigo da luz até o momento da análise. Ademais, preparou-se uma solução padrão de Butilhidroxitolueno (BHT) (Merck®) e de Rutina sendo cada um diluído nas mesmas concentrações dos extratos visando avaliar seu controle positivo.

Para a determinação da atividade antioxidante, utilizou-se uma placa de 96 poços na qual as leituras foram realizadas em triplicata para cada concentração das amostras no espectrofotômetro de leitor modelo ELX800 de (Biotek®), sob uma faixa de  $515 \text{ nm}$ . Para cada poço, pipetou-se  $50 \mu\text{L}$  da concentração de extrato e  $200 \mu\text{L}$  da solução de DPPH ( $60 \mu\text{M}$ ). O mesmo procedimento foi utilizado na solução controle de  $50 \mu\text{L}$  de EtOH e  $200 \mu\text{L}$  de DPPH. As análises foram lidas sob uma cinética de 60 minutos na qual as absorbâncias puderam ser observadas nos tempos 0, 15, 30, 45 e 60 min.

Na avaliação de sequestro de radicais livres de DPPH pelas amostras de óleos essenciais, as diluições seriadas variaram de  $10 \text{ mg.mL}^{-1}$  a  $0,63 \text{ mg.mL}^{-1}$ , dessa vez utilizando-se Metanol como solvente tanto para o preparo de amostras quanto para uma solução metanólica de DPPH. O restante se procedeu de forma análoga. Em cada análise, o procedimento experimental foi realizado em replicatas ( $n = 3$ ) e o perfil de variância do desvio padrão e intervalo de confiança ( $p \text{ value} < 0,05$ ) foram realizados pelo software *GraphPad Prism* Versão 10.

Os resultados foram expressados em forma de IC50 por regressão linear ( $R^2$ ) e pelo percentual de atividade antioxidante total (AAT) segundo a equação:

$$\%AAT = (Abs_{Branco} - Abs_{Amostra} / Abs_{Branco}) \times 100$$

Onde:

$Abs_{Branco}$ : Absorbância média do Branco.

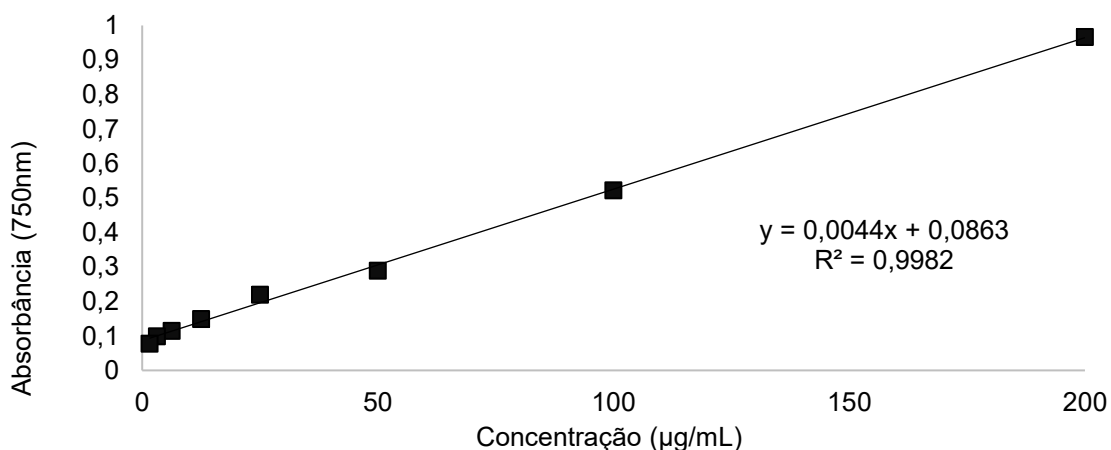
$Abs_{Amostra}$ : Absorbância média da Amostra.

#### 4.5.2. Determinação de Compostos Fenólicos Totais

No procedimento espectrofotométrico de quantificação de fenólicos totais, utilizou-se as soluções de extratos e partições de mangaba sob concentrações de 1mg/mL solubilizadas em etanol absoluto. O método é baseado em Waterhouse (2002), Pico *et al.*, (2020) e Martins *et al.*, (2021) com adaptações. Inicialmente, preparou-se 25mL de uma solução de carbonato de sódio 100g/L.

O reagente, Folin-Ciocalteu, foi diluído na proporção de 2 mL do composto e 8 mL de água destilada (2:8). Realizou-se o preparo de soluções seriadas de ácido gálico sob concentrações de 200, 100, 50, 12,50, 6,25, 3,12 e 1,56µg/mL para obtenção de uma curva de calibração como nota-se na figura 11 abaixo respaldando o método empregado.

**Figura 11** - Curva Padrão de Ácido Gálico.



Fonte: Autoria (2025).

Utilizando-se uma microplaca de 96 poços, o procedimento experimental se deu através da inserção de 20 µL da amostra em cada poço pré-selecionado e 100 µL da solução de Folin-Ciocalteu (2:8). Aguardou-se 4 minutos para a mistura reagir, protegida da luz. Seguidamente, adicionou-se 75 µL da solução de carbonato de sódio (100g/L) e manteve-se a microplaca em repouso ao abrigo da luz por 2 horas.

Posteriormente foram realizadas as leituras a 750nm no espectrofotômetro de Elisa (Biotek®), modelo EL800. Para a amostra em branco utilizou-se 20 µL de etanol 100 µL da solução de Folin-Ciocalteu e 75 µL de carbonato de sódio. Utilizou-se Rutina e BHT como controles-positivos, e o procedimento foi realizado de forma análogas ao das amostras, assim como para as soluções do padrão de ácido gálico.

Os resultados foram expressos em forma de mg Equivalente de Ácido Gálico (EAG)/100g, baseada na curva de calibração substituindo-se o eixo “y” da equação da reta pela absorbância obtida para cada amostra. O procedimento experimental foi realizado em triplicata ( $n = 3$ ). A análise do desvio padrão e a estimativa do intervalo de confiança ( $p < 0,05$ ) foram conduzidas utilizando o *software Graphpad Prism™* V.10.1.

#### **4.5.3. Poder Antioxidante por Redutor Férrico (FRAP)**

O método FRAP foi realizado com base no método de Rufino *et al.*, (2006a) e Skroza *et al.*, (2022) com adaptações. Para este procedimento, foi necessário o preparo de um rol de soluções, sendo a primeira de ácido clorídrico (HCl) 40mM, adicionando-se 3,34 mL do reagente para 1 litro de água destilada, sendo armazenado a temperatura ambiente. Posteriormente, preparou-se uma solução de 10mM de 2,4,6-tris(2-piridil)-s-triazina (TPTZ), dissolvendo 0,156g em 250 µL de HCl 40mM e transferidos para um balão de 50 mL completando-se com água destilada até o menisco.

Preparou-se uma solução de cloreto de ferro (III) dissolvendo 5,4g em 1 litro de água destilada visando obter uma concentração aproximada de 20mM. Foi preparado também uma solução tampão acetato 0,3M com pH de 3,6 pesando-se 3,1g de acetato de sódio e dissolvendo em 16 mL de ácido acético glacial para um balão volumétrico de 1 litro.

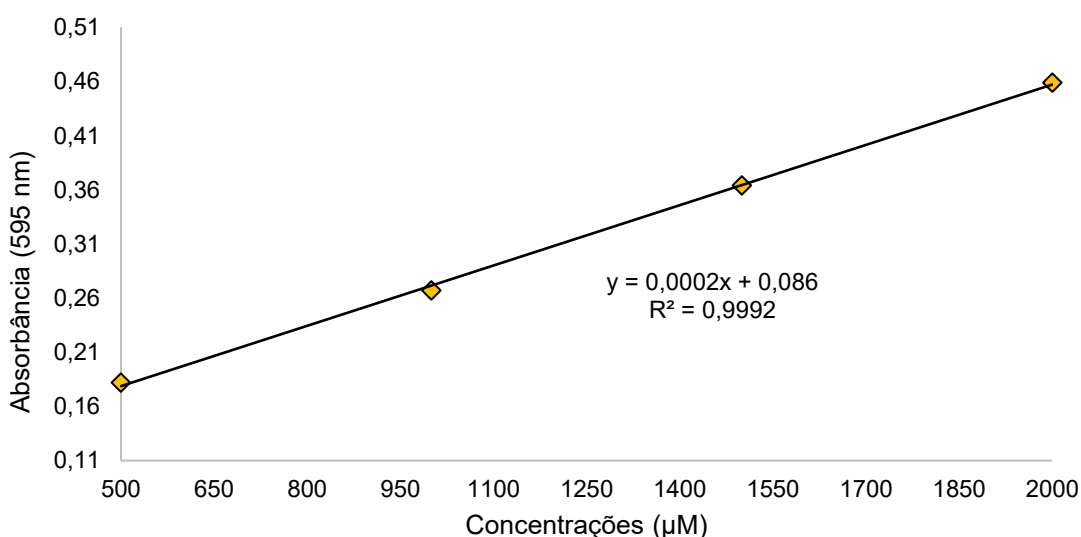


Por sua vez, preparou-se a solução final do reagente FRAP, obtido através da combinação de 25 mL de tampão acetato (0,3 M), 2,5 mL da solução de TPTZ e 2,5 mL da solução aquosa de cloreto de ferro (III). Para cada solução utilizou-se o vórtex para dissolução completa do soluto e agitação do sistema. Todas foram armazenadas em frasco âmbar, e as soluções de TPTZ e do reagente FRAP foram mantidas sob refrigeração a  $8\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

Cada amostra ou padrão, utilizando-se uma microplaca de Elisa, foram colocados em cada poço (sob triplicata) 10  $\mu\text{L}$  do analito, 25  $\mu\text{L}$  de água destilada e 265  $\mu\text{L}$  do reagente FRAP, sendo submetidas a um banho-maria de  $37^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos. As microplacas foram lidas a 595 nm de absorbância no espectrofotômetro Biotek® EL800.

Para fins de validação, preparou-se uma solução padrão de sulfato ferroso heptahidratado  $7\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2mM) dissolvendo-se 27,8mg do reagente em 50 mL de água destilada, sendo homogeneizado, etiquetado e armazenado a temperatura ambiente. Uma curva padrão de sulfato ferroso foi preparada através das concentrações de 500, 1000, 1500 e 2000  $\mu\text{M}$ , obtendo-se uma regressão linear conforme a **figura 12** abaixo.

**Figura 12** - Curva Padrão de Sulfato Ferroso Heptahidratado.



Fonte: Autoria (2025).

No procedimento antioxidante FRAP foram utilizadas concentrações máximas de 1mg/mL de cada amostra para avaliar seu potencial, em virtude da sensibilidade do método. Utilizou-se Rutina e BHT como controles positivos e o Etanol como branco. Os resultados da atividade antioxidante total por este método foram expressos em  $\mu\text{M}$

de  $\text{FeSO}_4/\text{g}$  de amostra seca baseada na equação da reta da curva padrão substituindo-se o “y” pela absorbância da amostra.

#### 4.5.4. Sistema $\beta$ -caroteno/Ácido Linoleico

O espectrofotométrico é baseado em Rufino *et al.*, (2006b), que consiste na oxidação do  $\beta$ -caroteno induzida pelos produtos da degradação oxidativa do ácido linoleico. Desse modo, pesou-se 2mg do  $\beta$ -caroteno e foi solubilizado em 10mL de clorofórmio absoluto em frasco âmbar protegido da luz. Posteriormente, inseriu-se 400  $\mu\text{L}$  de ácido linoleico na solução e 150  $\mu\text{L}$  do polissorbato Tween 80. O sistema foi agitado em vórtex até formar uma emulsão alaranjada. O sistema beta foi preparado após a evaporação completa do clorofórmio no sistema.

Desse modo, em um balão de fundo redondo de 50mL, submeteu-se ao rotaevaporador sob condições físico-químicas de 207mbar/60rpm a pré-solução do sistema  $\beta$ -caroteno. O processo de rotaevaporação foi mantido de 30 a 40 minutos, até alcançar o ponto de aspecto oleoso do sistema, na qual foi armazenado em frasco âmbar novamente. Após este processo, colocou-se 100mL de água destilada até formar um aspecto de emulsão, que será o sistema  $\beta$ -caroteno-ácido linoleico.

Foram utilizadas amostras dos extratos e óleos essenciais de concentrações de 2mg/mL solubilizadas em metanol absoluto. Em uma microplaca de 96 poços, inseriu-se 50  $\mu\text{L}$  de cada amostra (em triplicata) e 250  $\mu\text{L}$  do sistema  $\beta$ -caroteno/ácido linoleico. Fez-se também um controle negativo se utilizando metanol como branco e usando-se rutina e BHT como controles positivos. A leitura foi realizada sob 470 nm do Espectrofotômetro de Elisa Biotek™. A microplaca foi lida a cada 20 minutos por duas horas, sendo que em cada intervalo de tempo era submetida em incubação na estufa de circulação de ar sob 45°C. Os resultados foram expressos em percentagem de inibição da oxidação conforme as equações abaixo.

$\text{Redução da Absorbância (RedAbs)} = \text{Abs}_{\text{inicial}} - \text{Abs}_{\text{final}}$
--

$\% \text{ Oxidação} = ([\text{Redução Abs}_{\text{Amostra}}] \times 100) / (\text{RedAbs})$
--

$\% \text{ Proteção} = 100 - (\% \text{ Oxidação})$
---

#### 4.6. Triagem de Capacidade Antimicrobiana

A determinação da atividade antimicrobiana dos extratos foi realizada segundo o protocolo do CLSI (2006) da concentração inibitória mínima (CIM) com modificações. Em uma placa de microtitulação de 96 poços, de fundo “U”, pipetou-se 100 µL de Caldo Mueller Hinton (CMH) nos poços. Em seguida, adicionou-se 100 µL das amostras testadas e os microorganismos testados. Para o teste foi preparado uma solução de cada microorganismo-teste com solução salina (0,85%), através da diluição da cultura do microorganismo, ajustando-se a concentração ao padrão de 0,5 da escala de McFarland para bactérias, o que corresponde a  $1,5 \times 10^8$  unidades formadoras de colônias (UFC)/mL.

Os microorganismos-teste foram previamente cultivados, segundo suas exigências. Posteriormente, adicionou-se 10 µL de suspensão do microorganismo-teste nos poços a serem testados e a placa foi incubada a temperatura adequada de crescimento à 37°C por 24 horas. Visando-se uma triagem antimicrobiana, a bactéria utilizada foi a *Bacillus cereus* (ATCC1178®). O mesmo procedimento foi realizado para o fungo *Candida auris* (ATCCMYA-5001®), no entanto, sua incubação para o crescimento ocorreu com 48 horas sob 28°C. Ao total foram utilizadas três placas de 96 poços. Foram testados os extratos etanólicos do caule e folha de mangaba (EETC e EETF, respectivamente) sob a concentração estoque de  $200 \mu\text{g mL}^{-1}$  em DMSO a 20% v/v na qual foi-se diluindo seriadamente nos Micropoços. Utilizou-se como controles positivos para a bactéria e o fungo as soluções estoques ( $200 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) de clorfenicol™ e itraconazol™, respectivamente. Micropoços com o meio de cultura e DMSO foram utilizados como controle negativo.

Após 24h a microplaca com a bactéria foi avaliada para revelação, avaliando-se parâmetros de turbidez, ou seja, quanto mais turvo significa maior crescimento de microorganismo, e de forma análoga foi realizada para a microplaca com o fungo. Nesta perspectiva, baseado nos métodos adaptados de Jesus e Dedeles (2020) assim como Niu e Gilbert (2004), as microplacas foram submetidas ao espectrofotômetro UV-VIS Biotek ELX800 para leituras sob 630 nm, visando-se estimar estatisticamente o percentual antibacteriano e/ou antifúngico da concentração máxima sob a fórmula:

$$\% \text{Inibição} = [( \text{Meio}_{(\text{Absorbância})} - \text{Amostra}_{(\text{Absorbância})} ) / \text{Meio}_{(\text{Absorbância})}] \times 100.$$

#### 4.7. Determinação do Fator de Proteção Solar (FPS) *in vitro*.

A atividade fotoprotetora das amostras foi avaliada com base nos métodos descritos por Sayre *et al.*, (2003), Lohani; Mishra; Verma, (2019) e Mansur *et al.*, (1986), utilizando o procedimento espectrofotométrico *in vitro*. Os extratos do caule e das folhas de mangaba foram diluídos em etanol absoluto na concentração de 250 µg/mL, adequada para detectar compostos ativos em matrizes complexas. O etanol absoluto foi utilizado como solvente por sua eficiência em solubilizar compostos de diferentes polaridades e por sua compatibilidade com análises espectrofotométricas.

As absorbâncias foram determinadas em 290 nm a 320 nm com intervalo de 5 nm, sendo utilizado o mesmo solvente como branco utilizando-se o espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu® (Modelo ELX1800 Manual) através de cubetas de quartzo (1cmx1cm). Desse modo, o FPS foi determinado seguindo-se a equação de Mansur de acordo com os padrões da *European Cosmetics Trade Association* (COLIPA) de maneira padronizada e reproduzível, de acordo com os padrões COLIPA, que incluem a medição da porcentagem de transmitância de um produto de proteção solar em todo o espectro UV, ponderada pelos fatores de ponderação eritematosa em diferentes comprimentos de onda (MATTS *et al.*, 2010).

##### Equação de Mansur

$$\text{FPS}_{\text{Espectrofotométrico}} = \text{FC} \times \sum_{290}^{320} \text{EE}(\lambda) \times i(\lambda) \times \text{Abs}(\lambda)$$

Onde: FC = fator de correção (igual a 10); O FC é uma constante calculada de acordo com dois filtros solares de FPS conhecidos e testados em seres humanos de tal forma que um creme contendo 8% (p/v) de homossalato resultasse no FPS 4. EE (λ) = efeito eritematogênico da radiação de comprimento de onda λ, definido pela Tabela 1; i(λ) = intensidade da luz solar no comprimento de onda λ, definido pela **Tabela 1**; Abs (λ) = leitura espectrofotométrica da absorbância da amostra no comprimento de onda (λ).

**Tabela 1** - Valores de  $EE(\lambda) \times I(\lambda)$  utilizados para o cálculo do fator de proteção solar.

Exp.	$\lambda$ (nm)	EE ( $\lambda$ ) x i ( $\lambda$ )
1	290	0,0150
2	295	0,0817
3	300	0,2874
4	305	0,3278
5	310	0,1864
6	315	0,837
7	320	0,0180
		<b><math>\Sigma = 1,000</math></b>

**Leg.:** EE ( $\lambda$ ) é o espectro de ação eritematosa e I ( $\lambda$ ) é o espectro de intensidade solar. O EE ( $\lambda$ ) e I ( $\lambda$ ) são dados como constantes. Fonte: Adaptado de Sayre *et al.*, (1979) e Lohani; Mishra; Verma, (2019).

A análise foi realizada em triplicata para cada experimento e o tratamento estatístico realizado pelo software *Statistica*® versão 12.

#### 4.8. Perfil Toxicológico frente *Artemia salina*

A triagem toxicológica é baseada nos princípios do método de Meyer *et al.*, (1982) e outras descrições como de Braguini; Alves; Pires (2019). O experimento foi conduzido no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Para o ensaio, cistos de *Artemia salina* foram cultivados em um aquário contendo solução salina (NaCl, MgCl, NaSO<sub>2</sub>, CaCl, KCl) com concentração de 3,5 g.L<sup>-1</sup>, sendo mantidos em condições controladas durante 24 horas para ativação. O pH da solução foi ajustado entre 7,5 e 8,5 utilizando uma solução de NaOH 0,001 mol/L. Cerca de 200 mg de cistos foram adicionados ao aquário, aguardando-se a eclosão das larvas no período de 24 a 48 horas.

As amostras a serem testadas foram previamente preparadas em diferentes concentrações, diluídas em miligrama por mililitro, nas proporções de 1 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,5 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,25 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,125 mg.mL<sup>-1</sup> e 0,0625 mg.mL<sup>-1</sup>, sendo utilizada a solução salina como solvente nas diluições. Utilizou-se uma solução de 1mg.mL<sup>-1</sup> de Dicromato de Potássio (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) como controle positivo de toxicidade, e a solução salina como controle negativo. Após a eclosão dos náuplios, microplacas de Elisa de

96 poços foram utilizadas para a avaliação da toxicidade das amostras. Em cada poço, foram adicionados 60 µL das amostras e 240 µL de solução salina. Em seguida, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, foram cuidadosamente inseridos 10 náuplios em cada poço (apêndice 8 e 9).

A contagem dos náuplios sobreviventes foi realizada utilizando um estereoscópio (Option Binocular TM-2B®) do laboratório de farmacognosia II (Faculdade de Farmácia – UFBA). É possível visualizar o processo pelas figuras no apêndice deste trabalho. O experimento foi conduzido em triplicata para assegurar a precisão dos resultados e possibilitar a determinação da dose letal para 50% da população (DL50), conforme os parâmetros estabelecidos na equação a seguir.

$$\% \text{ Mortos} = \frac{(\text{Branco-Amostra})}{\text{Branco}} \times 100$$

A análise foi realizada em triplicata para cada experimento e o tratamento estatístico realizado pelo *software Graphpad Prism V.10.1*.

#### 4.9. Planejamento Experimental e Preparo de Formulações Bases

Com o objetivo de desenvolver formulações cosmecêuticas de creme-base enriquecidas com os ativos extraídos de *Hancornia speciosa* Gomes, visando-se avaliar de cada um o seu combate ao estresse oxidativo e fotoprotetor em sistemas micelares, foi adotado um delineamento fatorial fracionado  $3^{(3-1)}$  e um ponto central. Para a mangaba, optou-se em realizar o desenho experimental com o extrato etanólico que obteve resultados significativos nos testes biológicos. Mediante o planejamento experimental avaliar três níveis para cada variáveis (percentuais de ativo, concentração de Polawax e concentração de lauril sulfato de sódio) o desenho foi ajustado para esta quantidade de fatores e tendo-se como variáveis dependentes o fator de proteção solar (FPS) e as atividades antioxidantes de cada formulação (DPPH e FRAP). A tabela 2 expressa os níveis reais e codificados da matriz do planejamento fatorial. O tratamento estatístico do planejamento fatorial procedeu-se pelo *software Graphpad Prism V.10.1*. Para a análise dos efeitos fez-se uso do modelo linear apresentado a seguir.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \beta_{23} X_2 X_3 + \epsilon$$

Onde Y é a variável dependente (resposta),  $\beta$  é o coeficiente do modelo de regressão de cada termo;  $X_1, X_2, X_3$ : Fatores 1, 2 e 3;  $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ : Efeitos principais dos fatores;  $\beta_{12}, \beta_{13}, \beta_{23}$ : Interações entre os fatores.

**Tabela 2** - Variáveis independentes do planejamento fatorial  $3^{(3-1)}$ .

Corrida	Níveis codificados			Níveis decodificados		
	Polawax (%)	Ativo (%)	Lauril (%)	Polawax (%)	Ativo (%)	Lauril (%)
1	-1,00000	-1,00000	-1,00000	5,0	0,5	0,5
2	1,00000	1,00000	1,00000	15,0	3,0	1,5
3	-1,00000	1,00000	0,00000	5,0	3,0	1,0
4	-1,00000	0,00000	1,00000	5,0	1,5	1,5
5	0,00000	1,00000	-1,00000	10,0	3,0	0,5
6	1,00000	0,00000	-1,00000	15,0	1,5	0,5
7	1,00000	-1,00000	0,00000	15,0	0,5	1,0
8	0,00000	-1,00000	1,00000	10,0	0,5	1,5
9	0,00000	0,00000	0,00000	10,0	1,5	1,0

Fonte: Aatoria (2025).

Foram realizados nove experimentos contendo-se 20g de cada creme para serem submetidos aos ensaios propostos. Após o preparo de cada formulação, as amostras foram armazenadas sob refrigeração (10°C) até o momento da realização dos testes *in vitro*. Para o FPS, preparou-se uma solução de 10 mg.mL<sup>-1</sup> das formulações utilizando-se etanol como solvente para diluição, e as mesmas amostras foram utilizadas para determinação da capacidade antioxidante pelos métodos FRAP e DPPH. Após o estudo do desenho experimental, preparou-se diferentes concentrações de creme-base enriquecidas com os ativos vegetais variando-se de 1,25% a 5%, na qual foram submetidas aos testes de estabilidade físico-química das formulações.

#### **4.10. Preparo da Emulsão e Testes de Estabilidade**

Através do Procedimento Operacional Padrão de Creme-base aniônica pré-estabelecido no Laboratório de Produtos Naturais da Faculdade de Farmácia (UFBA), fez-se o desenvolvimento de uma emulsão cremosa em três fases com adaptações. Visando-se preparar amostras de 60g de creme, utilizou-se como reagente da fase oleosa Polawax (Sigma ®) sem BHT. Na segunda (fase aquosa) utilizou-se Lauril sulfato de sódio (Êxodo Científica®) e água destilada como veículo (qsp 100%) e na terceira fase a incorporação do extrato. Para fins de avaliação do potencial biológico dos extratos na formulação, não se utilizou agentes conservantes e quelante como propilenoglicol, EDTA e metilparabeno, assim como o BHT que é um elevado antioxidante sintético. A obtenção do creme se deu através do aquecimento em placa aquecedora a 40°C e posteriormente a agitação e mistura da fase aquosa sob a fase oleosa quando a segunda foi aquecida a 70°C. Para os extratos de mangaba, preparou-se as formulações sob concentrações que variaram de 1,25 a 3%. Uma amostra controle (branco) foi preparada para direcionar as análises físico-químicas do creme.

##### **4.10.1. Testes Preliminares**

Submeteu-se as formulações aos testes clássicos de estabilidade, 24 horas após o preparo. Cada formulação foi condicionada aos testes de estabilidade rigorosamente realizados nas mesmas condições, sendo os testes preliminares: aspecto macroscópico, teste de centrifugação e determinação de pH (ANVISA, 2007).

##### **4.10.2. Análise Macroscópica das Formulações: Emulsões**

Os aspectos macroscópicos das formulações foram avaliados para a observação de possíveis alterações na aparência geral, incluindo a cor, consistência, presença ou ausência de visíveis indicadores de instabilidade, tais como separação de fases, sedimentação e a formação de grumos (ANVISA, 2004).

##### **4.10.3. Avaliação do pH**



O valor de pH das formulações foi medido à temperatura ambiente  $25 \pm 2$  °C utilizando-se um pHmetro Micronal (Mod. B-474) previamente calibrado com soluções de pH 4,0 e 10. As leituras foram realizadas em replicata. O pH ideal para formulações cosméticas de creme emulsão deve-se estar em torno de 4,0 a 6,0 (BRASIL, 2019). As análises se procederam ao longo de cinco semanas consecutivas.

#### **4.10.4. Teste de Centrifugação**

O teste de centrifugação foi realizado utilizando tubos Falcon cônico graduado na centrífuga (modelo que estiver no laboratório) adicionando-se aproximadamente cerca de 4 mL de cada formulação e submeteu-se ao ciclo de 3000 rpm durante 15 minutos à temperatura ambiente, para a visualização de uma possível separação de fase (ANVISA, 2007; ROSÁRIO et al., 2021).

#### **4.10.5. Ensaios de Escoamento**

A avaliação da viscosidade das emulsões e seu comportamento reológico foi conduzida por meio de análises realizadas no Reômetro Rheotest 2.1 da VEB MLW. Inicialmente, a viscosidade foi examinada à temperatura ambiente com uma rotação constante de 1 rpm, aguardando-se um período de 10 minutos para atingir o equilíbrio térmico. Foram efetuadas 10 medições, com intervalos de 30 segundos entre cada uma delas. Posteriormente, o ensaio de escoamento foi executado, variando a velocidade de rotação no intervalo de 1 a 10 rpm, utilizando o mesmo equipamento e mantendo a temperatura constante a  $25 \pm 2$  °C.

#### **4.10.6. Avaliação da Homogeneidade de Glóbulos por Microscopia Óptica**

A microscopia das emulsões foi avaliada após 24h após de preparo das formulações em Microscópio ótico Olympus BX-43. A emulsão foi colocada em lâmina coberta com lamínula e visualizada na lente objetiva com 10 e 40x de aumento. As imagens foram obtidas através de uma câmera de aparelho *Smartphone* modelo Moto E6 plus 13 megapixels embutida no microscópio, com finalidade de auxiliar na caracterização das emulsões.

#### 4.10.7. Avaliação Sensorial *in vitro* da Formulação

A determinação da espalhabilidade *in vitro* das amostras, conforme abordado por Ramos et al., (2020), foi realizada mediante a sobreposição de sete placas de vidro com dimensões de 10 x 18 cm e espessura de 0,5 cm. A placa base foi revestida com papel milimetrado, no qual uma quantidade conhecida de massa da amostra foi aplicada, permitindo o cálculo do alcance da espalhabilidade nos eixos horizontal e vertical em milímetros. Para esse propósito, utilizou-se uma massa de 0,5 g das amostras, contemplando as formulações de 1,25%, 3%, e piloto (branco). A cada 1 minuto, pesos vítreos padronizados de 291,58g, 387,35g, 440,94g, 581,2g, 786,04g, 993,01g e 1231g foram colocados na placa superior e o diâmetro foi lido. O cálculo da espalhabilidade da formulação ( $E_i$ ) ocorreu à temperatura ambiente, empregando a equação 5 proposta por Knorst (1991).

$$E_i = d^2 \times \pi/4$$

Onde:

$E_i$  = espalhabilidade da amostra para o peso  $i$  ( $\text{mm}^2$ );

$d^2$  = diâmetro médio (mm);

$\pi = 3,14$ .

#### 4.10.8. Avaliação do Combate ao Estresse Oxidativo das Formulações

Após o preparo das formulações pós-estudo do desenho experimental, realizou-se uma solução de 10mg/mL das formulações de cada amostra submetida aos testes de estabilidade micelar para se avaliar o perfil de combate ao estresse oxidativo de acordo com o método de DPPH e FRAP. O procedimento experimental se procedeu de forma análoga aos da sessão de métodos antioxidantes *in vitro* por espectrofotometria.

#### 4.10.9. Análises estatísticas

Em todas as análises realizadas nesse estudo, foram correspondidas às médias de três repetições ( $n=3$ )  $\pm$  desvio padrão. Sendo assim, foram considerados

estatisticamente diferentes os resultados de atividades antioxidantes e parâmetros físico-químicos que apresentaram probabilidade de ocorrência da hipótese de nulidade menor que 5% ( $P < 0,05$ ) aplicando-se análise de variância (ANOVA) unidirecional, seguida pelo teste de Tukey com nível de confiança de 95%. Os valores de significância foram categorizados como  $p < 0,0001$  (\*\*\*\* = extremamente significativo), 0,0001 a 0,001 (\*\*\*) = extremamente significativo), 0,001 a 0,01 (\*\*) = muito significativo), 0,01 a 0,05 (\*) = significativo) e  $p > 0,05$  (ns = não significativo). A análise estatística foi realizada utilizando o *software GraphPad Prism™ V.10.1* (GraphPad Software, San Diego, CA, Estados Unidos) seguido de comparações múltiplas pelo teste de Tukey.

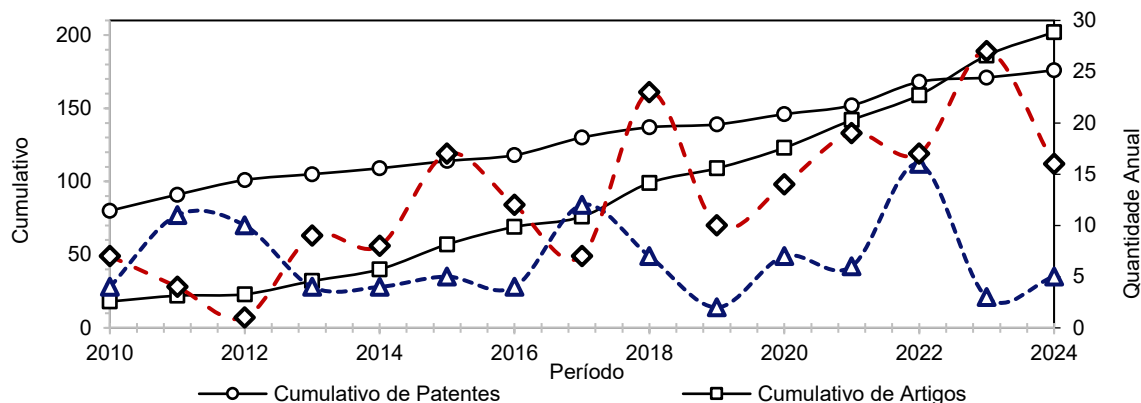
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. Prospecção Científico-Tecnológica

Ao longo dos anos, o interesse em depósitos patentários tem se acentuado nas sociedades mundiais em função do processo de globalização. Assim como a demanda pela pesquisa científica na identificação de novos métodos biotecnológicos no ramo comercial tem contribuído no desafio de sanar possíveis lacunas no mercado, promovendo mudanças significativas em escalas de produção.

Através dessa perspectiva, a **figura 13** destaca as principais tendências de progressão de artigos e patentes desde o ano de 2010, vislumbrando o crescente interesse em desenvolvimento de produtos biotecnológicos antioxidantes e fotoprotetores, com informações de dados oriundos do *Scopus* e *Espacenet*, respectivamente.

**Figura 13** - Análise da Evolução Tecnológica em Patentes e Artigos sobre produtos biotecnológicos fotoprotetores e antioxidantes oriundos de drogas vegetais (2010-2024).



Fonte: Autoria (2025).

Os dados revelam avanços expressivos nas tecnologias voltadas para composições cosmecêuticas e no desenvolvimento de insumos farmacêuticos, impulsionados pela integração entre farmacognosia e biotecnologia. Em 2018, houve um pico nos depósitos patentários relacionados, sinalizando o fortalecimento do interesse industrial em tecnologias baseadas em compostos naturais. Já em 2022, destaca-se um crescimento marcante na produção acadêmica, com um aumento significativo de artigos científicos que investigam o uso de extratos vegetais em formulações químicas.

Esse aumento reflete uma busca constante por alternativas mais seguras e sustentáveis, principalmente em relação ao potencial biológico e à eficácia fotoprotetora dos compostos, frequentemente associados a classes químicas como flavonoides, carotenoides e alcaloides (ANBUALAKAN et al., 2022). Autores como Krutmann *et al.*, (2020) e Lim, Arellano-Mendoza e Stengel (2017) enfatizam a crescente necessidade de desenvolver métodos de avaliação de eficácia para protetores solares que não somente sejam seguros, porém, inovadores, com abordagens que incluem protetores fotoprotetores orais e tópicos. Essa tendência revela uma interseção importante entre inovação tecnológica e as demandas do mercado por produtos eficazes e ambientalmente sustentáveis, abrindo espaço para o desenvolvimento de tecnologias que integrem os avanços científicos ao setor cosmecêutico.

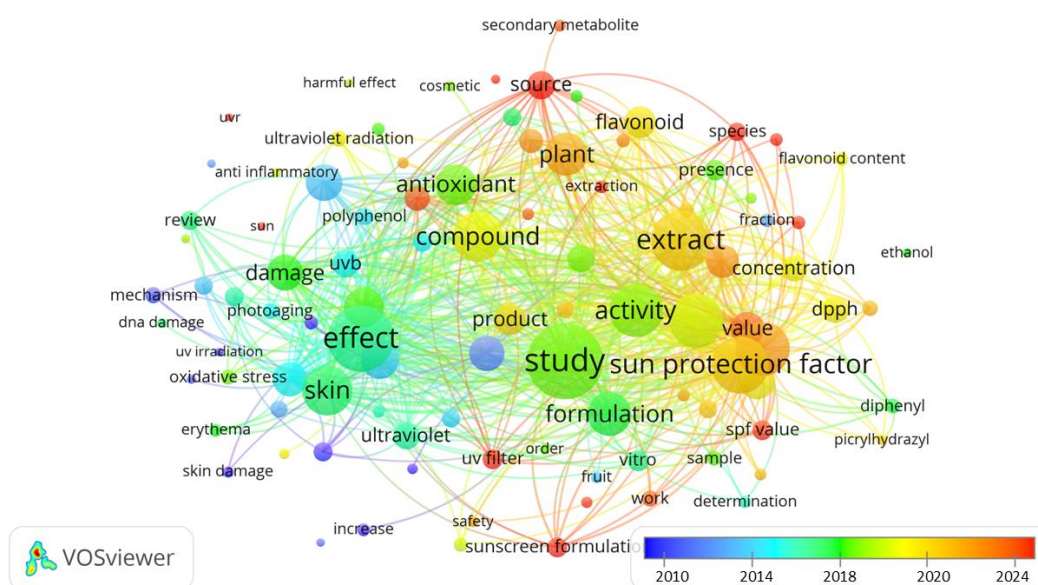
Ademais, os dados de patentes, incluindo métricas como poder de patente, potencial de expansão e citações recebidas, se mostram fundamentais para prever o

sucesso dessas tecnologias e identificar tendências emergentes (ALTUNTAS; DERELI; KUSIAK, 2015; KYEBAMBE *et al.*, 2017). O uso de redes de citação de patentes e técnicas avançadas de análise de citações permite antever com precisão tecnologias emergentes e seu potencial impacto no setor (YOU *et al.*, 2017). Essa análise é importante para entender não apenas as inovações individuais, entretanto, também como elas se integram a um ecossistema mais amplo de desenvolvimento tecnológico sustentável, contribuindo para a identificação de oportunidades estratégicas de mercado e para o fortalecimento da sinergia entre pesquisa acadêmica e aplicações industriais na biotecnologia cosmeceutica.

Com o avanço dessas tecnologias, observa-se ainda uma necessidade de regulamentação específica que permita tanto a proteção das inovações quanto a padronização de testes de segurança e eficácia. Esse aspecto regulatório é indispensável para garantir que as inovações cheguem ao mercado de forma segura e alinhada com as expectativas dos consumidores em relação à sustentabilidade e eficácia dos produtos cosmeceuticos.

Para identificar as principais correlações nas informações cienciométricas deste estudo, a **figura 14** ilustra as coocorrências de palavras-chave em estudos publicados no *Scopus* ao longo dos anos desde 2010.

**Figura 14** - Coocorrências de Citações e Palavras-Chave em Estudos Bibliométricos sobre Biotecnologias de Composições Químicas Fotoprotetoras e Antioxidantes (2010-2024).



Fonte: Autoria (2025).

A análise de coocorrência de palavras-chave, conforme ilustrada no mapa de rede gerado pelo VOSViewer, enfatiza um campo abrangente sobre os principais temas e inter-relações na pesquisa científica relacionada a compostos antioxidantes e fotoprotetores derivados de plantas e suas possíveis aplicações biotecnológicas. Nessa visualização, círculos maiores indicam termos mais frequentemente citados, enquanto os menores, apesar de aparecerem com menos frequência, estabelecem conexões importantes com outras palavras-chave, sinalizadas pelas linhas de interligação.

O termo "*study*" (estudo) aparece como um dos nós centrais e maiores, refletindo a ampla base de investigações realizadas nessa área, abrangendo diversas abordagens sobre o potencial de extratos vegetais e compostos bioativos (KUMAR; JOSE, 2020). Ele conecta-se diretamente a palavras-chave como "*sun protection factor*" (fator de proteção solar), "*activity*" (atividade), "*extract*" (extrato), "*formulation*" (formulação) e "*sunscreen formulation*" evidenciando que as pesquisas estão focadas principalmente em estudar a atividade fotoprotetora e antioxidante de diferentes formulações cosmecêuticas (DUQUE; BRAVO; OSÓRIO, 2017; YAKOUBI *et al.*, 2021; GÓMEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2021).

"*Sun protection factor*" também ocupa uma posição de destaque, sinalizando a relevância dos estudos sobre a eficácia dos produtos quanto à proteção contra os efeitos nocivos dos raios UV (PRÁ *et al.*, 2017). Esse termo está diretamente associado a palavras como "*skin*" (pele), "*damage*" (dano), e "*ultraviolet*" (ultravioleta), sugerindo que a pesquisa está preocupada com a mitigação de danos na pele provocados pela exposição ao sol, especialmente com o uso de produtos que ofereçam uma proteção ampla e segura (JESUS; SILVA; COSTA, 2022).

Outro termo de relevância é "*antioxidant*" (antioxidante), frequentemente associado a "*compound*" (composto), "*flavonoid*" (flavonoide), "*plant*" (planta), "*oxidative stress*" (estresse oxidativo). Isso sugere um foco significativo na avaliação das propriedades antioxidantes de compostos bioativos, como os flavonoides, que são amplamente reconhecidos por suas atividades antioxidantes e pela capacidade de combater o estresse oxidativo provocado por radiação UV (AQUINO *et al.*, 2002; NOBILE *et al.*, 2022). A presença de "*flavonoid*" e "*carotenoid*" (carotenoide) indica que compostos específicos de plantas, conhecidos por suas propriedades

antioxidantes e fotoprotetoras, têm sido intensamente estudados (FILIPE *et al.*, 2005; BALIĆ; MOKOS, 2019).

Os termos "*damage*" e "*skin*" estão intimamente interconectados, mostrando uma preocupação central com os efeitos adversos da radiação UV sobre a pele, incluindo o "*photoaging*" (fotoenvelhecimento), um efeito visível do estresse oxidativo e dos danos celulares (YUE *et al.*, 2023). Essa correlação reforça a importância de desenvolver produtos que não só protejam a pele da radiação UV, mas que também ajudem a prevenir o envelhecimento precoce e outros tipos de lesões cutâneas (DARÉ *et al.*, 2020; TSAY *et al.*, 2021).

Adicionalmente, "*formulation*" aparece conectado a termos como "*activity*" e "*sun protection factor*", apontando o interesse da pesquisa em desenvolver formulações cosméticas que ofereçam benefícios de proteção solar e que também contenham compostos bioativos com potencial antioxidante (DJALIL *et al.*, 2019; SUHERY *et al.*, 2023). As conexões entre "*formulation*" e "*safety*" (segurança) sugerem que o desenvolvimento desses produtos também se preocupa com a segurança do usuário, demonstrando uma atenção para regulamentações e eficácia dos produtos (LIONETTI; RIGANO, 2018).

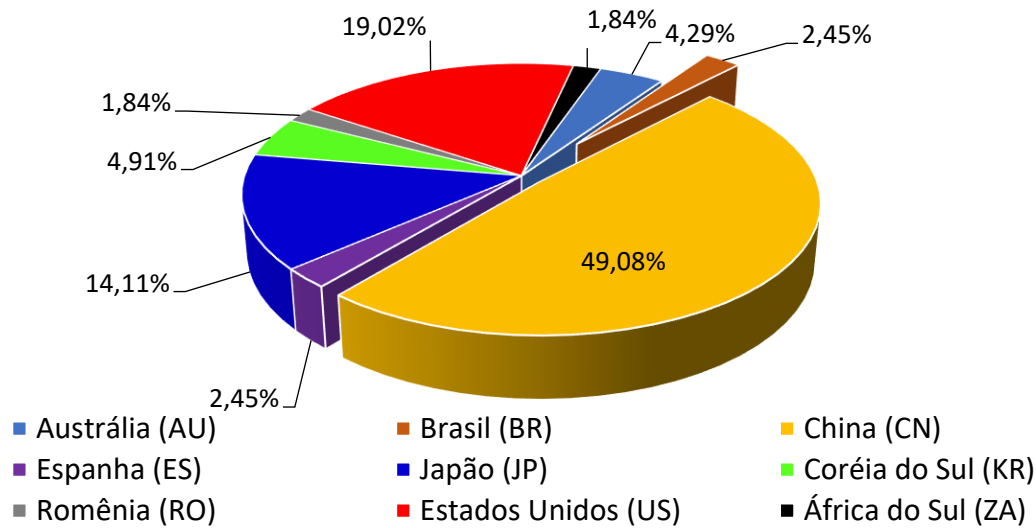
Logo, a rede de coocorrência evidencia a relação entre "*extract*" e "*value*", indicando o valor atribuído aos extratos vegetais na composição de produtos biotecnológicos (FIERASCU *et al.*, 2020). Termos como "*source*" (fonte) e "*plant*" enfatizam o interesse na biodiversidade como fonte de compostos de interesse para a indústria cosmecêutica, sugerindo uma exploração das espécies vegetais como recursos sustentáveis e inovadores na criação de produtos (KHOJASTEH *et al.*, 2019).

Ademais, o mapa de coocorrências aponta que as pesquisas atuais sobre produtos antioxidantes e fotoprotetores derivados de plantas concentram-se em três aspectos principais: a eficácia de proteção contra radiação UV, a capacidade antioxidante para prevenir o envelhecimento da pele, e a segurança e inovação nas formulações. A inter-relação entre esses termos destaca a sinergia entre ciência e tecnologia na criação de produtos eficazes e sustentáveis, promovendo uma abordagem de mercado que valoriza tanto a saúde do consumidor quanto a sustentabilidade ambiental (SOUSA *et al.*, 2023).

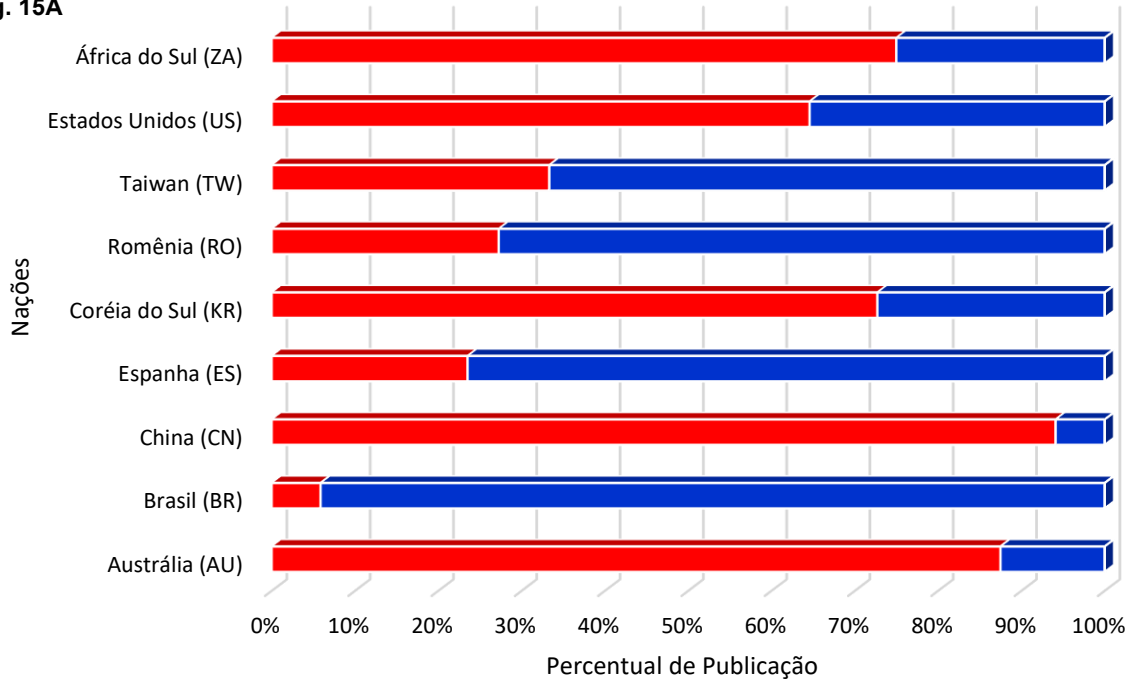
Nessa perspectiva, a análise dos dados dos principais países responsáveis por depósitos de patentes em um trabalho de prospecção tecnológica focado em produtos

biotecnológicos com ação fotoprotetora e antioxidante, utilizando extratos vegetais, desempenha um papel crucial para orientar estratégias e aumentar a eficácia prática desses esforços inovadores, conforme ilustrado na **figura 15**.

**Figura 15** - Principais países depositantes de patentes e artigos biotecnológicos relacionados aos produtos naturais com fotoproteção e antioxidação desde 2010.



**Fig. 15A**



**Fig. 15B**

■ Patentes ■ Artigos

**Fig. 15A:** Percentual patentário global de principais nações depositantes via Espacenet. **Fig. 15B:** Percentual patentário em relação ao percentual de artigos por principais países de publicação (Espacenet e Scopus, respectivamente). Fonte: Autoria (2025).



A análise do perfil global revela que a China domina o cenário de depósitos de patentes em biotecnologias relacionadas a produtos fotoprotetores e antioxidantes, com quase metade (49,08%) das contribuições patentárias nessa área, com base na **figura 15A**. Esse protagonismo reflete a intensa política de incentivo à inovação e à biotecnologia implementada no país, que reconhece o valor econômico e estratégico do desenvolvimento de tecnologias cosmecêuticas e farmacêuticas para atender à crescente demanda do mercado interno e global. A posição destacada da China é impulsionada pela forte integração entre o setor acadêmico e as indústrias de biotecnologia, com um foco expressivo na proteção e na eficácia dos bioativos de origem vegetal, o que demonstra uma abordagem sólida e bem financiada em pesquisa e desenvolvimento.

Seguindo a China, os Estados Unidos (19,02%) e o Japão (14,11%) também ocupam posições significativas no cenário de patentes desde 2010. Ambos os países têm investido em tecnologias relacionadas à proteção e estabilização de compostos bioativos em formulações cosméticas e farmacêuticas, impulsionados por mercados consumidores exigentes que buscam produtos com eficácia comprovada e sustentados por regulamentações rigorosas.

Nos Estados Unidos, a inovação em biotecnologia é fortemente incentivada pelo setor privado, e o país possui um ambiente favorável para a proteção de propriedade intelectual, o que fortalece o investimento em novas tecnologias. No Japão, o foco em pesquisas avançadas, aliado a uma tradição em fitocosméticos e produtos de cuidado com a pele, reforça o interesse em desenvolver tecnologias fotoprotetoras com base em extratos vegetais, que são populares no mercado asiático.

A **figura 15B** destaca os Estados Unidos, China, Coreia do Sul, Austrália e África do Sul, são nações que desenvolveram mais patentes do que artigos relacionados aos produtos biotecnológicos fotoprotetores e antioxidantes oriundo de frações vegetais desde 2010. Ao contrário do Taiwan, Romênia, Espanha e Brasil que tem desdobrado mais estudos e publicações de artigos relacionados desde a última década do que depósitos patentários. Países emergentes e em desenvolvimento ainda buscam equilibrar a produção científica com o fortalecimento de suas capacidades de inovação (NOVILLO-VILLEGAS, Sylvia *et al.*, 2022).

Por outro lado, o Brasil, apesar de possuir uma vasta biodiversidade e condições climáticas tropicais ideais para o estudo de plantas com potencial

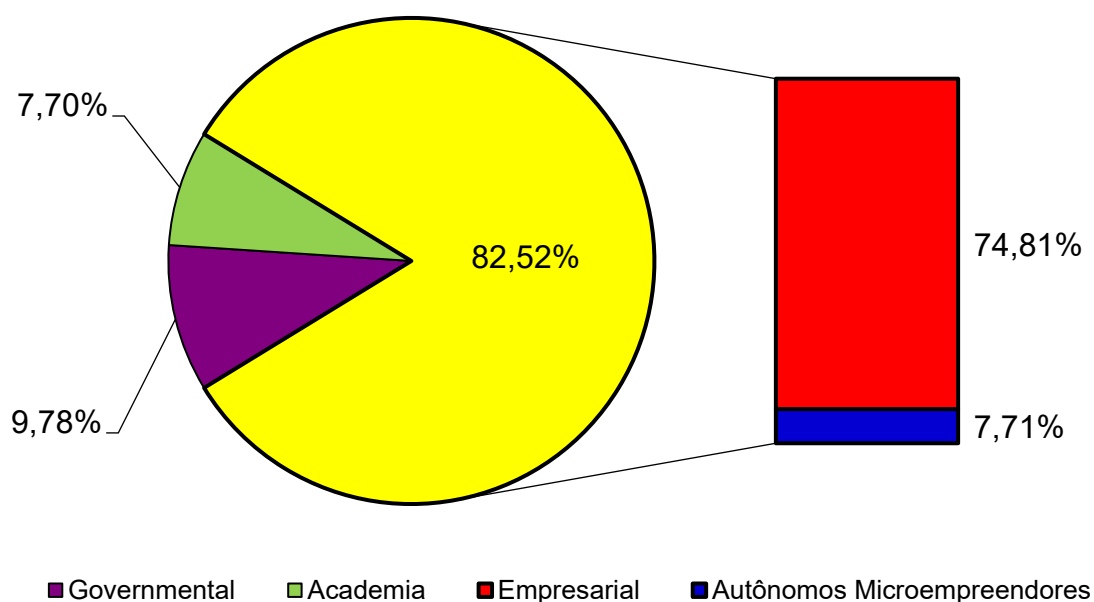
fotoprotetor e antioxidante, apresenta uma participação modesta no cenário global, com apenas 2,45% das contribuições patentárias (MELO; SANTOS; COELHO-FERREIRA, 2021). No entanto, tem sido o país que mais possui publicações de artigos voltados a fotoprotetores e bioprodutos de origem vegetal. Pesquisadores tem abordado que a baixa participação do Brasil nos pedidos de patentes deve-se, principalmente, à baixa proporção de pesquisadores nas empresas e ao longo tempo necessário para a concessão de uma patente (GOMES *et al.*, 2016).

Esse baixo índice de registros reflete uma lacuna no aproveitamento do potencial científico e tecnológico do país, particularmente no desenvolvimento e na comercialização de produtos biotecnológicos de origem vegetal (YAO *et al.*, 2015). Embora o Brasil disponha de um setor privado que tem registrado algumas patentes, faltam políticas públicas consistentes e investimentos significativos que estimulem a pesquisa e a inovação no setor de biotecnologia cosmética e farmacêutica, especialmente na exploração da biodiversidade nacional (HAAPANEN; LENIHAN; MARIANI, 2014; COSTA; CUSTÓDIO; REIS, 2023).

A comparação entre os países reflete que o Brasil poderia se beneficiar de políticas de incentivo que facilitem parcerias entre o setor acadêmico e a indústria, além de fortalecer a proteção da propriedade intelectual (SILVA; VASCONCELLOS, 2018; CASTRO; PINTO; CARDSO, 2022). Com um ambiente mais favorável à inovação e regulamentações que protejam os investimentos em pesquisa, o Brasil tem potencial para aumentar sua participação no mercado global de biotecnologias fotoprotetoras, aproveitando sua biodiversidade única para o desenvolvimento de produtos de alto valor agregado (VALLI; RUSSO; BOLZANI, 2018). Ações como essas não só promoveriam o crescimento econômico, como também posicionariam o país como um importante locomotor na biotecnologia sustentável e no uso consciente de recursos naturais.

Nesse contexto, a **figura 16** apresenta dados relacionados aos principais setores envolvidos em processos biotecnológicos com foco em propriedades fotoprotetoras e antioxidantes, fornecendo informações relevantes para a compreensão das tendências e direcionamentos dessa área. Esses dados elucidam aspectos estratégicos importantes, auxiliando na identificação de setores prioritários e nas oportunidades de inovação e desenvolvimento de novos produtos.

**Figura 16** - Principais setores de aplicação de patentes biotecnológicas de fotoprotetores antioxidantes oriundos de extratos de plantas.



Fonte: Autoria (2025).

Os resultados evidenciam a predominância do setor empresarial e de microempreendedores autônomos, que juntos representam 82,52% dos depósitos. Esse número aponta o papel central das empresas na inovação e desenvolvimento de tecnologias aplicadas à biotecnologia e cosmética, com o setor empresarial sendo responsável por 74,81% dos depósitos. A elevada participação das empresas é coerente com o cenário de mercado, onde a competitividade e a necessidade de inovação contínua impulsionam investimentos em pesquisa e desenvolvimento para garantir produtos com apelo comercial e eficácia comprovada (SILVA; SILVA-MANN; SANTOS, 2019; ERVITS, 2020).

Os microempreendedores autônomos contribuem com 7,72% dos depósitos, um percentual considerável que destaca o envolvimento de pequenos negócios e profissionais independentes na inovação tecnológica (BURHAN; SINGH; JAIN, 2017). Esse dado sugere uma tendência de democratização do desenvolvimento de produtos biotecnológicos e cosméticos, permitindo que empreendedores menores também explorem nichos de mercado e tragam soluções personalizadas ou alternativas mais naturais e sustentáveis (PAUL; METHA; MUDALIAR, 2021).

O setor governamental, com 9,78% dos depósitos, tem uma participação relevante, embora menor comparada ao setor privado. Esse percentual demonstra o papel do governo no apoio à inovação, muitas vezes com o objetivo de atender a demandas de interesse público, como saúde e sustentabilidade. No entanto, a participação limitada destaca que ainda há espaço para o governo ampliar os investimentos em áreas estratégicas, especialmente em tecnologias voltadas para saúde pública e preservação ambiental.

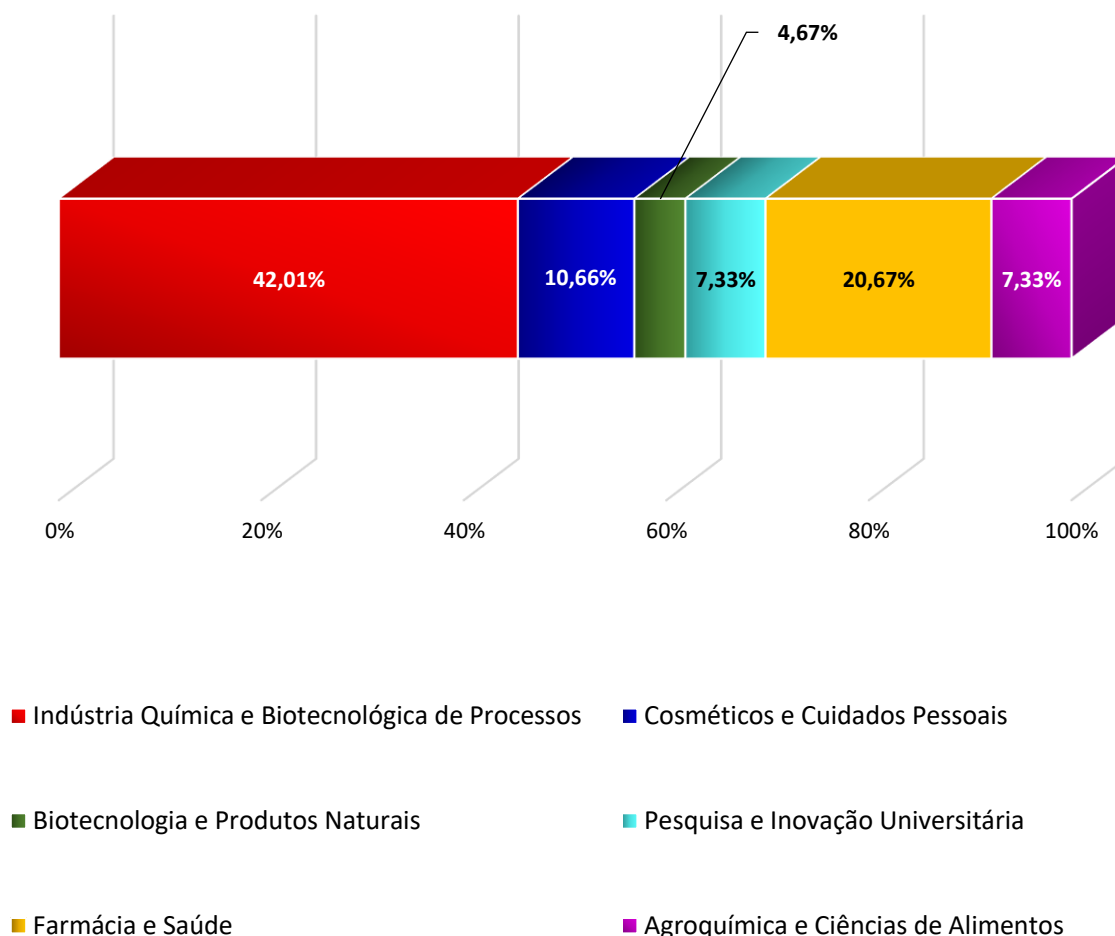
Já o setor acadêmico, com 7,70% dos depósitos, reflete a importância das universidades e instituições de pesquisa na geração de conhecimento científico e desenvolvimento de tecnologias. Apesar de ser uma parcela relativamente menor, o setor acadêmico desempenha um papel essencial no avanço científico, muitas vezes realizando pesquisas de base que dão suporte a inovações aplicadas pelo setor privado.

O baixo percentual de participação acadêmica também levanta a questão sobre a necessidade de maior incentivo e fomento para a transferência de tecnologia e a colaboração universidade-empresa (CHAI; PATRÍCIA-GANZER; MUNHOZ, 2018; WYNN, 2020). De acordo com Schmid e Fajebi (2019) as patentes universitárias e governamentais têm um impacto maior na mudança tecnológica do que as corporativas, com as patentes universitárias sendo citadas com mais frequência e sendo mais gerais do que as corporativas.

Em síntese, a análise aponta uma forte presença do setor empresarial na inovação e desenvolvimento tecnológico, com uma crescente contribuição de autônomos, indicando uma diversificação dos atores envolvidos na biotecnologia e cosmética. Ao mesmo tempo, a participação governamental e acadêmica destaca a importância do apoio público e científico, embora evidencie uma oportunidade para ampliar o suporte a iniciativas de pesquisa e desenvolvimento colaborativas, que possam resultar em soluções inovadoras e acessíveis para o mercado e a sociedade.

Em função dos indicadores abordados até então, a **figura 17** apresenta a distribuição das áreas que mais depositam patentes relacionadas a biotecnologias fotoprotetoras e antioxidantes de extratos vegetais, destacando a predominância de determinados setores industriais e acadêmicos.

**Figura 17** - Principais áreas depositantes de patentes biotecnológicas de fotoprotetores antioxidantes oriundos de extratos de plantas.



Fonte: Aatoria (2025).

A indústria química e a biotecnologia de processos lideram com 42,01% das patentes, refletindo o papel fundamental desse setor no desenvolvimento de tecnologias aplicáveis ao mercado de produtos antioxidantes e fotoprotetores. Esse alto percentual evidencia a relevância do investimento em pesquisas e desenvolvimentos orientados para processos produtivos, o que é esperado, dado o impacto econômico e a importância de inovação contínua para a competitividade nesse setor (HENNIGAN *et al.*, 2020; UGOLNIKOV; IVANOV, 2022; PEREIRA *et al.*, 2022).

Em segundo lugar, o campo da farmácia e saúde contribui com 20,67% das patentes, o que aponta para a crescente busca por soluções naturais e seguras para proteção contra radicais livres e radiação UV, visando benefícios terapêuticos e

preventivos. Este setor tange o aumento do interesse por produtos de origem vegetal na medicina e na saúde pública, o que impulsiona o desenvolvimento de formulações que promovem proteção à pele e ao organismo contra danos oxidativos (ANDRÉO-FILHO *et al.*, 2018; MANCA *et al.*, 2019).

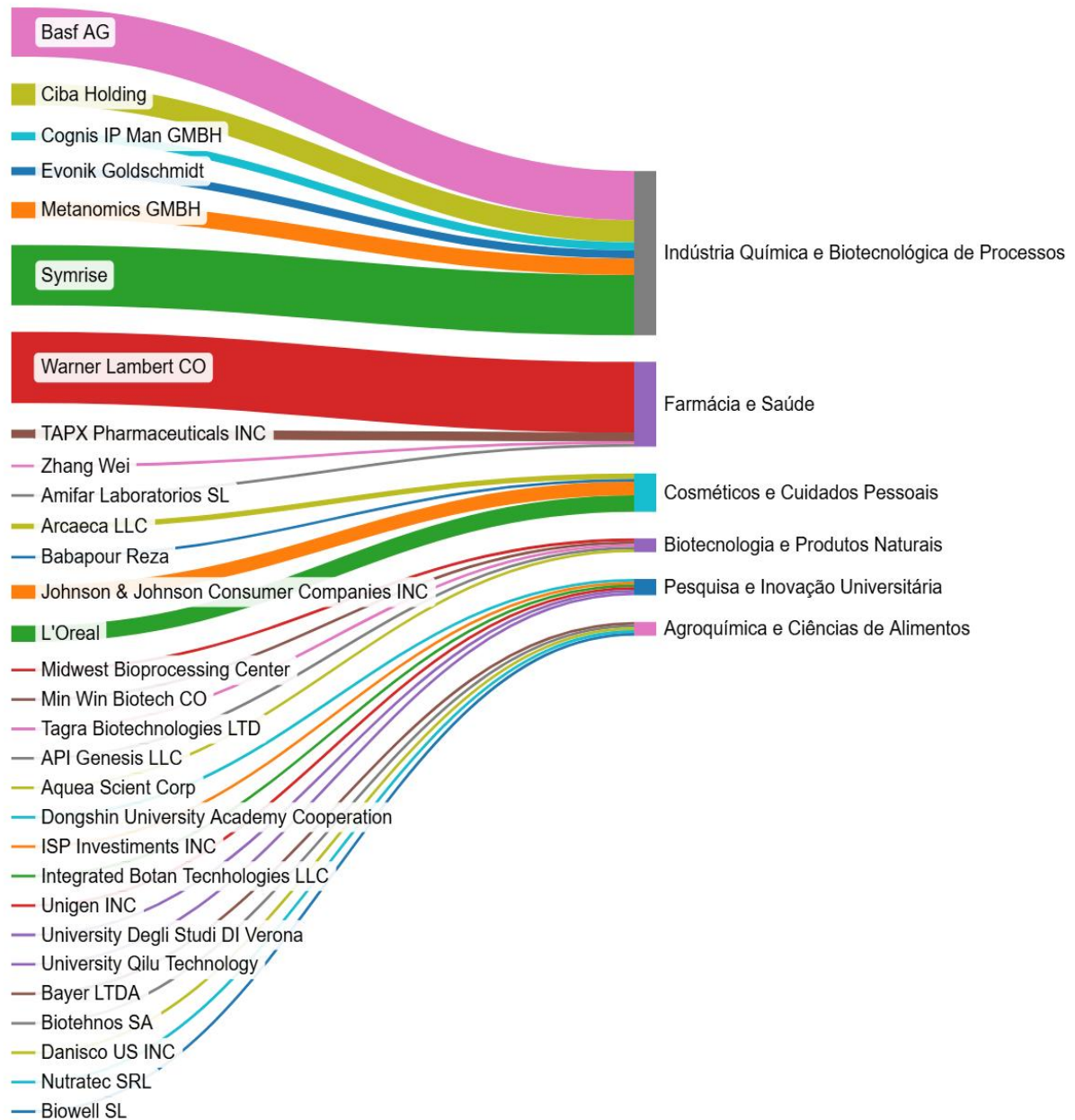
O setor de cosméticos e cuidados pessoais, com 10,66% das patentes, evidencia a importância da inovação biotecnológica para atender à demanda do mercado cosmético, onde a eficácia e a segurança de produtos fotoprotetores e antioxidantes são altamente valorizadas pelos consumidores. Com o aumento da conscientização sobre os riscos do envelhecimento precoce e do câncer de pele, as empresas desse setor estão cada vez mais interessadas em ingredientes bioativos que proporcionem esses benefícios.

A pesquisa e inovação universitária aparece com 7,33% das patentes, indicando a contribuição significativa da academia na pesquisa básica e no desenvolvimento de novas tecnologias. Embora seja uma porcentagem menor em comparação ao setor privado, a presença de universidades reforça a importância da pesquisa científica como base para inovações futuras e transferências de tecnologia para o setor produtivo. Um exemplo é a patente do setor acadêmico “US2022088109A1” que destaca o uso de um extrato vegetal com potencialidades anticancerígena e de proteção de raios UV, sendo um grande direcionamento para o mercado.

Outras áreas, como a biotecnologia e produtos naturais (7,33%) e a agroquímica e ciências de alimentos (4,67%), também contribuem, ainda que de maneira mais modesta. Os dados demonstram que embora a principal aplicação seja na saúde e cosmética, há um interesse crescente na aplicação de tecnologias antioxidantes e fotoprotetoras em produtos alimentícios e agrícolas (WONG *et al.*, 2020; GUTIÉRREZ-DEL-RÍO *et al.*, 2021). Isso reflete um potencial de expansão para novos mercados, como alimentos funcionais e produtos agrícolas mais resilientes.

Visando avaliar principais fluxos de tecnologias patentárias depositadas, a **figura 18** apresenta um diagrama de Sankey que ilustra a relação entre empresas e organizações com as principais áreas de depósito de patentes em biotecnologia, focadas em fotoprotetores antioxidantes derivados de extratos vegetais.

**Figura 18** - Principal correlação de aplicantes patentários e áreas de direcionamento tecnológico.



Elaborado via plataforma SankeyMatic. Fonte: Aatoria (2025).

A ramo da "Indústria Química e Biotecnológica de Processos" se destaca com grandes empresas, como Basf AG, Ciba Holding e Evonik Goldschmidt, responsáveis por uma significativa parte das patentes. Esse setor é tradicionalmente robusto em inovação, buscando constantemente novos processos e produtos para atender às demandas de proteção e eficiência na aplicação de extratos vegetais (SHELDON; BRADDY, 2022). Empresas desse setor possuem capital intensivo e infraestrutura

avançada para realizar estudos e desenvolvimento tecnológico, o que explica sua forte presença no depósito de patentes.

Outra área expressiva é a de "Farmácia e Saúde", representado pela Warner Lambert Co, que se dedica à criação de produtos que promovam a saúde e o bem-estar, especialmente voltados para cuidados com a pele e proteção contra a ação de radicais livres. A presença de empresas farmacêuticas reforça a importância do desenvolvimento de antioxidantes e fotoprotetores para prevenir danos celulares e promover a saúde humana (DARE *et al.*, 2020).

O setor de "Cosméticos e Cuidados Pessoais", com empresas como Johnson & Johnson e L'Oreal, também desempenha um papel relevante. Esse setor é impulsionado pelo crescente mercado de produtos de cuidados pessoais que prezam por ingredientes naturais e sustentáveis, respondendo à demanda dos consumidores por produtos eficazes e de origem natural. As empresas de cosméticos têm um foco na segurança e eficácia, o que leva ao desenvolvimento contínuo de patentes que garantam formulações inovadoras e competitivas (ORHAN & DENIZ, 2023).

Além disso, "Biotecnologia e Produtos Naturais" e "Pesquisa e Inovação Universitária" demonstram a colaboração entre o setor privado e a academia. A presença de instituições de pesquisa e universidades sugere que há uma sólida base de pesquisa acadêmica apoiando o desenvolvimento de novas tecnologias.

Instituições de ensino superior, como a Universidade Degli Studi di Verona, desempenham um papel essencial ao investigar e validar a eficácia dos extratos naturais, permitindo transferências tecnológicas e colaborações com a indústria. Autores como Messeni-Petruzzelli & Murgia (2020) destacam que as colaborações universidade-indústria nos setores de biotecnologia incentivam o compartilhamento de conhecimento e a adoção e combinação de conhecimento estrangeiro, complementando os recursos nacionais. As universidades desempenham um papel crucial na gestão da transferência de tecnologia, com os escritórios de transferência de tecnologia desempenhando um papel fundamental na garantia de crédito de propriedade intelectual e recompensas financeiras para os pesquisadores (MARESOVA; STEMBERKOVA; FADEYI, 2019).

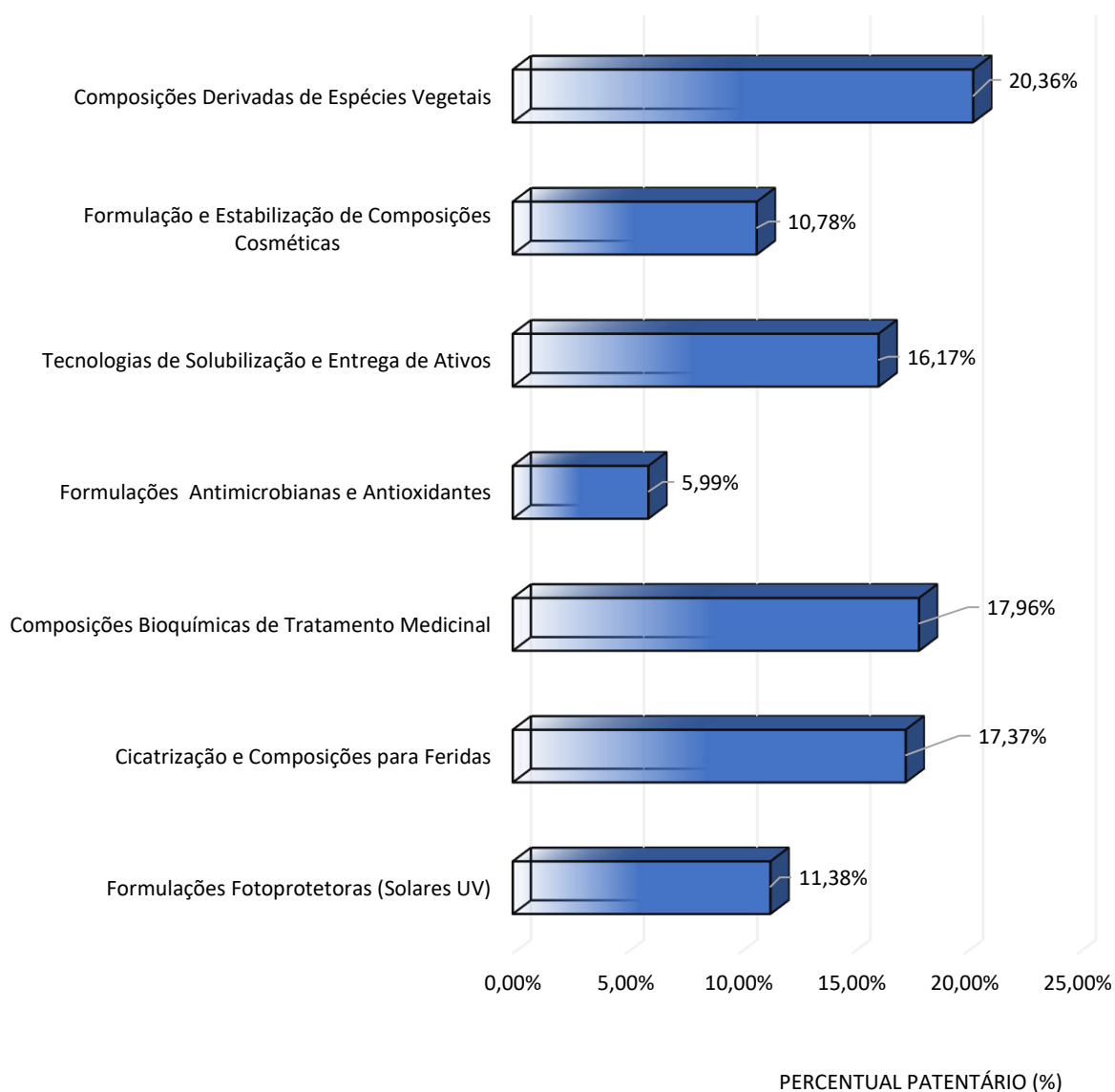
Por fim, a área depositante de patentes voltados para a "Agroquímica e Ciências de Alimentos" está representado por empresas como Bayer LTDA e Bioethnos SA, que contribuem para o desenvolvimento de patentes voltadas para o uso agrícola e alimentício de extratos vegetais com propriedades antioxidantes. Esse



setor visa, muitas vezes, o desenvolvimento de tecnologias que aumentem a sustentabilidade e a produtividade agrícola, além de explorar a aplicação desses extratos em alimentos funcionais que proporcionem benefícios à saúde.

Diante do exposto, a **figura 19** apresenta a distribuição percentual de patentes relacionadas a composições biotecnológicas e cosméticas, destacando áreas como derivados vegetais, estabilização de formulações, entrega de ativos, antimicrobianos e fotoproteção.

**Figura 19** - Principais aplicações tecnológicas relacionadas aos produtos biotecnológicos com atividades biológicas promissoras de interesse comercial.



Fonte: Autoria (2025).

A maior parcela das patentes (20,36%) é destinada a composições derivadas de espécies vegetais, demonstrando o foco da indústria em ingredientes de origem natural. A valorização da biodiversidade e das propriedades bioativas das plantas indica o aumento da busca por produtos sustentáveis e eficazes para cosméticos e tratamentos médicos. Composições bioquímicas de tratamento medicinal (17,96%) e cicatrização e composições para feridas (17,37%) também possuem alta representatividade, mostrando o interesse em produtos com aplicações terapêuticas, importantes tanto para a medicina quanto para a cosmética.

A aplicação patentária de tecnologias de solubilização e entrega de ativos (16,17%), essencial para melhorar a biodisponibilidade de compostos bioativos. O desenvolvimento de sistemas de liberação, como nanocarreadores, é crucial para garantir a eficácia dos produtos. Formulações fotoprotetoras (11,38%) representam uma parte relevante do mercado, refletindo a necessidade de proteger a pele dos danos da radiação UV. Contudo, o percentual relativamente baixo aponta um espaço para inovação, especialmente para o desenvolvimento de filtros solares naturais e sustentáveis (MOTA *et al.*, 2021).

As patentes de formulação e estabilização de cosméticos (10,78%) focam na estabilidade dos produtos, um fator desafiador, especialmente para ingredientes naturais (KIM, 2021). Já as formulações antimicrobianas e antioxidantes representam apenas 5,99% das patentes, sugerindo uma possível lacuna, pois esses produtos são essenciais para a proteção contra infecções e danos causados por radicais livres.

Há, portanto, lacunas nas áreas de antimicrobianos, antioxidantes e fotoproteção. A demanda por produtos que combinem propriedades antioxidantes e fotoprotetoras, por exemplo, abre espaço para inovações com formulações que ofereçam proteção UV e ação antioxidante simultaneamente. Além disso, o uso de ativos naturais em larga escala requer um cuidado rigoroso com a padronização e segurança, pois a variabilidade nos componentes químicos de plantas pode impactar a eficácia e a segurança dos produtos (HE *et al.*, 2021).

De modo que se possa observar de forma mais ampla as principais tendências deste estudo, **a tabela 3** destaca as principais patentes estudadas desde 2010 em função dos países depositantes e áreas de aplicação.

**Tabela 3** - Relação de aplicações tecnológicas acerca de produtos e processos biotecnológicos fotoprotetores, antioxidantes e demais atividades biológicas depositadas pelo ESPACENET.

Área Principal	Título da Aplicação Tecnológica	Código	Depositante
Cicatrização e Composições para feridas	Métodos e Composições de Tratamento da Pele para Administração Transdérmica de Agentes Ativos	JP2023509784A	Japão (JP)
	Composição para Tratamento de Cicatrizes	CN116782923A	China (CN)
	Composições anticancerotóxicas para cicatrização de feridas e métodos para prepará-las e usá-las	US5641814A	Estados Unidos (US)
	Processo para a produção de produtos químicos finos	US2014325709A1	Estados Unidos (US)
Composições Bioquímicas de Tratamento Medicinal	Hidrolisado de peptídeo branqueador, ativador de proteassoma e composições contendo o mesmo	CN102459309A	China (CN)
	Composição cosmética ou dermatológica e uso cosmético	BRPI0802578A2	Brasil (BR)
	Atividade anticâncer de composições de <i>Buddleja saligna</i>	US2022088109A1	Estados Unidos (US)
	Medicamento e composição cosmética contendo derivado de resorcinol	JP2021120373A	Japão (JP)
	Inibidores de protease de <i>Bowman-birk</i> variante modificada	KR20110084504A	Coreia do Sul (KR)
Composições Fitoterápicas de Drogas Vegetais	Extratos de <i>Nannochloropsis</i> sp. e suas aplicações	CN107148264A	China (CN)
	Processos e métodos para produção de produtos químicos finos e polipeptídeos em plantas	BRPI0512818A	Brasil (BR)
	Extratos de <i>Coprinus comatus</i> e seu uso na regulação da unidade pilossebácea em humanos	JP2020529406A	Japão (JP)
	Composição cosmética para refrescar a pele ou melhorar a vermelhidão da pele com o extrato da casca de <i>Eucommia ulmoides</i>	KR102139328B1	Coreia Do Sul (KR)
	Creme antissol anidro composto por um organopolissiloxano elastomérico não emulsionante, um agente matificante e um espessante de óleo orgânico não siliconado	CN103874479A	China (CN)
	Composições, especialmente preparações cosméticas, contendo extratos de verbascosídeo	CN118488825A	China (CN)
	Extratos de <i>Halimione portulacoides</i> e sua aplicação	CN105555366A	China (CN)
	Extratos de <i>Aphanizomenon flos aquae</i> e composições nutricionais, cosméticas e farmacêuticas contendo o mesmo	CN101489527A	China (CN)
	Composições de aromas e fragrâncias contendo derivados de acetofenona	CN105473122A	China (CN)
	Extrato de <i>Dolichos biflorus</i> para uso em tratamento cosmético da pele	CN102307623A	China (CN)
Métodos de Estabilização de Composições Cosméticas	Composições despigmentantes anidras compreendendo compostos fenólicos	CN108289819A	China (CN)
	Formulações e usos das mesmas	US11801302B2	Estados Unidos (US)
	Composição com sabor e odor estabilizados	CN108367178A	China (CN)
Formulações Antimicrobianas e Antioxidantes	Composições antioxidantes e antimicrobianas e métodos de usá-las para proteger a pele ou tratar ou prevenir infecções	US2022387534A1	Estados Unidos (US)
	Procedimento de seleção de antioxidantes para seu uso em composições aplicadas topicamente	ES2637516T3	Espanha (ES)
	Composições antioxidantes e métodos de proteção da pele, cabelo e unhas contra luz azul-violeta de alta energia	US11576853B2	Estados Unidos (US)

	Formulação de reforço antioxidante da pele e método associado	US2013309183A1	Estados Unidos (US)
Formulações Fotoprotetoras (Solares UV)	Processo para desenvolver extrato de algas marinhas e composição útil contra radiação uv, danos oxidativos e câncer de pele	AU2021104442A4	Austrália (AU)
	Fórmula inovadora de um produto administrado por via oral com composição complexa à base de ácido hialurônico e astaxantina com papel fotoprotetor, antioxidante e anti-idade - suplemento alimentar	RO137742A0	Romênia (RO)
	Composição fotoprotetora à base de éster de ácido carboxílico; uso do referido composto para aumentar o fator de proteção solar	CN108697602A	China (CN)
	Composição de protetor solar Sustentável	WO2024114951A1	Organização Internacional De Propriedade Intelectual (WO)
	Uso de uma $\beta$ -caroteno cetolase (BKT) modificada ou um ácido nucleico correspondente para melhorar a resistência ao estresse oxidativo e/ou fotoinibição de organismos hospedeiros	CA3236610A1	Canadá (CA)
Tecnologias de Solubilização e Entrega de Ativos	Dióxido de titânio revestido para reduzir o efeito de clareamento na pele	JP2015178437A	Japão (JP)
	Composição de veículo lipofílico para solubilizar extratos botânicos bioativos lipofílicos, métodos de solubilização de extratos botânicos bioativos lipofílicos	US2013251828A1	Estados Unidos (US)
	Estrutura revestida de lipossomas com peptídeos bioativos derivados de plantas	TWM656940U	Taiwan (TW)
	Formulações de protetor solar contendo gadusol	US2023075953A1	Estados Unidos (US)

Fonte: Autoria (2025).

A tabela de informações de patentes revela um panorama abrangente em função dos direcionamentos dos principais países e organizações depositantes em diferentes áreas de interesse. Os dados corroboram a China como uma nação de forte depósito patentário principalmente em proteções voltadas aos métodos de obtenção de fitoterápicos de drogas vegetais, composições bioquímicas e formulações fotoprotetoras. A patente chinesa “CN101489527A” compreende uma composição cosmeceutica e farmacognóstica do extrato de *Aphanizomenon flos* com seus componentes biologicamente ativos, em especial AFA-ficocianinas, determinadas como o complexo c-ficopcianina/ficoeritrocianina potencialmente eficazes no combate ao estresse oxidativo na fotoproteção solar (NUZZO *et al.*, 2019).

Os Estados Unidos também se consolidam com grandes aplicações tecnológicas de patentes visando produtos biotecnológicos antioxidantes, antimicrobianos e de fotoproteção. A patente “US11576853B2” se destaca por compreender a obtenção de um método para se obter composições cosméticas para proteger a pele, cabelos e unhas contra a exposição à luz visível de alta energia. As formulações descritas podem incluir um ou mais óleos ou extratos naturais que são

eficazes para absorver a luz visível de alta energia, destacando-se como promissora atividade fotoprotetora. Assim como a patente estadunidense “US2013251828A1” destaca um sistema carregador lipofílico compreendendo um extrato botânico bioativo, um óleo vegetal, um sistema de solubilização com forte potencial de combate ao estresse oxidativo.

A patente espanhola “ES2637516T3” compreende uma composição biotecnológica enriquecida de extrato vegetal que combate radicais de hidroperóxidos com potencialidade de inibir a radiação ultravioleta. A literatura tem destacado pesquisa voltadas às ferramentas biotecnológicas, como técnicas de cultura de tecidos vegetais, podem produzir grandes quantidades de compostos bioativos com propriedades antienvhecimento, permitindo a produção sustentável de produtos cosméticos derivados de planta (BOUZROUD *et al.*, 2023; KUCHARSKA *et al.*, 2023).

Na Austrália, pesquisadores depositaram a patente “AU2021104442A4” destacando uma formulação enriquecida de extrato etanólico de alga marinha liofilizado e aplicado em composição cosmecêutica possuindo caráter fotoprotetor UV, antioxidante e anticancerígeno na epiderme. Arruda *et al.*, (2021) aborda o crescimento de tecnologias utilizando derivados de drogas vegetais, especialmente, em função de flavonoides em composições cosmecêuticas visando a inibição de raios UV e cuidados com a pele.

Oriunda do Canadá, a patente “CA3236610A1” compreende o uso uma cetolase de 13-caroteno modificada (BKT) ou um ácido nucléico oriundo de microalgas correspondente para melhorar a resistência ao estresse oxidativo e/ou fotoinibição de organismos hospedeiros ou para melhorar a produtividade de biomassa em composições químicas. A pesquisa realizada por Santiesteban-Romero *et al.*, (2022) evidencia compostos de microalgas, como aminoácidos semelhantes a micosporinas, esporopolenina e citonemina, comprovadamente conferem tolerância UV às microalgas, tornando-as potencialmente uma alternativa para produtos de proteção UV.

A patente do Taiwan “TWM656940U” enfatiza um processo biotecnológico empregando estruturas revestidas de lipossomas com peptídeos bioativos de drogas vegetais estabilizados em sistema carregador, com destaque em atividades biológicas de interesse do mercado. Os lipossomas são usados como transportadores de compostos bioativos em doenças da pele como melanoma e inflamação da pele, com resultados promissores (CASTAÑEDA-REYES *et al.*, 2020).

O Brasil, por sua vez, tem se destacado em duas patentes com aplicações tecnológicas promissoras. A primeira (BRPI0512818A) destaca um procedimento metodológico para produção de polipeptídeos de interesse comercial oriundos de plantas medicinais visando aplicação em produtos cosméticos com potenciais bioativos. A segunda (BRPI0802578A2) enfatiza o desenvolvimento de uma composição cosmética dermatológica contendo filtros UV orgânico aumentando a atividade fotoprotetora. Ambas as inovações ressaltam a integração entre biodiversidade, pesquisa biotecnológica e a valorização de soluções dermocosméticas avançadas.

No Japão, a patente “JP2020529406A” utiliza-se frações bioativas do extrato fúngico de *Coprinus cromatus* em composição cosmecêutica para regular as unidades da glândula sebácea do folículo piloso humano, especialmente para tratar distúrbios cosméticos da pele e promover o crescimento do cabelo, com propriedades antimicrobianas, antioxidantes e fotoprotetoras. A 5- $\alpha$  redutase é uma enzima abordada nesse depósito envolvida na conversão de testosterona em diidrotestosterona (DHT) e é considerada o principal composto esteroide responsável pela queda de cabelo na alopecia androgenética (DHURAT *et al.*, 2020).

De acordo com os dados deste monitoramento científico e patentário, o uso de derivados vegetais para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos com propriedades fotoprotetoras e antioxidantes tem sido amplamente explorado nos últimos quinze anos, refletindo o crescente interesse pela aplicação sustentável de recursos naturais na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia. Entre as principais espécies vegetais destacadas em patentes recentes estão: *Buddleja saligna* (US2022088109A1), conhecida por sua atividade antioxidante e proteção contra estresse oxidativo induzido por UV (TWILLEY *et al.*, 2021); *Nannochloropsis sp.* (CN107148264A), uma microalga rica em ácidos graxos essenciais e antioxidantes (FITHRIANI *et al.*, 2020); e *Coprinus comatus* (JP2020529406A), um cogumelo amplamente estudado por seus compostos fenólicos bioativos (STILINOVIĆ *et al.*, 2020).

Outras espécies incluem *Eucommia ulmoides* (KR102139328B1), utilizada devido à presença de compostos como iridóides e polifenóis, conhecidos por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias em função da influência de moléculas oriundas dos flavonoides e alcaloides presentes nessas espécies (HUANG *et al.*, 2021), e *Halimione portulacoides* (CN105555366A), uma planta halófito com alta

capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio (EROs) (FIGUEIRA *et al.*, 2023; PEREIRA *et al.*, 2024). *Aphanizomenon flos-aquae* (CN101489527A), uma cianobactéria rica em ficocianina, destaca-se pelo potencial fotoprotetor associado à sua absorção de radiação UV (GUERREIRO *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

A relevância de *Dolichos biflorus* (CN102307623A), *Haematococcus pluvialis* (RO137742A0), rica em astaxantina (MEHARIYA & KARTHIKEYAN, 2022), e *Gracilaria verrucosa* (AU2021104442A4), fonte de polissacarídeos sulfatados (DA-SILVA *et al.*, 2021; FATMAWATI *et al.*, 2022), é atribuída à sua eficácia em proteger contra danos causados por radicais livres e à capacidade de estabilizar formulações cosméticas. Além disso, *Helianthus annuus* (US11801302B2), *Momordica cochinchinensis* Spreng (US2013309183A1), *Pinus pinaster* e *Olea europaea* (RO137742A0) apresentam uma ampla gama de compostos fenólicos, ácidos graxos e terpenos, que contribuem para suas propriedades multifuncionais (GAI *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2024; RAMOS *et al.*, 2022; ALESCI *et al.*, 2022).

Os avanços descritos nas patentes refletem um movimento crescente em direção ao uso de fontes vegetais como alternativas mais sustentáveis e seguras em comparação com os produtos sintéticos tradicionais. A utilização de espécies como *Haematococcus pluvialis* e *Olea europaea* para a obtenção de astaxantina e hidroxitirosol, respectivamente, exemplifica a busca por compostos com elevado potencial antioxidante, capazes de prevenir o fotoenvelhecimento e mitigar os efeitos do estresse oxidativo crônico (PAPAGEORGIOU *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2023).

## **5.2. Fitoquímica de Compostos Bioativos de Mangaba**

### **5.2.1. Rendimento dos Extratos e Frações**

Avaliar o rendimento de extratos é um passo fundamental na pesquisa com plantas medicinais, pois permite entender a eficiência do processo de extração e a quantidade de compostos bioativos que podem ser obtidos a partir de determinada matéria-prima. Esse tipo de análise evidencia uma necessidade de otimizar o uso dos recursos naturais, especialmente em espécies como *Hancornia speciosa*, amplamente estudada por suas propriedades terapêuticas e aplicações biotecnológicas.

Além disso, o rendimento influencia diretamente a viabilidade econômica e científica do desenvolvimento de produtos, como medicamentos, cosméticos ou insumos biotecnológicos, ao garantir que os métodos empregados sejam eficientes e sustentáveis. Nesta perspectiva, os dados apresentados na **tabela 4** mostram os rendimentos obtidos a partir dos extratos brutos e frações de caule (EETC) e folhas (EETF) de *Hancornia speciosa*. A relevância dos dados obtidos ajuda a entender como as características da planta e os métodos utilizados influenciam o processo de extração e, conseqüentemente, suas possíveis aplicações.

**Tabela 4** - Obtenção do Rendimento de Extratos Brutos do caule e folha de *Hancornia speciosa* Gomes por Maceração.

Método	Amostra	Massa Vegetal seco	Massa do Extrato Seco	Rendimento
Maceração	EETC	101,98g	12,54g	12,30%
(EtOH 70%)	EETF	103,83g	9,325g	8,98%

Fonte: Autoria (2025).

O extrato etanólico do caule (EETC) apresentou um rendimento maior (12,30%) em comparação ao extrato das folhas (EETF), que foi de 8,98%. Essa diferença provavelmente está relacionada à composição química de cada parte da planta. O caule pode conter uma maior quantidade de compostos que se dissolvem bem no etanol, como alcaloides e fenóis. Além disso, o tamanho das partículas da planta triturada tem um papel importante: partículas menores aumentam a área de contato com o solvente, facilitando a extração. De maneira análoga, em função de uma melhor obtenção de compostos que pudessem ser extraídos por diferença de polaridade, a **tabela 5** destaca o rendimento obtido por frações clorofórmicas e de acetato de etila oriundas do extrato bruto da folha e do caule individualmente.

**Tabela 5** - Rendimento de frações orgânicas oriundas do extrato bruto de mangaba.

Método	Amostra	Peso da Fração	Massa do Extrato Seco	Rendimento
Fração Clorofórmica	FCLF	0,94g	9,325g	10,08%
Fração em Acetato de Etila	FAEF	0,81g		8,68%
Fração Clorofórmica	FCLC	0,82g	12,54g	6,53%



Fração em Acetato de Etila	FAEC	0,75g	5,97%
----------------------------	------	-------	-------

Fonte: Autoria (2025).

Nas frações orgânicas, a fração clorofórmica das folhas (FCLF) apresentou um rendimento de 10,08%, superior ao da fração em acetato de etila (FAEF), que foi de 8,68%. Para os extratos do caule, a fração clorofórmica (FCLC) teve rendimento de 6,53%, enquanto a fração em acetato de etila (FAEC) apresentou 5,97%. Esses dados indicam que as folhas possuem maior quantidade de compostos solúveis em solventes moderadamente polares e lipofílicos, como o clorofórmio, enquanto o caule apresentou menor concentração de compostos extraíveis por esses solventes.

Além disso, os rendimentos refletem tendências relacionadas às possíveis classes químicas presentes. As frações clorofórmicas tendem a concentrar compostos lipofílicos, como terpenos, fitoesteróis e alcaloides menos polares, enquanto as frações em acetato de etila concentram metabólitos de polaridade intermediária, como flavonoides, taninos leves e compostos fenólicos (LEFEBVRE; DESTANDAU; LESELLIER, 2021). Moléculas oriundas dessas classes químicas são de grande interesse, pois são conhecidos por suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes e cicatrizantes (ABD EL-HACK *et al.*, 2020).

Desse modo, vários fatores podem contribuir na obtenção de biomoléculas oriundas de extratos vegetais, desde o processo de coleta do material botânico até os métodos de extração utilizados durante o procedimento experimental. O tempo de extração e as condições de temperatura no ambiente de laboratório influenciam diretamente a eficiência e a qualidade da extração etanólica de compostos bioativos. Uma variação pouco consistente no tempo de extração pode levar a incompleta ou degradação de compostos sensíveis.

A temperatura afeta a solubilidade e a cinética do processo, podendo acelerar a extração, mas também provocar a degradação de compostos termossensíveis e alterações no perfil químico do extrato. Além disso, fatores como oxigênio, umidade e volatilidade do solvente podem causar oxidação ou diluição do etanol, impactando o rendimento. Assim, controlar esses parâmetros se faz de grande importância para preservar os compostos de interesse e garantir a padronização do extrato mesmo que em condições de adaptação e minimização de procedimentos experimentais.

### 5.2.1. Metabolômica e Anotação Compostos Bioativos de Mangaba por *Molecular Networking*

O emprego de técnicas hífenadas de cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massas (MS/MS) no estudo de matrizes vegetais tem sido cada vez mais utilizada em pesquisas de produtos naturais em razão de características de seletividades de compostos bioativos. Nesta perspectiva, no intuito de se obter um panorama geral do perfil químico de extratos e frações de mangaba oriundas do presente estudo, compostos putativos foram detectados em função das características analíticas de alta resolução (UHPLC-HRMS/Q-TOF) através do nível 2 de anotação (MSI) sob adutos em modos positivo e negativo, empregando redes moleculares para caracterizar os compostos presentes. Desse modo, os cromatogramas de íons totais (TIC) das **figuras 20A e 20B** evidenciam uma diversidade metabólica com uma variabilidade de substâncias biotivas em detrimento de sua interação com a coluna cromatograma.

As informações de MS<sup>2</sup> de todas as amostras foram obtidas após a remoção dos íons presentes no branco (fase móvel), logo, a rede molecular resultante exibiu um total de 3481 nós e 334 *clusters* formados por pelo menos dois íons com similaridade no MS, considerando-se compostos com escore acima de 0,75 de cosseno (via *feature-based molecular networking*). Os dados de MS<sup>2</sup> das frações e extratos etanólicos o caule e folha de mangaba pelo modo positivo majoritários em relação ao modo negativo, destacando-se um perfil metabolômico com grupamentos químicos mais abrangentes (KIM; KATO; ZHANG, 2022; RENAI *et al.*, 2022).

A análise dos dados espectrais, auxiliada por inspeções cruzadas em diferentes bibliotecas e pela literatura especializada sobre a química da família Apocynaceae, resultou na anotação de 56 compostos por UHPLC-MS/Q-TOF, na qual é possível visualizar na **tabela 6**. Desses, 27 foram anotados com base em sugestões da biblioteca de produtos naturais do GNPS por desreplicação e 29 pelo banco de dados do HMDB, considerando perfis de fragmentação do FBMN-GNPS. Para ambas bibliotecas de metabólitos naturais, limitou-se os erros de massas ( $m/z$ ) entre  $\pm 5$  ppm (BITTREMIEUX *et al.*, 2022; DU *et al.*, 2023). Esse critério analítico se faz para garantir a confiança na identificação da fórmula molecular de um composto, distinguindo-o de outras moléculas com massas nominais idênticas. Autores como Romson e Emmer (2021) ressaltam compostos que, eventualmente, passaram do erro de massa, podem ser atribuídos a flutuações instrumentais no espectrômetro de

massas, à complexidade da matriz vegetal e a possíveis interferências de co-eluição e adutos inesperados, nesse caso, não sendo anotados.

Além disso, a consistência entre os padrões de fragmentação (MS/MS), alinhada à plausibilidade biológica dos compostos anotados, reforça a confiabilidade dos resultados (LI; GAQUEREL, 2021). O perfil químico obtido é coerente com a literatura sobre espécies da família Apocynaceae, conhecida por produzir flavonoides, alcaloides, terpenos, terpenoides, irinoides e demais compostos de classes bioativas do metabolismo especializado (KUMAR *et al.*, 2022).

Dentre os principais metabólitos putativos das partes aéreas de *Hancornia speciosa*, destacam-se, pela classe dos flavonoides, o Kaempferol-7-neohesperidosídeo, a Quercetina-3-O-glicosídeo e a 8-preniluteona. Tais substâncias exibem reconhecida atividade antioxidante (SHAHBAZ *et al.* 2023; LIU; LIU; BAN, 2025), atribuída principalmente à sua capacidade de doar elétrons ou hidrogênios para neutralização de espécies reativas de oxigênio (ERO'S), além de modular enzimas antioxidantes endógenas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutational peroxidase (GPx). A presença de grupamentos hidroxila em posições estratégicas da estrutura flavonoídica confere-lhes elevada capacidade de quelar íons metálicos redoxativos (como  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Cu}^{2+}$ ), reduzindo a formação do radical hidroxila via reação de Fenton.

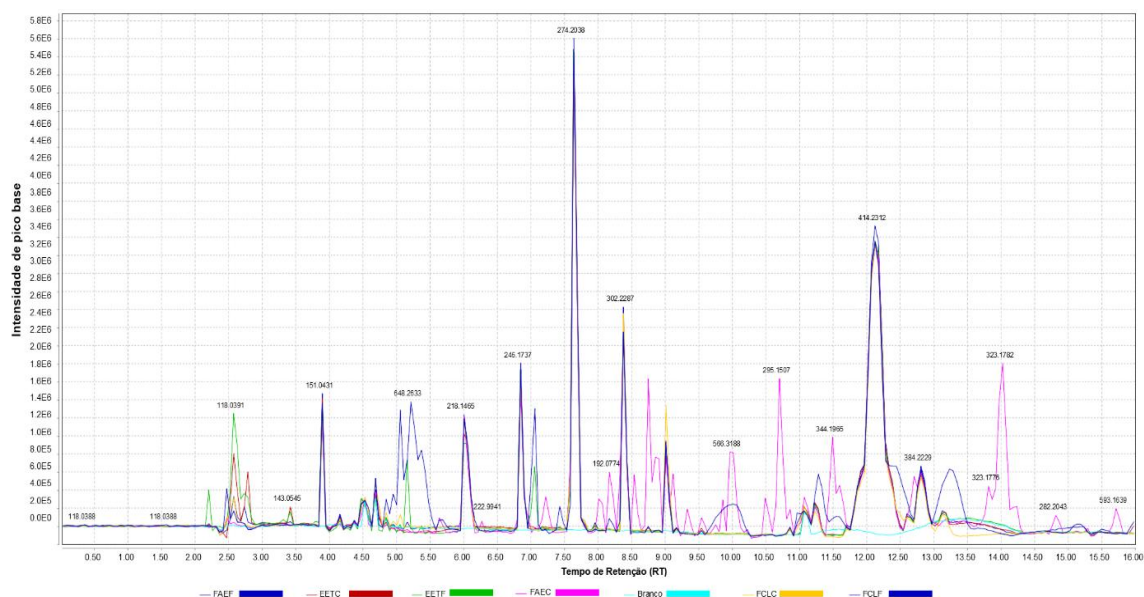
No contexto da fotoproteção, Santos *et al.*, (2018) aborda que esses flavonoides apresentam absorção significativa na região do UV-A e UV-B, funcionando como filtros solares naturais, principalmente oriundos de mangaba. Essa propriedade decorre da conjugação eletrônica dos anéis aromáticos e das insaturações nas posições C2-C3, possibilitando a dissipação não radiativa da energia absorvida sob forma de calor, minimizando danos fotoinduzidos à pele, como peroxidação lipídica e dano ao DNA (ST-PIERRE *et al.*, 2019).

Na matriz vegetal dos extratos das folhas e caule de *Hancornia speciosa*, foram detectados alcaloides putativos como a benztropina e a estricnina, ambos com importantes propriedades farmacológicas. A benztropina, estruturalmente análoga à atropina, atua como antagonista muscarínico colinérgico e inibidor da recaptação de dopamina, sugerindo potencial atividade anticolinérgica central, útil em distúrbios neurológicos como a doença de Parkinson (GULECHA *et al.*, 2020). A estricnina, por sua vez, é um antagonista competitivo dos receptores glicinérgicos, atuando no sistema nervoso central como estimulante, embora seu uso terapêutico seja limitado

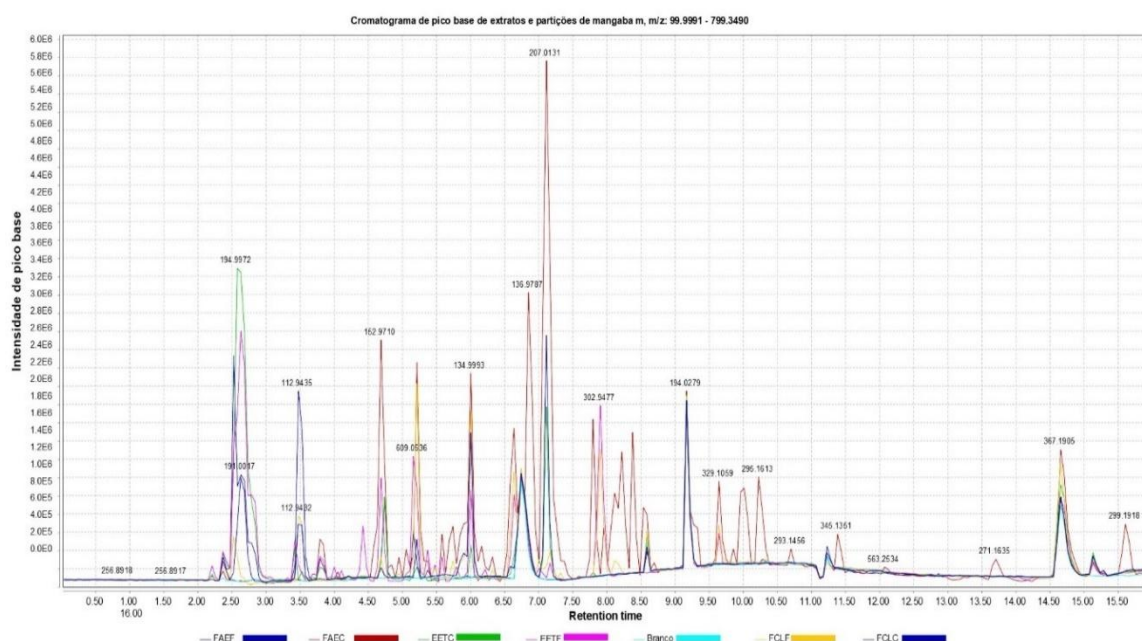
devido à sua toxicidade (BREITINGER *et al.*, 2020). A **figura 21** ilustra a sugestão da representação molecular dos principais compostos anotados por UHPLC-HRMS que estiveram em comum em todas as amostras de mangaba analisadas.

**Figura 20** – Cromatograma de fons totais (TIC) overlaid of base peak dos extratos e frações clorofórmicas e de acetato de etila oriundas de *Hancornia speciosa* Gomes em modos positivo e negativo, respectivamente, via UHPLC-MS/Q-TOF.

**Fig. 20A**



**Fig. 20B**



**Leg.: Fig. 20A:** Perfil cromatográficos de extratos e frações de partes aéreas de mangaba em modo positivo. **Fig. 20B:** Perfil cromatográficos de extratos e frações de partes aéreas de mangaba em modo negativo. Fonte: Autoria (2025).

**Tabela 6** - Anotação putativa de Compostos bioativos em extratos e frações do caule e folha de *Hancornia speciosa* Gomes via UHPLC-MS/Q-TOF através de bases do HMDB e GNPS.

Cód.	Leg.	RT	Compostos putativos	Ions Adutos	Exp. (m/z)	Fórmula	$\Delta$ Ppm	Anotação	Classe	CAS   HMDB-ID	Atividade Biológica	Ref.
1	A/B/ C/D/E F	2,610	5,7-Di-hidroxi-4H-1-benzopiran-4-ona	[M-H] <sup>+</sup>	179,0339	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	0.0	HMDB	Flavonoide	31721-94-5	Antioxidante	SOLIMAN, 2025.
2	A/C/D	2,723	Quercetina-Glicosídeo	[M+H] <sup>+</sup>	465,1074	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	-5,37	GNPS	Glicosídeo flavonoide	2480367-81-3	Antioxidante; Fotoproteção UV	DUDAREVA; TARASENKO; RUDIKOVSKAYA, 2020; EL-MAAIDEN <i>et al.</i> , 2024.
3	A/B/C D/E/F	2,783	Cis-Hidroxi-D-Prolina	[M-H] <sup>-</sup>	130,0500	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	0.0	GNPS	Derivado de aminoácidos	344-25-2	Anti-inflamatório	DOMŽALSKA <i>et al.</i> , 2021.
5	A/BC/ D/E/F	3,568	Kaempferol-7-Neohesperidosídeo	[M+H] <sup>+</sup>	595,1653	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	4,03	GNPS	Glicosídeo flavonoide	17353-03-6	Antioxidante; antibacteriano	Xie <i>et al.</i> , 2023; MAJUMDAR; MANDAL, 2025.
6	AD/F	3,790	Ácido (1)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxílico	[M+H] <sup>+</sup>	176,0316	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	-2,27	GNPS	Alcaloide isoquinolina	74163-81-8	Antimicrobiano	KOTHA; DEODHAR; KHEDKAR, 2014;
7	A/B/E F	4,742	Ácido criptoclorogênico	[M+H] <sup>+</sup>	377,0020	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	5,30	GNPS	Éster de ácido fenólico	905-99-7	Antioxidante; antiviral	GIL; WIANWOSKA, 2017; ROBERTO; MARINHO; CAMPOS., 2019.
8	A/B/C D/E/F	5,040	Ácido (2R,3S)-Piscídico	[M+Na] <sup>+</sup>	279,0463	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	-4,30	HMDB	Ácido fenólico	35388-57-9	Antifúngico; antioxidante	KHADIRI <i>et al.</i> , 2024; SANTIAGO, 2018.
9	D/E/F	5,050	2,2-Dimetil-5-hidroxi-1-pirrolidiniloxi	[M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> H <sub>2</sub> O]	130,1094	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub>	-0,86	HMDB	Radical nitroóxido	HMDB0247851	Antimicrobiano	TRUYOLS-VIVES <i>et al.</i> , 2024.
11	A/B/C/ D/F/	5,063	5-(hidroxifenil)-gamma-valerolactona-O-sulfato	[M+Li] <sup>+</sup>	279,0521	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> S	2,15	HMDB	Sulfato de lactona fenólico	HMDB0059993	Autoadesivo; Antibiofilme	PERON <i>et al.</i> , 2017. OTTAVIANO <i>et al.</i> , 2021
13	A/B/D E	5,067	Cys-Phe-Phe	[M+H] <sup>+</sup>	416,1654	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	3,60	HMDB	Peptídeo	62130-80-7	Anticolinérgico	ZHOU <i>et al.</i> , 2022.

14	A/B/C D/E/F	5,100	2-Fluoroadenina	[M+NH <sub>4</sub> - H <sub>2</sub> O]	153,0674	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> FN <sub>5</sub>	-2,61	HMDB	Derivado de purina	700-49-2	Antiviral; antitumoral	DAVULURI <i>et al.</i> , 2024. HIRASHIMA; SUGIYAMA; PARK, 2022.
15	A/C/E F	5,430	Heterofilina B	M+3H	625,0674	C <sub>82</sub> H <sub>56</sub> O <sub>52</sub>	3,52	HMDB	Alcaloide diterpenoide	145459-19-4	Antioxidante	MOHSENISO LTANI <i>et al.</i> , 2021.
16	A/B/D E/F	5,481	8-Preniluteona	[M+H] <sup>+</sup>	421,1678	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	4,27	GNPS	Flavonoide prenilado	125002-91-7	Antimicrobiano ; antifúngico	MAJINDA; WANJALA; JUMA, 2005; PERALTA <i>et al.</i> , 2018.
17	B/C/E F	6,060	L-Teanina	[M+NH <sub>4</sub> - H <sub>2</sub> O]	174,1235	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,29	HMDB	Derivado de aminoácidos	3081-61-6	Antioxidante	ZHANG <i>et al.</i> , 2019.
18	B/C/D/ E/F	6,150	2-Carboxiarabinitol	[M-H] <sup>-</sup>	195,0509	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	-0,51	HMDB	Ácido açucarado	143955-27-7	Antifúngico	SHINDE <i>et al.</i> , 2024.
19	B/D/E/ F	6,300	2-Hidroxi-2-(4- hidroxibenzo[b]tiofen-7- il)acético Ácido	[M-H] <sup>-</sup>	222,9998	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> S	-4,93	GNPS	Derivado de benzotiofeno	817586-34-8	Antioxidante	LAM <i>et al.</i> , 2021.
20	A/B/C D/E/F	6,360	Quercetina-3-O-Glicosídeo	[M-H] <sup>-</sup>	609,1238	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	0.0	GNPS	Glicosídeo flavonoide	482-35-9	Antioxidante, fotoprotetor e anti- inflamatório	LIM <i>et al.</i> , 2023; PIVA; VERDAN; CARDOSO, 2022.
21	A/B/C/ D/E/F	6,402	Derivado de benzo[b]furan-3-ona	[M+H] <sup>+</sup>	367,1196	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	4,35	GNPS	Benzofuranon a	394-32-7	Anticâncer	DEMIRAYAK <i>et al.</i> , 2016.
22	A/C/F	6,404	Metil 2-[(3-metoxi-4-prop- 2-eniloxifenil)metileno]-3- oxobenzo[b]furan-5- carboxilato	[M+H] <sup>+</sup>	367,1196	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	4,36	GNPS	Éster de benzofurano	380586-20-9	Antimicrobiano	PEVZNER; PETROV; STEPAKOV, 2025.
23	A/B/E F	6,852	Sofocarpina	[M+H] <sup>+</sup>	246,1711	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	0,40	GNPS	Alcaloide quinolizidina	6483-15-4	Antioxidante, antimicrobiano	DOS-SANTOS <i>et al.</i> , 2022.
24	A/B/D E/F	6,950	Giberelina	[M+NH <sub>4</sub> - H <sub>2</sub> O]	346,1647	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	1,16	HMDB	Diterpenoide	173269-32-4	Antioxidante; antiviral	NANI <i>et al.</i> , 2022; ZHANG <i>et al.</i> , 2024.
25	A/B/C/ D/E/F	6,960	Alternafenol B	[M-H] <sup>-</sup>	270,9984	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	-5,90	GNPS	Composto fenólico	75528775	Antifúngico	LI <i>et al.</i> , 2024.
26	A/B/C D/E	7,130	Piroxidina	[M+H] <sup>+</sup>	168,0514	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	0.0	GNPS	Alcaloide piridina	65-23-6	Antioxidante, anticolinérgico	KHAN; KHAN, 2021; PULLURU <i>et al.</i> , 2024.
27	A/B/C D/E	7,180	Bisfenol	[M+Na <sup>+</sup> 2H]	271,0041	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S	-1,84	HMDB	Composto fenólico	80-09-1	Antioxidante; Fotoprotetivo	AMJAD; RAHMAN; PANG, 2020;

												FRASSATI <i>et al.</i> , 2025.
28	B/C/D E/F	7,501	Carcinina	2M+H- H <sub>2</sub> O	347,2299	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	-1,15	HMDB	Derivado de dipeptídeo	56897-53-1	Antioxidante; Neuroprotetivo	TORRES <i>et al.</i> , 2023; SOLANA- MANRIQUE <i>et al.</i> , 2022.
29	A/B/C D/E	7,649	12'-Apo-b-caroteno-3,12'- diol	M+Na	391,2606	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	-0,25	HMDB	Apocarotenoid e	HMDB0036054	Antioxidante	LI <i>et al.</i> , 2023.
30	B/D/E F	7,820	Benzatropina	M+H- 2H <sub>2</sub> O	272,1815	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO	2,20	GNPS	Derivado alcaloide do tropano	86-13-5	Neuroprotetivo ; Anticolinérgico	GAN <i>et al.</i> , 2019; CAI <i>et al.</i> , 2021.
31	B/C/D E/F	7,877	Ácido ciclopasiflóico B	M+H+Na	272,1872	C <sub>31</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub>	2,94	HMDB	Triterpeno do tipo cicloartano	292167-35-2	Antimicrobiano ; Antioxidante	CRUZ <i>et al.</i> , 2023. RAHMAN <i>et al.</i> , 2023.
32	A/B/C/ D/E/F	8,165	Panglimicina C	[M+H] <sup>+</sup>	329,1394	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	1,21	GNPS	Anguciclinona s	1005178-51-7	Anticâncer. Antimicrobiano	KIM <i>et al.</i> , 2020; MALFENT <i>et al.</i> , 2024.
33	A/B/C D/E/F	8,440	Éster metílico de leucil- leucina	[M+NH <sub>4</sub> - H <sub>2</sub> O]	258,2168	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-0,70	HMDB	Éster peptídico	6491-83-4	Anti- inflamatório; Antimicrobiano	SAWADA <i>et al.</i> , 2000; REKHA <i>et al.</i> , 2025.
34	A/C/E F	8,460	Cafeato de isopulegona	[M+H] <sup>+</sup>	317,1748	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	0,31	HMDB	Éster terpenoide fenólico	HMDB0029566	Antioxidante	SUH <i>et al.</i> , 2020.
35	A/B/C F	8,464	Momordicosídeo B	M+3H	317,1849	C <sub>47</sub> H <sub>80</sub> O <sub>19</sub>	-4,41	GNPS	Cucurbitanos triterpenoides glicosilados	131751677	Anti-Sars- CoV-2; Anti- inflamatório	EVARY <i>et al.</i> , 2022; PEREIRA <i>et al.</i> , 2021.
36	A/B/C D/E/F	8,590	Hidroxiprolil-Tirosina	[M-H] <sup>-</sup>	293,1146	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	1,02	HMDB	Dipeptídeo	61157166	Neuroprotetivo	LI <i>et al.</i> , 2023.
37	A/B/C/ D/E/F	8,640	5-(3',4',5'-tri-hidroxifenil)- gama-valerolactona-O- metil-5'-O-glicuronídeo	[M+H] <sup>+</sup>	415,1244	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	2,16	HMDB	Glucuronídeo de lactona fenólica	HMDB0060028	Antienvelheci mento	LUO <i>et al.</i> , 2020.
38	C/D/E F	8,930	Genipina	[M+H] <sup>+</sup>	227,0921	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	3,08	HMDB	Glicosídeo iridoide	6902-77-8	Anticâncer; Antioxidante; Anti- inflamatório	SHANMUGAM <i>et al.</i> , 2018; TAHERI; HAJIMOLAAI; VAF AEI, 2024.

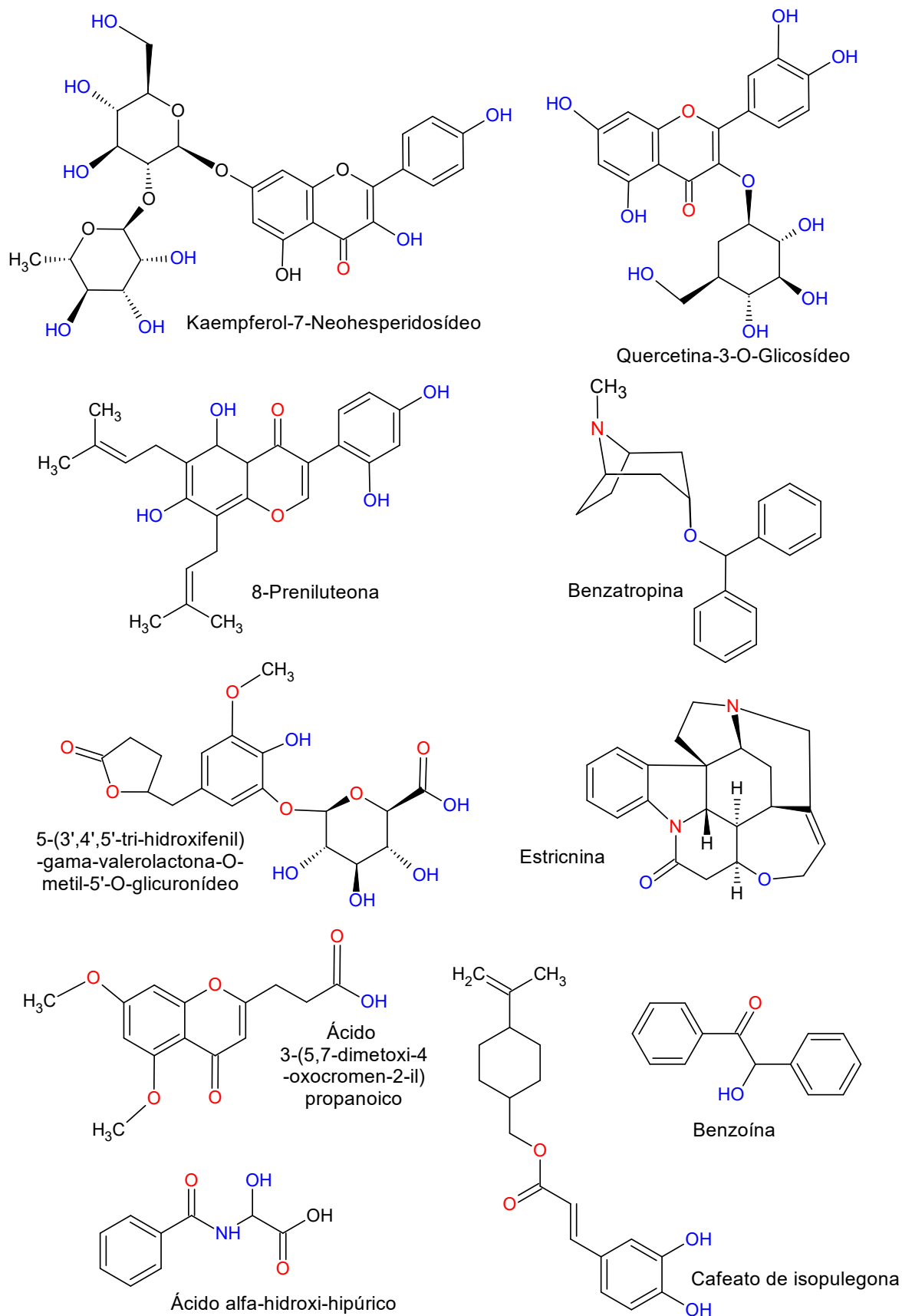
39	D/E/F	9,020	Aldobiurônico Ácido	M+Hac-H	415,1086	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	1,69	HMDB	Ácidos Urônicos	7264-19-9	Antibacteriano	HARLAPUR <i>et al.</i> , 2021.
40	A/B/C/D/E/F	9,170	Dopexamina	[M+NH <sub>4</sub> -H <sub>2</sub> O]	356,2708	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	4,77	HMDB	Catecolamina	86484-91-5	Antinociceptivo; Anti-inflamatório	VIJAYAKUMAR, 2002; BANDALA <i>et al.</i> , 2023.
41	D/E/F	9,172	Ácido alfa-hidroxi-hipúrico	[2M-H/ M-H]	389,1003	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	1,02	GNPS	Derivado de ácido fenólico	16555-77-4	Anti-inflamatório; antioxidante	GAO <i>et al.</i> , 2021; AGHILA-RANI <i>et al.</i> , 2023.
42	A/B/E/D	9,33	Benzoína	[M+Na] <sup>+</sup>	235,0735	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	2,55	HMDB	Cetona fenólica	119-53-9	Antioxidante; antimicrobiano	HACINI <i>et al.</i> , 2018; YAYLI <i>et al.</i> , 2022.
43	A/B/D/F	9,370	5-(3-{biciclo[2,2,1]heptano-2-iloxi}-4-metoxifenil)-1,4,5,6-tetra-hidropirimidin-2-ol	[M+H] <sup>+</sup>	317,1849	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-3,46	HMDB	Derivado da pirimidina	S.I.	Antimicrobiano	DHADUK; JOSHI, 2024.
44	A/C/D/E/F	9,601	D-(-)-Salicina	[M+H] <sup>+</sup>	331,1019	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub>	-3,32	GNPS	Glicosídeo fenólico	138-52-3	Antitumor; Neuroprotetivo	SABAA <i>et al.</i> , 2017; PARK <i>et al.</i> , 2021.
45	C/D/E/F	9,740	Sulfóxido de eremopetasina	[M+H] <sup>+</sup>	351,1640	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> S	4,27	HMDB	Sesquiterpenóide	202916-98-1	Anti-diabético	YANG <i>et al.</i> , 2022.
46	A/B/C/D/E/F	10,03	Estricnina	M-H <sub>2</sub> O-H	315,1501	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,27	HMDB	Alcaloide	57-24-9	Fotoprotetivo; antioxidante	TRAVASAROU <i>et al.</i> , 2019; LIU <i>et al.</i> , 2023.
47	A/B/C/D/E/F	10,28	Fosfato de L-histidinol	[M+NH <sub>4</sub> -H <sub>2</sub> O]	221,0792	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P	0.0	HMDB	Derivado de aminoácidos	25679-93-0	Antinociceptivo; Antimicrobiano	LIN <i>et al.</i> , 2017; JHA <i>et al.</i> , 2018.
48	A/B/D/E/F	10,28	Ribavirina	[M+H] <sup>+</sup>	243,0733	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	1,30	GNPS	Análogo de nucleosídeo	36791-04-5	Antiviral; Antifúngico; antioxidante	ALI <i>et al.</i> , 2024; WANG <i>et al.</i> , 2023; ABOZAID <i>et al.</i> , 2021.
49	A/B/C/D/E/F	10,770	Metil(3x,10R)-di-hidroxi-11-dodeceno-6,8-diinoato 10-glicosídeo	[M+H] <sup>+</sup>	399,1655	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>9</sub>	1,25	GNPS	Glicosídeo acetilênico	131752978	Anti-inflamatório; Anti-diabético; Antimicrobiano	XIN <i>et al.</i> , 2021; KUO <i>et al.</i> , 2021; PICCININ; ZIELINSKI; KUHNEN, 2023.
50	C/D/E/F	11,250	Cianidina 3-(3"-malonilglicosídeo)	M+H+NH <sub>4</sub> -	277,0746	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> O <sub>14</sub>	-1,08	HMDB	Antocianina	171828-61-8	Antioxidante	YANG <i>et al.</i> , 2023.



51	A/B/C	11,25 1	Ácido 3-(5,7-dimetoxi-4-oxocromen-2-il)propanoico	[M-H] <sup>-</sup>	277,0718	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	-0,72	GNPS	Derivado de cromona	NCGC00380414-01	Antioxidante	LIU <i>et al.</i> , 2023
52	A/B/C/D/E/F	11,38 0	Apigenina 7-O-(6"-malonil-apiosil-glicosídeo)	[M+H] <sup>+</sup>	651,1578	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> O <sub>17</sub>	3,37	HMDB	Glicosídeo flavonoide	520-36-5	Antioxidante; antimicrobiano	ALI <i>et al.</i> , 2021; TIZIANI <i>et al.</i> , 2022.
53	A/B/C/D/E/F	12,09 0	7-O-Succinil macrolactina A	[M+NH <sub>4</sub> -H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	502,2781	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> O <sub>8</sub>	-2,58	HMDB	Policetídeo	289663-58-7	Antifúngico	SALAZAR; ORTIZ; SANSINENEA, 2020.
54	A/B/C/D/E/F	13,30 3	Anidroretinol	M+K	307,1836	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub>	4,23	GNPS	Retinoide	1224-78-8	Antioxidante; Anticâncer	EL-BABA <i>et al.</i> , 2022; VAŠKOVÁ <i>et al.</i> , 2025.
55	A/B/C/D/F	13,51 0	1-hidroxicopano	[M+H] <sup>+</sup>	300,2138	C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> O	0,67	HMDB	Carotenoide	105-92-0	Antimicrobiano ; antioxidante	OSAWA <i>et al.</i> , 2010; LI <i>et al.</i> , 2020.
56	A/B/C/D/E/F	15,22 0	13-Docosenamida	[M+H] <sup>+</sup>	338,3416	C <sub>22</sub> H <sub>43</sub> NO	0,30	HMDB	Amida de ácido graxo	3061-72-1	Antimicrobiano ; fotoprotetivo	EL-GAZZAR <i>et al.</i> , 2025; VENKATACHALAM <i>et al.</i> , 2025.

**Leg. (legenda):** **A** = Extrato Etanólico das Folhas; **B** = Extrato Etanólico do Caule; **C** = Fração Acetato de Etila das Folhas; **D** = Fração Acetato de Etila do Caule; **E** = Fração Clorofórmica das Folhas; **F** = Fração Clorofórmica do Caule. **RT:** Tempo de Retenção. **Δ Ppm:** Variação do erro de massa por parte por bilhão. **Exp. (m/z):** Íon da relação massa/carga obtido experimentalmente pelo Q-TOF. **Cód.:** Código do *molecular feature*. **S.I.:** Sem informações encontradas na literatura.

**Figura 21** - Sugestão da representação química de moléculas putativas (UHPLC-HRMS) do caule, folha e frações de *Hancornia speciosa* oriundas do metabolismo especializado.



No tocante à atividade antimicrobiana, compostos fenólicos como a benzoína e o éster cafeato de isopulegona podem agir por múltiplos mecanismos, incluindo a desestabilização da membrana citoplasmática bacteriana, inibição de enzimas essenciais, formação de complexos com proteínas da parede celular e interferência no *quorum sensing* microbiano (FERNANDES; SÃO-JOSÉ, 2018; YAYLI *et al.*, 2021). Pesquisadores como Fournière *et al.*, (2020) abordam que esses mecanismos cooperam para a inibição do crescimento de patógenos, destacando-se sua aplicabilidade potencial em formulações cosmeceúticas e fitoterápicas.

Nos extratos etanólicos obtidos a partir do caule e das folhas de *Hancornia speciosa* Gomes, sobretudo nas frações em acetato de etila, foram anotados, de forma putativa, os metabólitos 5-(3',4',5'-tri-hidroxifenil)-gama-valerolactona-O-metil-5'-O-glicuronídeo, ácido 3-(5,7-dimetoxi-4-oxocromen-2-il)propanoico e ácido alfa-hidroxi-hipúrico. Esses compostos representam diferentes subclasses de metabólitos fenólicos com atividades biológicas relevantes.

A molécula 5-(3',4',5'-tri-hidroxifenil)-gama-valerolactona-O-metil-5'-O-glicuronídeo é um derivado de metabolização microbiana de proantocianidinas (tannos condensados), os quais são oligômeros de flavanóis como catequina e epicatequina, com grupos fenólicos e glicuronídeos que conferem elevada capacidade antioxidante (ANESI *et al.*, 2020). A biossíntese de proantocianidinas inicia-se a partir do ácido chiquímico, que fornece o anel fenólico (via L-fenilalanina e ácido cinâmico) e converge com a via dos flavonoides (WANG *et al.*, 2020).

Seu mecanismo de ação envolve a neutralização de ERO'S e espécies reativas ao nitrogênio (ERN'S) por meio de doação de hidrogênios fenólicos e estabilização dos radicais por ressonância. Além disso, a glicuronidação, ou seja, a transformação de substâncias lipossolúveis em compostos mais hidrossolúveis (via detoxificação) pode sugerir quimicamente uma maior solubilidade em meio aquoso, favorecendo a biodisponibilidade e potencializando os efeitos biológicos *in vivo* (TSIARA *et al.*, 2025). Pesquisadores como Le *et al.*, (2025) evidenciam que esses compostos também podem inibir vias redox-dependentes, como a ativação de NF-κB e MAPKs, implicadas na resposta inflamatória.

O ácido 3-(5,7-dimetoxi-4-oxocromen-2-il)propanoico é um composto cumarínico metoxilado, cuja estrutura cromofórica confere absorção eficiente na

região UV-A, apontando possível atividade fotoprotetora por mecanismo de absorção e dissipação da radiação ultravioleta, evitando a ocorrência do estresse oxidativo e danos celulares induzidos por radiação (FAN *et al.*, 2022). Além disso, as cumarinas são conhecidas por inibir enzimas como tirosinase, acetilcolinesterase e DNA girase bacteriana, o que aponta para potenciais ações antioxidante, neuroprotetora e antimicrobiana. A presença dos grupos metoxila e do ácido carboxílico lateral pode modular a lipofilicidade e facilitar interações moleculares com alvos enzimáticos (ŞAHİN *et al.*, 2023).

Sua biossíntese no metabolismo especializado da *Hancornia speciosa* se inicia pela ortohidroxilação do ácido p-cumárico leva à formação de ácido o-cumárico, que sofre lactonização espontânea ou enzimática (mediada por uma oxigenase) para originar o esqueleto cumarínico (cromen-2-ona). Substituições posteriores com grupos metoxila nas posições 5 e 7 são catalisadas por O-metiltransferases específicas. A cadeia lateral propanoica pode ser adicionada por condensação com malonil-CoA (via poliquetídeo sintase-like) ou oriunda da extensão de cadeia por mecanismos semelhantes à biossíntese de ácidos fenólicos alquílicos (PIETIÄINEN *et al.*, 2016; ELMUSA; ELMUSA, 2024).

Já o ácido alfa-hidroxi-hipúrico, um derivado fenólico de estrutura híbrida entre ácido hipúrico e um ácido alfa-hidroxicarboxílico, apresenta potencial atividade antioxidante e antimicrobiana (YANG *et al.*, 2024). Seu grupo alfa-hidroxila adjacente à carbonila permite quelar íons metálicos pró-oxidantes, inibindo reações de peroxidação, além de poder interferir na integridade da membrana celular microbiana por mecanismos similares aos dos ácidos fenólicos simples. A porção benzamídica, por sua vez, pode participar de interações  $\pi$ - $\pi$  com proteínas-alvo ou com componentes lipídicos da membrana, reforçando sua atividade biológica (AL-HAZMI *et al.*, 2023).

A formação do ácido alfa-hidroxi-hipúrico no metabolismo especializado ocorre pela conjugação de ácido benzóico com glicina, catalisada por aciltransferases dependentes de CoA (TAN *et al.*, 2024). Posterior, passa pela hidroxilação enzimática na posição  $\alpha$  por hidroxilases dependentes de NADPH, oriundas do metabolismo secundário (possivelmente relacionadas à oxidação de derivados do ciclo do ácido shikímico ou do metabolismo do fenilpropanoide). A hidroxilação pode ocorrer como etapa de detoxificação, sinalização ou como

modificação final de compostos fenólicos em tecidos com alta atividade metabólica, como folhas e caules jovens (MA *et al.*, 2021; STASZEK *et al.*, 2021).

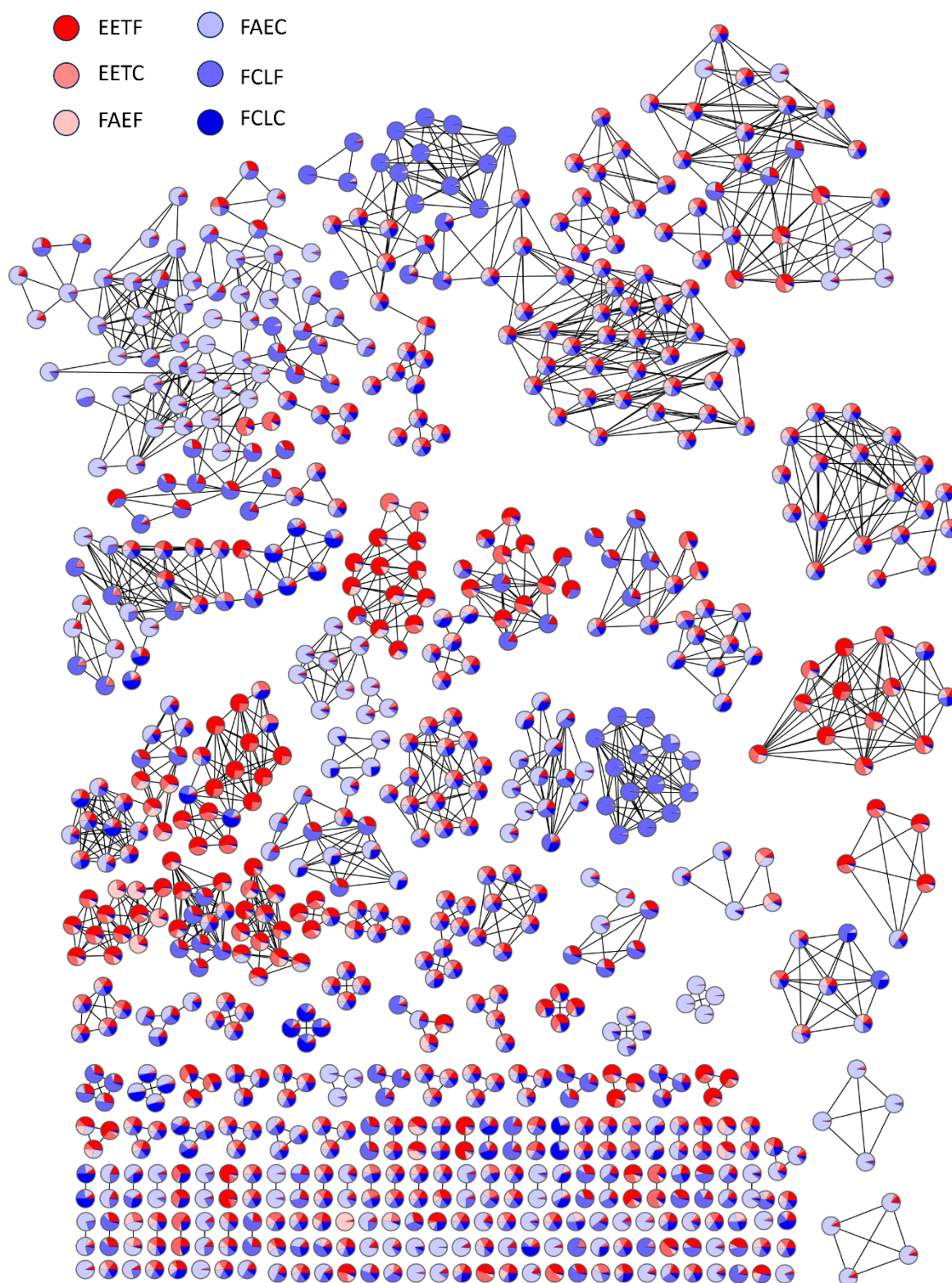
A biossíntese destes principais compostos anotados nos extratos e frações de *H. speciosa* pode também ocorrer via interações planta-microbiota endofítica, já que, por exemplo, ácidos hipúricos e seus derivados são relatados como metabólitos resultantes de processos de co-metabolismo planta-micro-organismo (PRUSS *et al.*, 2023). Essas moléculas, isoladamente ou em sinergia, representam fortes candidaturas para aplicações nas áreas de cosmetologia, farmacognosia e biotecnologia farmacêutica, dada sua distribuição majoritária nas frações acetato de etila das folhas e do caule, direcionando uma afinidade intermediária polar-lipofílica que favorece sua extração e funcionalidade em formulações tópicas e sistêmicas.

A partir da anotação dos compostos por meio dos principais bancos de dados de metabólitos (GNPS, MassBank, HMDB), foi possível construir redes moleculares representativas dos extratos etanólicos e de suas frações (clorofórmica e acetato de etila) oriundas do caule e das folhas de *Hancornia speciosa*. Essas redes configuram uma impressão digital química (chemical fingerprint) do metabolismo especializado desta espécie, evidenciando a diversidade estrutural e a complexidade da composição metabólica.

A visualização gráfica das redes foi realizada por meio do *software* Cytoscape™, conforme demonstrado na **Figura 22**. A construção da rede baseou-se na similaridade espectral entre os compostos detectados por espectrometria de massas tandem (MS/MS), onde a proximidade espectral entre os espectros de fragmentação sugere relações estruturais. Cada nodo (*node*) da rede representa uma molécula ou íon precursor detectado no conjunto de dados, enquanto as arestas (*edges*) conectam pares de compostos que compartilham alta similaridade espectral (LECLAIR *et al.*, 2022).

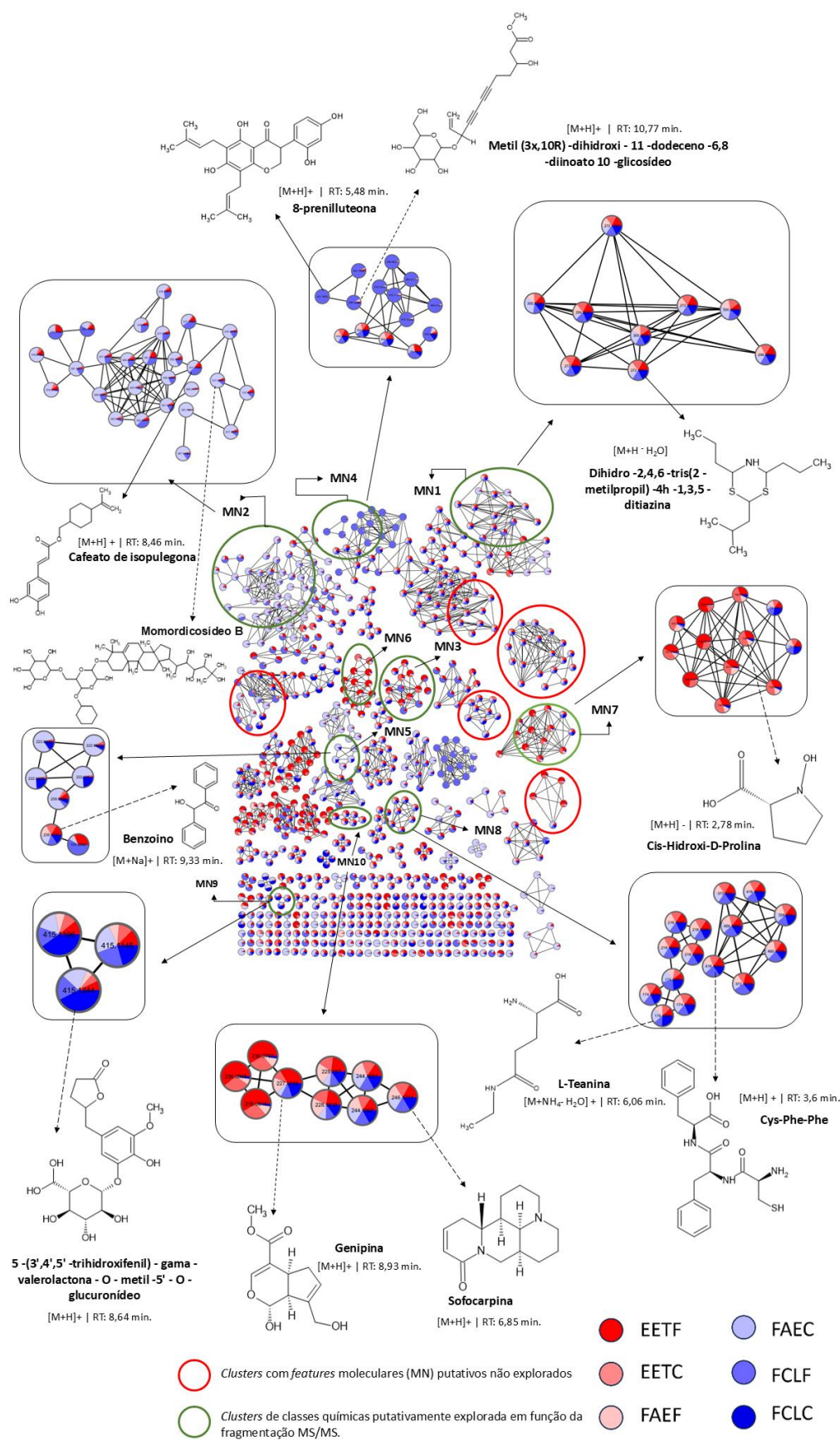
As moléculas foram organizadas em *clusters* modulares, que reúnem compostos estruturalmente correlacionados e, muitas vezes, pertencentes a uma mesma classe química ou biossintética. Os *nodes* foram codificados por cores distintas, representando a origem das substâncias conforme sua matriz de extração. Essa codificação visual permite rastrear a distribuição das substâncias entre os diferentes compartimentos vegetais e polaridades de frações.

**Figura 22** - Impressão digital química de extratos e frações do caule e folha de mangaba por redes moleculares (FBMN/GNPS) via *Cytoscape*.



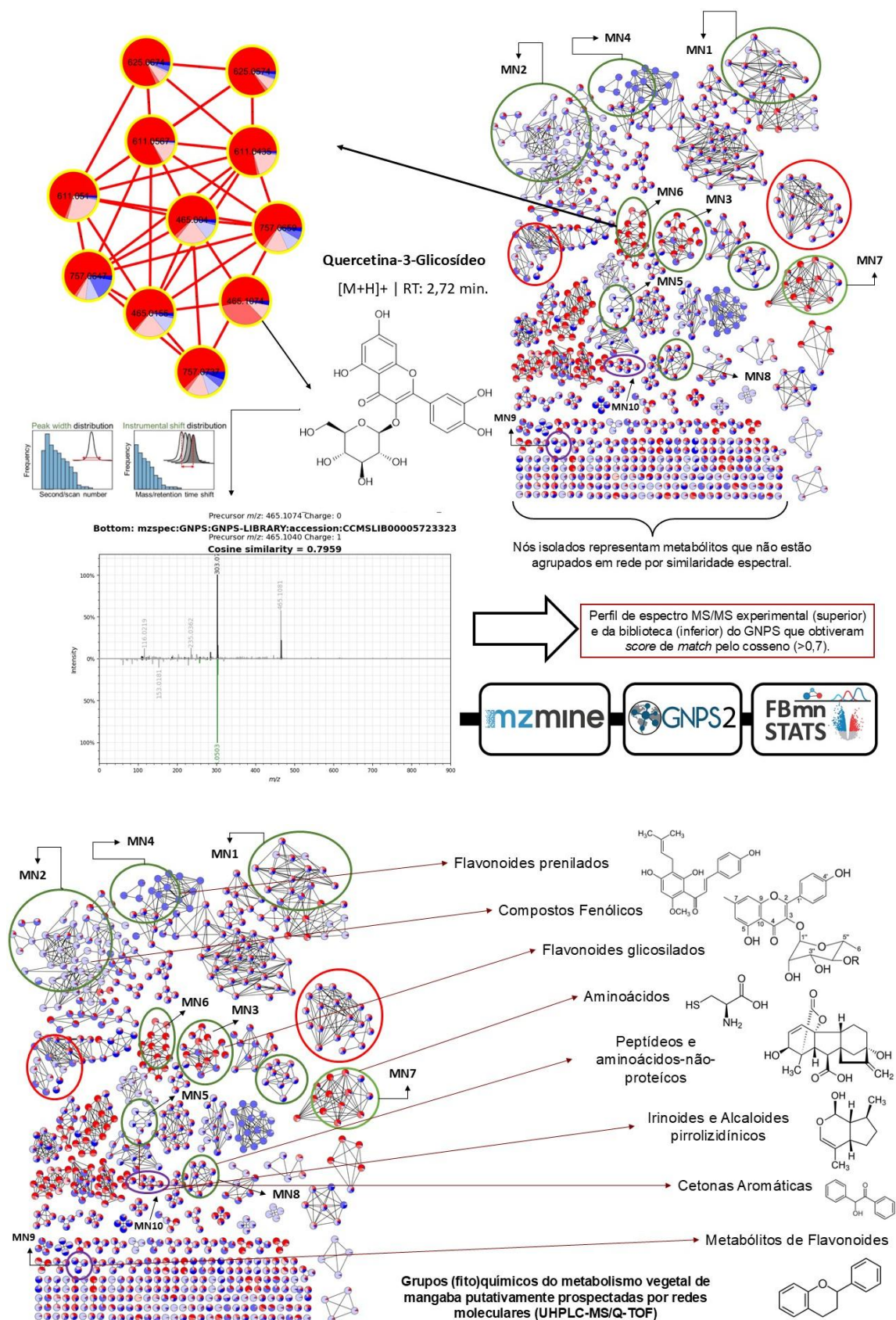
Fonte: Aatoria (2025).

**Figura 23** - Rede molecular de extratos de mangaba contendo-se informações dos clusters com uma molécula representando sua classe química.





**Figura 24** - Principais classes químicas destacadas na rede molecular do caule e da folha de mangaba com ênfase em compostos fenólicos.



Fonte: Autoria (2025).



A posição dos *nodes* no espaço da rede molecular reflete a similaridade estrutural e/ou espectral entre os compostos, estabelecida com base em padrões comuns de fragmentação observados por espectrometria de massas tandem (MS/MS). A presença de uma aresta (*edge*) entre dois nós indica uma alta correlação espectral entre os íons precursores, o que aponta similaridade química, seja por origem biossintética comum, seja por modificações estruturais recorrentes, como glicosilação, metilação, acilação ou oxidação (KIM *et al.*, 2020).

A anotação das redes moleculares permitiu a identificação putativa de mais de dez classes químicas, destacando-se ao menos uma substância representativa por *cluster* na **Figura 23**. Por critérios de confiabilidade na interpretação espectral, foram excluídos da rede os nós relacionados a artefatos do branco instrumental, garantindo maior robustez aos resultados. Contudo, diversos agrupamentos permanecem não elucidados, fato atribuível à complexidade química da matriz vegetal, à presença de possíveis metabólitos inéditos ou de baixa abundância, e à limitação dos bancos de dados espectrais disponíveis, reforçando a importância de abordagens complementares, como anotação manual assistida, isolamento guiado por bioatividade e validação por espectroscopia.

Os *clusters* distintos observados na rede representam famílias químicas bem definidas, incluindo flavonoides, alcaloides, chalconas, polipeptídeos, carboidratos, iridoides e cumarinas, conforme ilustrado na **Figura 24**. A ocorrência dessas classes está intimamente relacionada às vias metabólicas especializadas da espécie *Hancornia speciosa*, mediante típica ocorrência em ambientes tropicais e adaptada a condições de estresse abiótico, como radiação solar intensa, déficit hídrico e pressão de herbivoria como é relatado por Bitencourt *et al.*, (2020). Tais condições ambientais favorecem a ativação de rotas biossintéticas como o caminho dos fenilpropanóides, mevalonato e metil-eritritol fosfato, responsáveis pela produção de metabólitos secundários com funções ecológicas como defesa química, sinalização e proteção antioxidante (NAIR; DIVAKARAN; PILLAI, 2020).

Metabólitos especializados como o cafeato de isopulegona (MN2), 8-prenilluteona (MN4), sofocarpina (MN10) e quercetina-3-O-glicosídeo (MN6) destacaram-se como compostos majoritários nos *molecular networkings* (MN) da

impressão digital química obtida dos extratos e frações de *Hancornia speciosa*. A distribuição diferencial desses arcabouços moleculares nas amostras está fortemente relacionada à polaridade dos solventes utilizados, ao tecido vegetal analisado (caule vs. folha), bem como à especificidade biossintética da planta frente a estímulos ambientais, fisiológicos ou ontogenéticos (ZHANG *et al.*, 2020; YAGMUR *et al.*, 2025).

Os flavonoides glicosilados, como no MN6 (quercetina-3-O-glicosídeo), foram mais abundantemente detectados nos extratos etanólicos do caule e folha, o que se justifica pela elevada polaridade dessas moléculas, que possuem grupos hidroxila e unidades glicosídicas que favorecem sua extração em solventes polares (KHODZHAIEVA *et al.*, 2021). Autores como Gonçalves *et al.*, (2019) tem conseguido detectar flavonoides glicosilados de extratos oriundos de partes aéreas de mangaba por detectores cromatográficos hifenados. Biossinteticamente, esses compostos são derivados da via do ácido shiquímico e fenilpropanoides, sendo a quercetina um flavonoide amplamente biossintetizada pelas plantas como resposta à radiação UV, estresse oxidativo e ataque de patógenos (FERREYRA; SERRA; CASATI, 2021). A pesquisa de Bai *et al.*, (2022) aborda que a glicosilação de flavonoides aumenta a solubilidade em água e reduz a toxicidade, facilitando o transporte intracelular e armazenamento em vacúolos.

Por outro lado, os flavonoides prenilados, como a 8-prenilluteona (MN4), foram anotados de forma predominante nas frações clorofórmicas das folhas, o que reflete sua menor polaridade e maior afinidade por solventes de polaridades intermediárias ou semi-apolares. Esses compostos resultam da prenilação de flavonoides básicos - uma modificação catalisada por enzimas preniltransferases que transferem unidades de isopreno, geralmente a partir de derivados do pirofosfato de dimetilalila (DMAPP), da via do mevalonato ou MEP (metileritritol-fosfato) (TANG *et al.*, 2025). De acordo com Osorio *et al.*, (2021), flavonoides prenilados apresentam maior lipofilicidade, o que aumenta sua permeabilidade em membranas celulares e potencializa atividades biológicas como ação antimicrobiana, anti-inflamatória e antioxidante (MORANTE-CARRIEL *et al.*, 2024).

A sofocarpina (MN10), um alcaloide do tipo quinolizidina, foi detectada tanto nos extratos do caule quanto nas folhas, assim como nas frações em

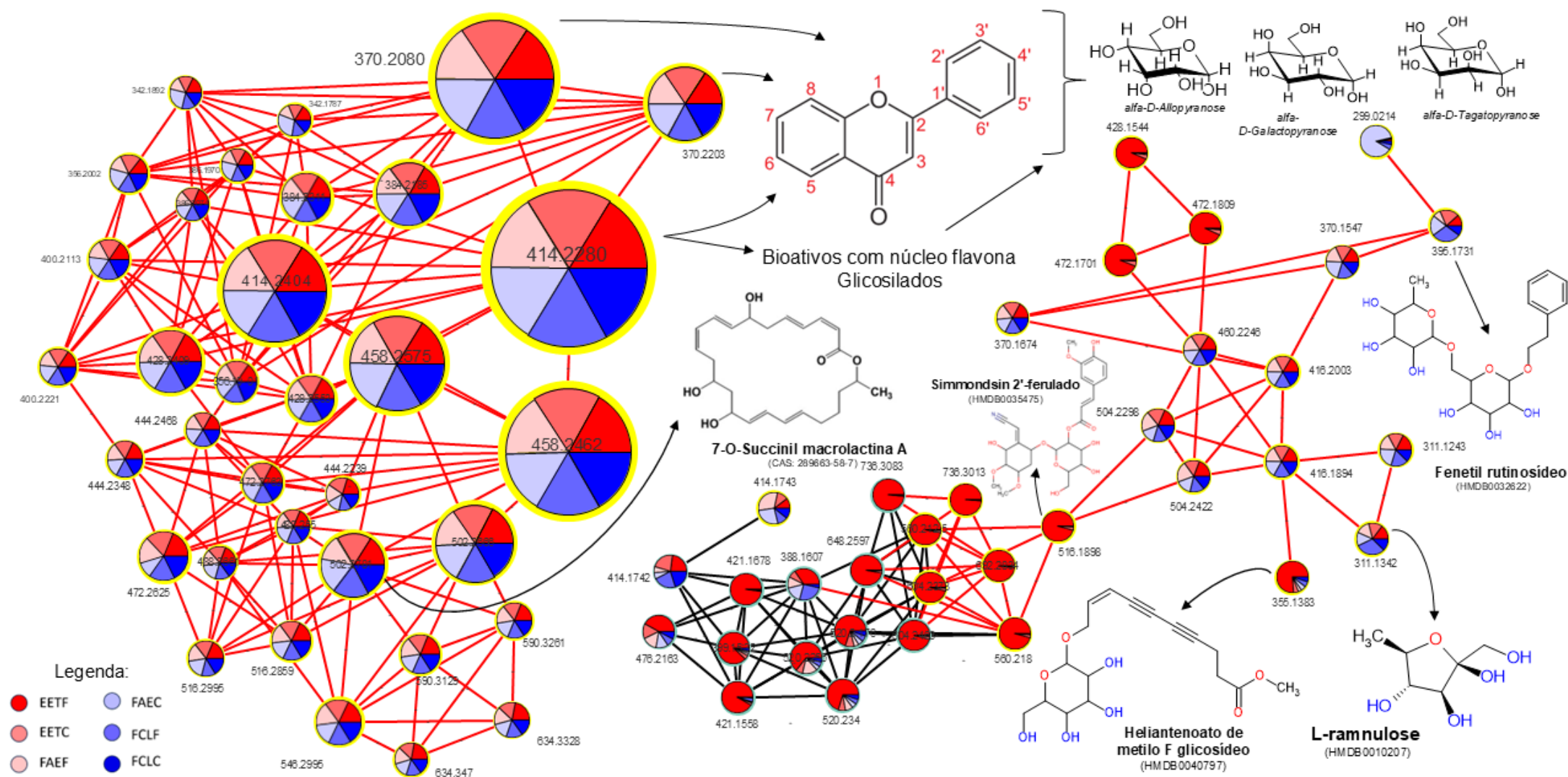
acetato de etila e clorofórmicas. Alcaloides quinolizidínicos são metabólitos nitrogenados derivados da lisina, e sua presença constante nas diferentes matrizes da planta reflete uma atividade biossintética basal relacionada à defesa química contra herbivoria (WINK *et al.*, 2019). Estes compostos apresentam atividade citotóxica, neuroativa e antimicrobiana, sendo promissores como protótipos em formulações com atividade bioativa controlada (ROMEO *et al.*, 2018; CELY-VELOZA; KATO; COY-BARRERA, 2023).

Já os iridoides glicosilados, encontrados em todas as amostras analisadas, são derivados da via do geranil pirofosfato (GPP) e fazem parte da classe dos monoterpenoides cíclicos (WASER; RINNER, 2016). A glicosilação aumenta sua estabilidade e biodisponibilidade. Iridoides são metabólitos típicos da família Apocynaceae, com ações anti-inflamatórias, hipoglicemiantes e protetoras da matriz extracelular cutânea, características que os tornam potenciais candidatos para formulações cosmeceúticas e dermofarmacêuticas (DE-LUCA *et al.*, 2014; NAIDOO *et al.*, 2022).

Mesmo diante da complexidade da matriz vegetal, a detecção seletiva e recorrente desses metabólitos em determinadas frações aponta para um padrão biossintético e químico específico da *Hancornia speciosa*, o que pode ser explorado para o desenvolvimento de aplicações biotecnológicas, especialmente em bases galênicas e formulações com atividades direcionadas. Por exemplo, flavonoides glicosilados podem atuar como ativos antioxidantes e anti-inflamatórios em emulsões dermocosméticas; já os prenilflavonoides e iridoides podem ser moduladores de permeação e potenciais conservantes naturais com função bioativa (APAZA-TICONA *et al.*, 2021; AN *et al.*, 2025). A sofocarpina, por sua vez, pode atuar como agente antimicrobiano de amplo espectro, especialmente em formulações tópicas para pele ou couro cabeludo.

Nesta perspectiva, a **Figura 25** destaca a rede molecular oriunda do MN3 e do MN8 onde é possível visualizar a presença putativa de flavonoides glicosilados e grupos de açúcares e peptídeos, respectivamente, em função da intensidade do nodo mediante sinal analítico para capacidade antioxidante, sendo possível estabelecer uma correlação entre os compostos, sinal analítico e a atividade biológica.

**Figura 25** - Correlação de estrutura-atividade com base em rede molecular na formação por sinal iônico.



Autoria (2025).

A análise da rede molecular da **Figura 25** gerada a partir dos dados de UHPLC-MS/Q-TOF no GNPS com anotação também do HMDB, permite compreender de forma aprofundada a relação estrutura-atividade dos metabólitos presentes nas amostras vegetais analisadas. O tamanho de cada nodo na visualização da rede pode ser ajustado conforme a intensidade do sinal analítico obtido para aquele composto específico, que por sua vez está diretamente relacionado à sua abundância relativa nas amostras.

Em abordagens integradas à atividade biológica, como neste estudo, onde a atividade antioxidante frente ao radical DPPH· foi considerada, é possível correlacionar os compostos predominantes (*nodes* maiores) com as amostras bioativas. Assim, a análise da rede não aponta somente relações estruturais, como também destaca, estatisticamente, os metabólitos com maior influência potencial na atividade observada, guiando a interpretação da estrutura-atividade com base na abundância relativa e distribuição nos diferentes extratos (HE *et al.*, 2022).

Observou-se uma porção da rede (MN3 e MN8) altamente conectada composta majoritariamente por flavonoides glicosilados, com *nodes* de maiores dimensões localizados em regiões da rede associadas às amostras EETF, EETC e FAEC, justamente aquelas que apresentaram maior atividade de sequestro do radical DPPH·. Esses compostos se mostram estruturalmente semelhantes entre si, com o se núcleo flavona, como indicado pelo alto grau de similaridade espectral e o compartilhamento de fragmentos moleculares comuns. Os gráficos circulares incorporados aos *nodes*, que ilustram a contribuição relativa de cada amostra para aquele metabólito, sustenta essa associação direta entre a presença de flavonoides glicosilados em função de um arcabouço molecular com núcleo flavona e a bioatividade antioxidante observada por metabolômica não-alvo.

Autores como Zhong *et al.*, (2022) relata os desafios da anotação de metabólitos por fragmentação de flavonoides glicosilados de alimentos, sendo necessário um perfil de anotação de nível 1 com isolamento para uma identificação mais concreta, na qual por massas (MS/MS) é possível direcionar a possibilidade de haver moléculas com núcleo flavona com diferentes substituições. A glicosilação dos flavonoides ocorre em diferentes posições do

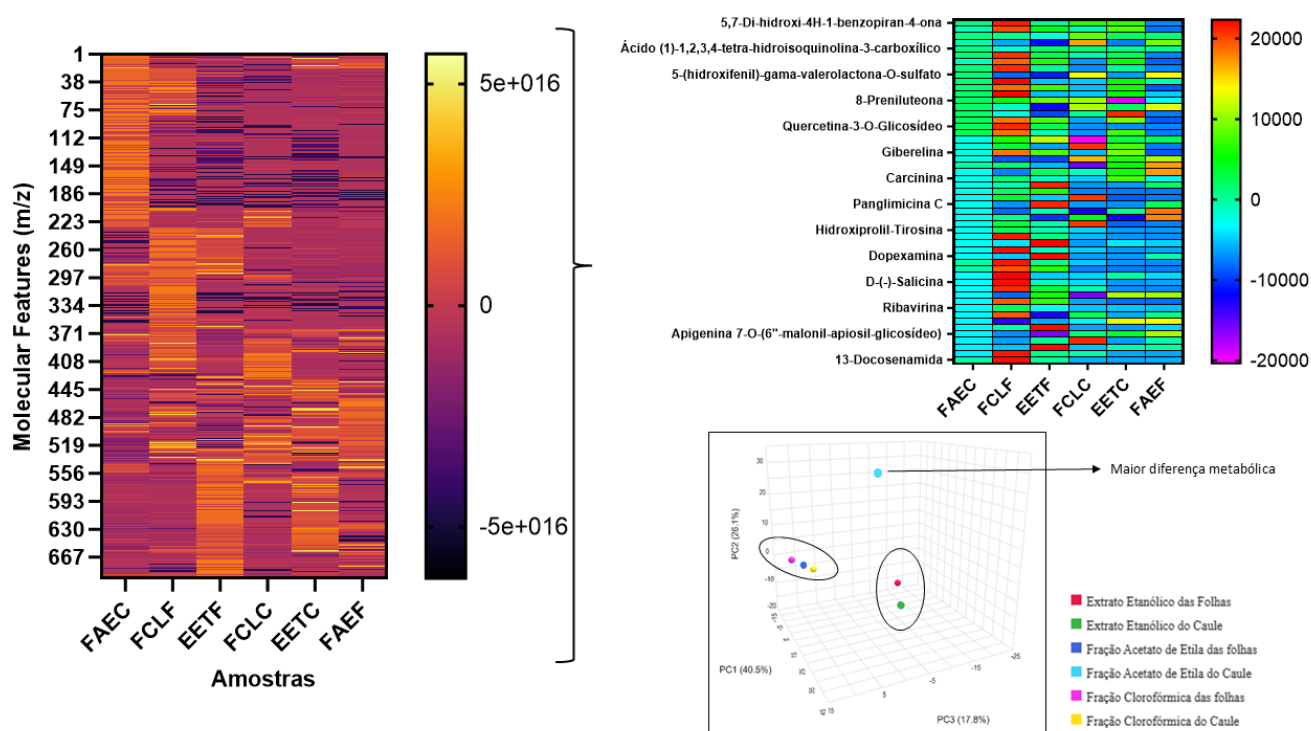
anel aglicona, como nos carbonos C-3, C-5, C-7 e C-4', revelando a atuação de glicosiltransferases específicas nos processos biossintéticos das espécies vegetais analisadas (XIAO *et al.*, 2021; TIAN *et al.*, 2024). As unidades de açúcar presentes nesses compostos incluem aldo-hexoses como alfa-D-galactopiranoose e alfa-D-alopiranoose, bem como desoxipentoses como L-ramnulose e tagatopiranoose, como sugeridos na rede molecular. Esse padrão de glicosilação influencia diretamente a bioatividade dos flavonoides ao aumentar sua solubilidade em meio aquoso, modular sua capacidade antioxidante por efeitos eletrônicos e estéricos, e favorecer mecanismos eficientes de doação de elétrons e átomos de hidrogênio (DAHIYA *et al.*, 2023; TENG *et al.*, 2023). A presença desses açúcares pode também contribuir para a estabilização dos radicais livres gerados durante o processo de neutralização do DPPH, intensificando a resposta antioxidante (ANDREW; JAYARAMAN, 2020).

Além disso, a densidade de conexões entre os nodos indica que os metabólitos compartilham alta similaridade estrutural, o que sugere pertencerem a famílias químicas específicas com pequenas variações nos padrões de substituição. Dentre os compostos destacados estão derivados como fenetil-rutinosídeo, Simmondsin 2'-ferulado, helianotenato de metil F glicosídeo e 7-O-succinil macrolactina A, alguns não pertencentes ao núcleo dos flavonoides clássicos, mas ainda assim relacionados ao metabolismo secundário fenólico. A presença desses compostos, associada à forte atividade antioxidante das amostras que os contém, aponta para uma diversidade química funcional envolvida nos mecanismos de proteção contra espécies reativas de oxigênio (MASHIANE *et al.*, 2021; FEKI *et al.*, 2022).

A associação entre a estrutura química desses metabólitos, sua abundância relativa (refletida pelo tamanho dos nodos) e a bioatividade observada sustenta a hipótese de que os flavonoides glicosilados representam os principais agentes responsáveis pela atividade antioxidante nas amostras analisadas. Esses fatores ressaltam um perfil químico característico com potencial valor biotecnológico, especialmente em formulações cosmeceúticas e nutracêuticas. A presença recorrente desses compostos nas amostras mais ativas também os posiciona como potenciais marcadores químicos para padronização de extratos com propriedades antioxidantes.

Direcionado ao perfil de anotação de compostos por metabolômica, a **figura 26** apresenta os mapas de calor que ilustram as intensidades de sinal de metabólitos detectados por espectrometria de massas ( $m/z$ ) em diferentes extratos e frações de *Hancornia speciosa* Gomes, e uma análise de componentes principais por similaridade espectral de cada uma das amostras, obtidas estatisticamente pelo *Feature-based Molecular Networking Statistic* do GNPS2.

**Figura 26** - Mapa de calor da correlação de metabólitos presentes nas amostras de mangaba via FBMN Statistic GNPS2.



Fonte: Autoria (2025).

Na **figura 26**, o primeiro mapa de calor (painel esquerdo) representa as *features* moleculares detectadas por UHPLC-HRMS/Q-TOF, organizadas no eixo vertical conforme valores de razão massa/carga ( $m/z$ ), em ordem crescente. No eixo horizontal, estão dispostas as diferentes amostras analisadas: extratos etanólicos do caule (EETC) e da folha (EETF), frações clorofórmicas do caule (FCLC) e da folha (FCLF), e frações de acetato de etila do caule (FAEC) e da folha (FAEF). O gradiente de cores, que varia do roxo (baixa intensidade) ao

amarelo (alta intensidade), indica a abundância relativa dos metabólitos em cada amostra.

A análise visual revela padrões distintos de distribuição dos metabólitos entre as diferentes frações. Na fração de acetato de etila do caule (FAEC), observa-se predominância de *features* com baixo valor de  $m/z$ , associadas a intensidades variáveis. Isso sugere um enriquecimento em metabólitos de menor massa molecular, possivelmente compostos fenólicos ou flavonoides de estrutura simples, tipicamente mais polares e com boa solubilidade em acetato de etila.

Por outro lado, os extratos etanólicos (EETC e EETF) e as frações clorofórmicas (FCLC e FCLF) apresentam maior densidade de sinais nas faixas médias e elevadas de  $m/z$ , o que pode indicar a presença de metabólitos especializados menos polares e de maior complexidade estrutural, como alcaloides, esteróis, terpenos ou derivados de lipídios. Especialmente nas frações clorofórmicas, compostos de maior hidrofobicidade tendem a ser mais abundantes, em concordância com a literatura sobre solventes de extração apolares (MATOS *et al.*, 2021).

A coloração mais intensa (tons amarelados) em regiões de  $m/z$  médio a alto nos extratos etanólicos e nas frações clorofórmicas indica maior abundância relativa desses compostos nessas matrizes. Por sua vez, a FAEC apresenta uma distribuição mais uniforme, com intensidades mais moderadas ao longo de todo o espectro de  $m/z$ , refletindo uma menor concentração relativa de compostos bioativos nessas condições.

O segundo mapa de calor (painel superior direito) apresenta o perfil de abundância de metabólitos anotados na rede molecular, com identificação de compostos putativos como apigenina, quercetina, ribavirina e dopexamina, entre outros. A distribuição desses compostos corrobora os padrões observados anteriormente, reforçando a distinção entre os perfis químicos das amostras e indicando que a anotação de substâncias bioativas é consistente com as frações onde se observam maiores intensidades de sinal.

A análise de componentes principais (PCA), exibida no gráfico 3D no canto inferior direito, sustenta as diferenças entre os grupos amostrais. A separação mais pronunciada ao longo do primeiro componente principal (PC1), responsável por 40,5% da variância, demonstra que a maior parte da variação



metabólica entre as amostras está relacionada a este eixo. O PC2 e o PC3 explicam 26,1% e 17,8% da variância, respectivamente, completando uma visualização tridimensional robusta da diferenciação química entre as amostras. A maior distinção metabólica observada para a fração em de acetato de etila do caule (FAEC) enfatiza um perfil metabólico singular, com potencial enriquecimento em compostos bioativos relevantes para estudos fitoquímicos ou biotecnológicos.

Essas observações direcionam estudos futuros de forma *targeted*, permitindo a priorização de amostras e faixas de  $m/z$  para identificação e isolamento de metabólitos bioativos com promissoras aplicações. Além disso, os dados podem servir como base para estudos comparativos envolvendo a metabolômica de outras partes da planta ou condições experimentais.

Mediante o vasto perfil de metabólitos oriundos de drogas vegetais de partes aéreas de mangaba o perfil químico por GC-MS foi utilizado para investigar compostos voláteis, semivoláteis e de baixo peso molecular presentes nos extratos etanólicos da folha (EETF) e do caule (EETC) de *Hancornia speciosa* segundo seus respectivos cromatogramas de íons totais (TIC's) na **figura 27**. Essa abordagem complementou os dados obtidos previamente por UHPLC-MS/Q-TOF, permitindo a construção de um panorama mais amplo sobre os constituintes químicos desses extratos. A análise buscou identificar moléculas de diferentes classes químicas, essenciais para compreender o potencial biológico e tecnológico da planta.

Os resultados oriundos da **tabela 7** apontaram que a maioria dos compostos detectados putativamente pertence a três classes principais: carboidratos, compostos fenólicos e ácidos fatídicos. Esses grupos químicos desempenham papéis importantes em potenciais aplicações galênicas, dada sua versatilidade e propriedades funcionais (GHOSH; KARMAKAR, 2021; SUN; SHAHRAJABIAN, 2023). Por exemplo, os carboidratos, representados de forma destacada pela Alfa-d-6,3-Furanose, que apresentou o maior percentual de área no cromatograma do EETF, possuem características higroscópicas e estruturais que os tornam ideais para sistemas de liberação controlada, como géis e emulsões (REVATHI *et al.*, 2017).

Os compostos fenólicos, como o catecol e o ácido quínico, predominantes no EETC, apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que são

especialmente relevantes para formulações cosmecêuticas e dermatológicas (HU *et al.*, 2023; BENALI *et al.*, 2024).

**Tabela 7** - Anotação de compostos oriundos dos EETF e EETC de mangaba via GC-MS.

Cód.	RT	Composto anotado	Fórmula	% de Área	% de Altura	IR <sub>Nist</sub>	IR <sub>Adams</sub>	Amostra
57	4,576	2-Ciclopenten-1-ona	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	0,23	0,82	883	883	EETF
58	8,324	4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	0,37	1,27	845	831	EETC
59	8,892	4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	0,69	1,78	845	831	EETF
60	10,024	Cicloexanol	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O	2,37	4,77	1196	1171	EETF
61	10,946	Catecol	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	8,16	2,64	1122	1141	EETC
62	11,194	Catecol	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	2,33	52,52	1122	1254	EETF
63	12,124	Citronelol	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O	3,01	8,17	1179	1223	EETF
64	12,766	Geraniol	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	4,06	10,61	1228	1249	EETF
65	15,409	2,6-Octadieno	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub>	0,64	1,51	985	1338	EETF
66	15,784	p-Mentano-3,8-diol	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	3,27	7,63	1320	1012	EETF
67	16,139	5-Octadecenal	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O	2,3	5,3	2007	2007	EETC
68	16,462	(-)-Beta-elemeno	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	0,24	0,62	1398	1389	EETF
69	17,655	2-Hidroxi-4-metilbenzaldeído	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	0,79	1,35	1316	1302	EETF
70	20,085	Cicloexano, 1,1'-etilidenobis	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub>	0,36	0,61	1476	1476	EETF
71	20,176	Ácido ciclobutanocarboxílico	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	0,6	1,2	1702	1702	EETF
72	20,413	Elemol	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	0,76	1,86	1522	1548	EETF
73	21,209	Ácido quínico	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	21,15	9,18	1852	1852	EETC
74	21,970	Ácido 3-hidroxidodecanóico	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	9,04	3,62	1733	1786	EETF
75	22,907	2-Naftalenometanol	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O	1,39	2,9	1626	1630	EETF
76	23,447	3-O-Metil-D-glicose	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	24,05	5,21	1647	1647	EETC
77	25,145	Alfa-d-6,3-Furanose	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	42,53	4,24	1541	1541	EETF
78	26,424	Criptomeridiol	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	1,64	3,36	1813	1813	EETF
79	27,319	Pentadecanal	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O	0,53	1,29	1701	1701	EETC
80	27,479	Éster metílico do ácido hexadecanóico	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	1,96	5,66	1878	1921	EETC
81	28,843	3-buten-2-ol	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	3,11	7,57	1455	1376	EETC
82	32,416	1-Naftalenopropanol	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O	2,77	8,35	2222	2161	EETC
83	43,340	Esqualeno	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub>	0,38	0,8	2914	2914	EETF
84	45,673	Estigmasterol	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	6,49	13,02	2739	2739	EETC
85	53,911	Lupeol	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O	3,79	3,17	2848	2848	EETF
86	57,598	Lupeol	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O	12,04	2,25	2848	2848	EETC

**Legenda:** Cód. = Código da molécula; RT = Tempo de Retenção; IR<sub>Nist</sub> = Índice de Retenção via Biblioteca do NIRST; IR<sub>Adams</sub> = Índice de Retenção via biblioteca do Adams. **Fonte:** Autoria (2025).

Por sua vez, os ácidos carboxílicos, como o ácido 3-hidroxidodecanóico detectado no EETF, possuem propriedades antimicrobianas e emulsificantes, conferindo maior estabilidade e funcionalidade às formulações (MONDAL; ACHARJEE, 2022; BRUGGER *et al.*, 2024).

Essas classes químicas predominantes refletem diretamente as rotas biossintéticas da planta, que geram metabólitos secundários de alta relevância

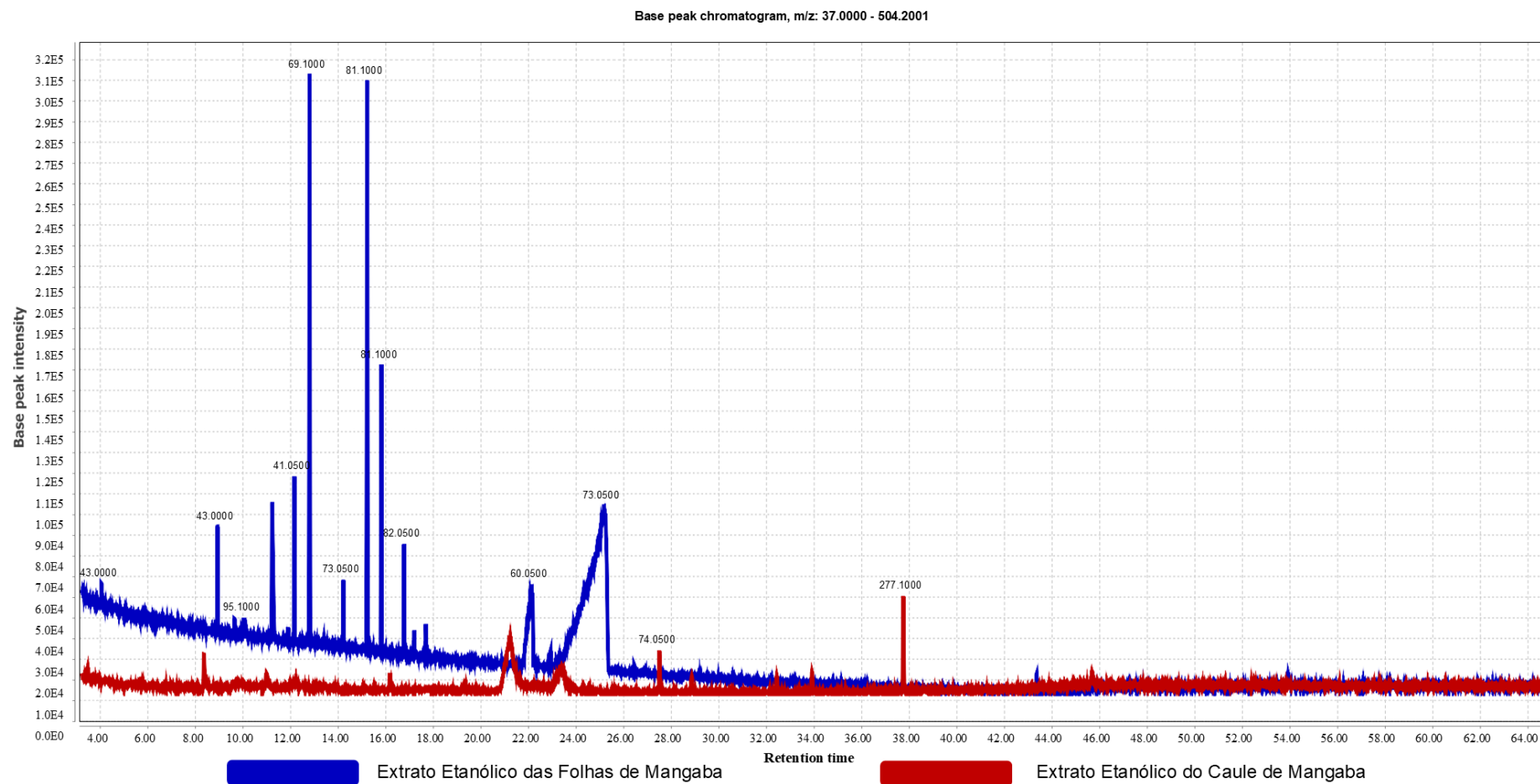
bioativa (JAN *et al.*, 2021). As condições de cultivo, a sazonalidade e o perfil de coleta da *Hancornia speciosa* exercem um importante papel na determinação do perfil químico dos extratos. Alterações ambientais, como variações na disponibilidade de nutrientes, luminosidade e regime hídrico, influenciam diretamente as vias metabólicas que sintetizam carboidratos, compostos fenólicos e ácidos carboxílicos (CHADA *et al.*, 2023).

Logo, compreender e controlar esses fatores é fundamental para garantir a reprodutibilidade e a padronização dos extratos vegetais, assegurando seu desempenho funcional em formulações galênicas e outras aplicações biotecnológicas. Avaliar essas variáveis no contexto da sazonalidade e do manejo agrícola é, portanto, uma estratégia indispensável para maximizar o potencial bioativo dos extratos de mangaba (MARCELINO *et al.*, 2023).

Outro composto de destaque identificado foi o 3-O-Metil-D-glicose, presente em grande abundância no EETC, sendo responsável por um percentual expressivo de área no cromatograma. Esse carboidrato, além de ser uma fonte energética essencial, possui propriedades biológicas que podem potencializar aplicações galênicas dos extratos (SINGH *et al.*, 2024). Estudos indicam que derivados de glicose, como a 3-O-Metil-D-glicose, podem atuar como agentes hidratantes e moduladores metabólicos em formulações tópicas (GORE *et al.*, 2022). Sua presença reforça o potencial do EETC para o desenvolvimento de produtos cosmecêuticos e farmacêuticos que almejam propriedades nutritivas e regeneradoras, sobretudo em aplicações voltadas à saúde e ao cuidado da pele (CHEN *et al.*, 2024). Além disso, sua relevância como biomarcador químico do extrato pode ser explorada para controle de qualidade e padronização de formulações.

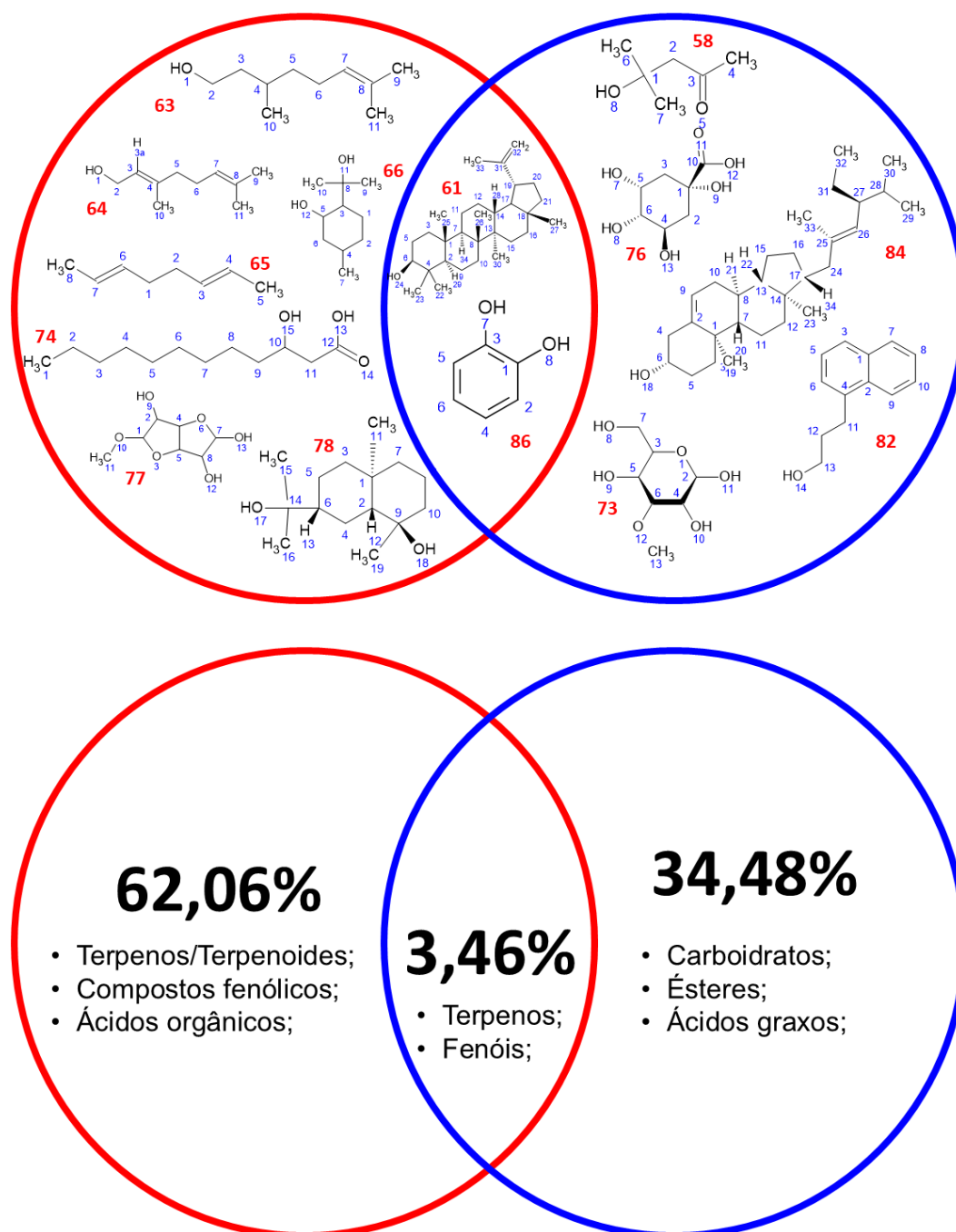
A **Figura 28** apresenta um diagrama de Venn com os principais compostos químicos detectados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) nos extratos etanólicos das folhas (círculo vermelho – EETF) e do caule (círculo azul – EETC) de *Hancornia speciosa*. A sobreposição entre os círculos evidencia os compostos compartilhados por ambas as matrizes, enquanto as regiões exclusivas indicam metabólitos característicos de cada parte da planta. A análise revelou que o EETF possui uma predominância de terpenos/terpenoides, compostos fenólicos e ácidos orgânicos, que juntos representam 62,06% dos compostos anotados exclusivamente neste extrato.

**Figura 27** - Cromatograma de íons totais (TIC) de extratos oriundos de partes aéreas de mangaba.



**Fonte:** Cromatógrafo gasoso Shimadzu QP2020 (tratamento de TICs via mzMine).

**Figura 28** - Diagrama de Venn de principais moléculas putativas detectadas por GC-MS das amostras EETF e EETC.



**Legenda:** Círculos em vermelho representam metabólitos do EETF, enquanto em azul das amostras do EETC. **Fonte:** Autoria (2025).

Por outro lado, o EETC apresentou um perfil químico distinto, com predominância de carboidratos, ésteres e ácidos graxos, que perfazem 34,48% das substâncias detectadas exclusivamente no caule. Esses compostos podem estar

relacionados a funções estruturais e de armazenamento da planta, além de apresentarem interesse em formulações cosméticas e nutracêuticas, especialmente os ácidos graxos de cadeia longa, como tem destacado a pesquisa de Arora *et al.*, (2021).

A interseção entre os dois conjuntos representa apenas 3,46% dos compostos, sendo estes majoritariamente classificados como terpenos e fenóis, indicando uma baixa similaridade entre os perfis químicos das duas partes da planta. Essa baixa sobreposição sugere uma especialização metabólica distinta entre os tecidos vegetais, o que é coerente com os diferentes papéis fisiológicos desempenhados por folhas e caule. O perfil metabólico por GC-MS do presente estudo faz interface com a pesquisa realizada por Da-Silva *et al.*, (2024) ao utilizar extratos metanólicos de mangaba para caracterização química por cromatografia gasosa acoplado ao MS.

### 5.2.2. Perfis Antioxidantes de Extratos e Frações de Mangaba

O estudo químico dos metabólitos putativos presentes nos extratos e frações de mangaba direcionou as análises para testes biológicos com ênfase nos perfis de combate ao estresse oxidativo, toxicidade e fotoproteção (UV). A comparação entre extratos e frações foi baseada nas diferenças de polaridade, que possibilitam a solubilização de compostos bioativos diversos, potencialmente responsáveis por atividades biológicas específicas.

Os dados apresentados na **Figura 29** enfatizam uma capacidade antioxidante mais expressiva do extrato etanólico do caule (EETC) em comparação às frações clorofórmica (FCLC) e acetato de etila (FAEC), bem como os extratos e frações das folhas. No teste de atividade antioxidante baseado na inibição do radical DPPH· (**Figura 29A**), o EETC apresentou a maior porcentagem de inibição ( $95,48 \pm 1,36\%$ ), superando significativamente o extrato etanólico das folhas (EETF), que registrou  $72,96 \pm 2,34\%$ .

Entre as frações, a FAEC demonstrou inibição de  $65,54 \pm 2,56\%$ , enquanto a fração em acetato de etila das folhas (FAEF) apresentou  $53,33 \pm 2,17\%$ , com diferença estatística significativa entre ambas. A fração clorofórmica das folhas (FCLF) revelou o menor potencial antioxidante, indicando uma menor capacidade de inibição do DPPH. Essas diferenças podem ser atribuídas à variabilidade nos perfis químicos,

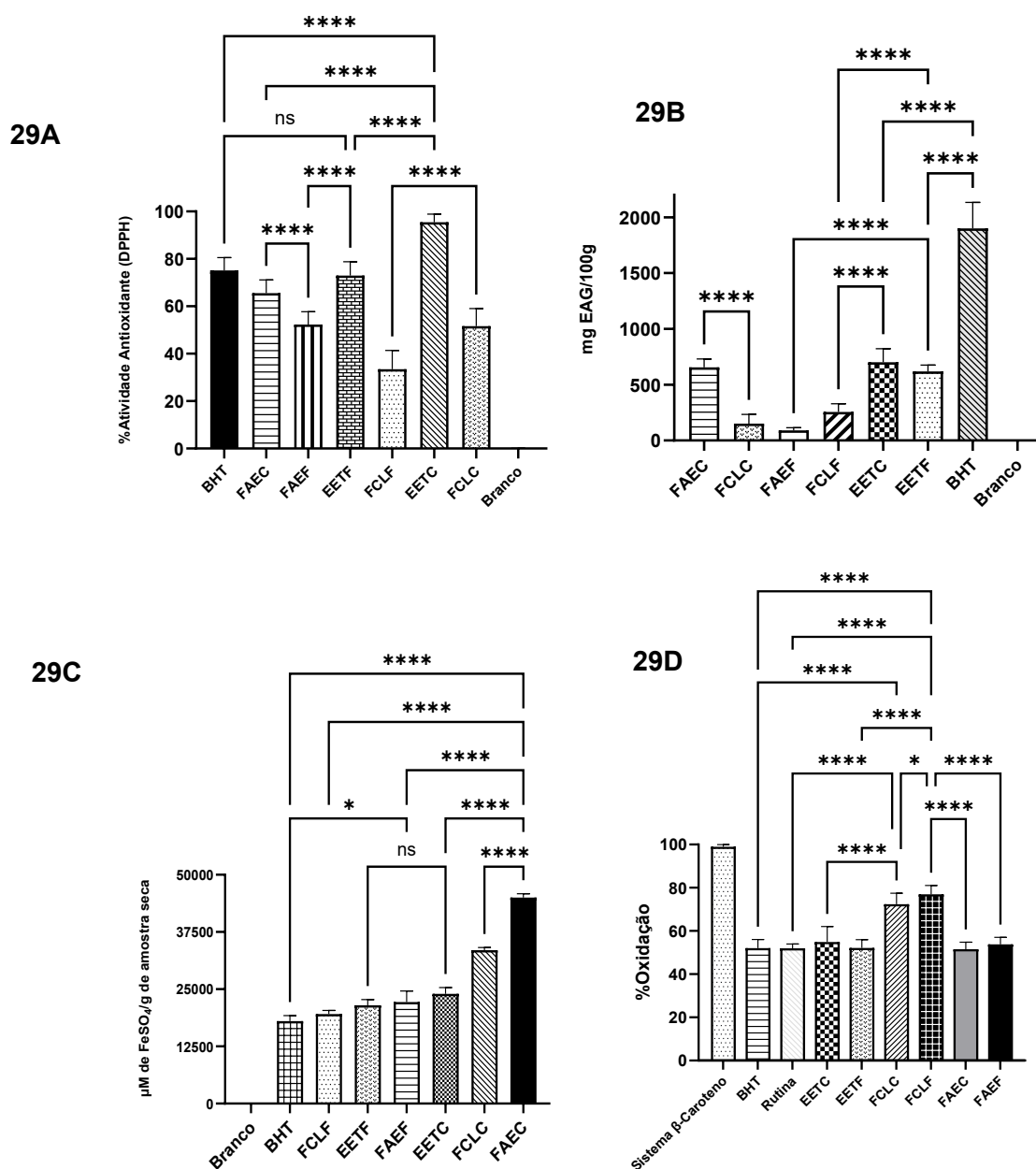
especialmente à presença de compostos fenólicos, conforme análise de espectrometria de massas via UHPLC-MS/Q-TOF, que apontou maior abundância desses metabólitos nos extratos e frações do caule.

No teste de fenólicos totais (**Figura 29B**), observou-se que a atividade antioxidante está diretamente correlacionada ao conteúdo de compostos fenólicos glicosilados, expresso em mg equivalentes de ácido gálico (EAG) por 100 g de amostra. O EETC apresentou a maior concentração de fenólicos totais ( $700,91 \pm 48,87$  mg EAG/100 g), seguido pelo EETF ( $619,73 \pm 22,44$  mg EAG/100 g). As frações FAEF e FCLF exibiram concentrações mais baixas de compostos fenólicos, o que está alinhado aos seus desempenhos inferiores no combate ao estresse oxidativo.

No ensaio FRAP (**Figura 29C**), que avalia a capacidade de redução dos íons férricos, o EETC e o EETF também apresentaram resultados elevados, medidos em  $\mu\text{g}$  de  $\text{FeSO}_4/\text{g}$ , ambos superando o padrão BHT. Martins *et al.*, (2023) determinou o perfil FRAP das folhas de mangaba obtendo-se  $20.11 \pm 3.60 \mu\text{g/mL}$ . A **Tabela 8** sumariza os principais resultados antioxidantes das amostras de *Hancornia speciosa*. Destaca-se a fração acetato de etila do caule (FAEC), que demonstrou o maior poder de redução ( $45008 \pm 858,30 \mu\text{g}$  de  $\text{FeSO}_4/\text{g}$ ). Os resultados apontam que a presença de metabólitos fenólicos de baixo peso molecular, conhecidos por sua eficácia na neutralização de radicais livres e na redução de íons férricos, são altamente influentes nos mecanismos de combate ao estresse oxidativo.

Além do mais, a fração clorofórmica do caule também exibiu capacidade antioxidante considerável, corroborando o papel dos diferentes grupos químicos presentes nos extratos e frações em influenciar as atividades antioxidantes. Os dados de Da-Silva *et al.*, (2022) destacam o potencial de fenólicos totais em cascas de *Hancornia speciosa* contendo-se  $717,15 \pm 7,50$  e  $700,48 \pm 7,57$  mg GAE/100g, para os extratos aquoso e alcoólico, respectivamente. A variabilidade nas atividades antioxidantes entre as amostras pode ser explicada pela diversidade química dos compostos presentes, como flavonoides, taninos e ácidos fenólicos, que são predominantes nos extratos e frações mais polares, especialmente no caule. Essa característica química retrata a relevância de estudos direcionados à caracterização estrutural desses compostos para elucidar os mecanismos envolvidos no potencial antioxidante de *Hancornia speciosa*.

**Figura 29** - Capacidade antioxidante de extratos e frações de mangaba por diferentes métodos (DPPH, quantificação de fenólicos totais, FRAP e oxidação no sistema  $\beta$ -caroteno/ácido linoleico).



**Leg.:** Dados estatísticos submetidos ao ANOVA e teste Tukey, na qual: \*:  $p \leq 0,05$  (significativo); \*\*:  $p \leq 0,01$  (muito significativo); \*\*\*:  $p \leq 0,001$  (extremamente significativo); \*\*\*\*:  $p \leq 0,0001$  (altamente significativo); ns = não significativo. **Fonte:** Autoria (2025).

Os dados da **Figura 29D**, que se referem ao percentual de oxidação no sistema  $\beta$ -caroteno, indicam que as frações clorofórmicas e em acetato de etila apresentaram altos índices de oxidação, em comparação com os extratos brutos. Os dados indicam, estatisticamente, uma menor eficiência na proteção do sistema lipídico contra a



oxidação, o que implica que os compostos presentes nas frações apolares têm menor eficácia antioxidante nesse modelo.

**Tabela 8** - Dados das amostras do caule e folha de mangaba frente aos testes antioxidantes.

Amostra	DPPH (%AAT)	FRAP ( $\mu\text{M}$ de $\text{FeSO}_4$ /g)	Fenólicos Totais (mg EAG/100g)	Oxidação Sistema $\beta$ -caroteno (%)
EETF	72,96 $\pm$ 2,34 <b>a</b>	21487 $\pm$ 1255,93 <b>a</b>	619,73 $\pm$ 22,44 <b>a</b>	52,11 $\pm$ 1,54 <b>a</b>
EETC	95,48 $\pm$ 1,36 <b>b</b>	23983 $\pm$ 1385,01 <b>a</b>	700,91 $\pm$ 48,87 <b>a</b>	54,88 $\pm$ 2,88 <b>b</b>
FAEF	53,33 $\pm$ 2,17 <b>c</b>	22175 $\pm$ 2442,02 <b>a</b>	90,84 $\pm$ 9,27 <b>b</b>	53,79 $\pm$ 1,32 <b>a</b>
FAEC	65,54 $\pm$ 2,56 <b>d</b>	45008 $\pm$ 858,30 <b>b</b>	676,54 $\pm$ 29,87 <b>a</b>	51,52 $\pm$ 1,31 <b>a</b>
FCLF	33,44 $\pm$ 3,18 <b>e</b>	19569 $\pm$ 773,84 <b>c</b>	254,93 $\pm$ 30,14 <b>c</b>	76,98 $\pm$ 1,61 <b>c</b>
FCLC	51,62 $\pm$ 2,98 <b>f</b>	33517 $\pm$ 583,13 <b>d</b>	151,40 $\pm$ 32,85 <b>c</b>	72,40 $\pm$ 2,02 <b>d</b>
BHT	75,13 $\pm$ 2,16 <b>ad</b>	18020 $\pm$ 1193,32 <b>c</b>	1900 $\pm$ 93,40 <b>d</b>	52,05 $\pm$ 1,59 <b>a</b>

Letras iguais indicam que não houveram diferenças estatísticas entre as amostras das colunas.

**Fonte:** Aatoria (2025).

As frações clorofórmicas e em acetato de etila concentram majoritariamente compostos de caráter apolar a semi-apolar, como terpenos, ácidos fatídicos e ésteres. Esses compostos, em geral, possuem menor densidade de grupamentos hidroxila fenólicos livres, os quais são fundamentais para interromper as reações em cadeia de oxidação de lipídios. Além disso, muitos terpenoides e lipídios presentes nessas frações podem inclusive atuar como pró-oxidantes, dependendo da concentração e da matriz, favorecendo a formação de radicais livres no meio lipídico, como é destacado por Jiang *et al.*, (2024).

Ao contrário, os extratos brutos (como EETC e EETF) são mais ricos em compostos fenólicos polares, especialmente flavonoides glicosilados, que têm alta capacidade de doar hidrogênios ou elétrons para neutralizar radicais peroxila, protegendo efetivamente o  $\beta$ -caroteno da descoloração (GIRISH *et al.*, 2023; FLIEGER *et al.*, 2024). O ligeiro desempenho antioxidante, superior, do extrato etanólico do caule de mangaba (EETC), em comparação ao extrato etanólico das folhas (EETF) e às frações obtidas, pode ser atribuído à maior complexidade e abundância de compostos fenólicos presentes nesse tecido vegetal.

Quimicamente, o EETC contém uma variedade mais expressiva de flavonoides glicosilados, ácidos fenólicos e taninos (em detrimento da anotação de compostos do presente estudo e da rede molecular) cuja estrutura é caracterizada por múltiplas

hidroxilas livres capazes de doar elétrons ou átomos de hidrogênio aos radicais livres, neutralizando sua reatividade. A presença de anéis aromáticos conjugados nestes compostos permite estabilização por ressonância após a neutralização do radical, o que torna o processo antioxidante mais eficiente. Em suma, diferentes testes antioxidantes, como observados na tabela 8, corroboram que desempenho do EETC e EETF em sua capacidade de inibir radicais livres tem sido estatisticamente indiferente, destacando a influência da ampla matriz vegetal de ambas amostras.

### **5.2.3. Toxicidade dos Extratos de *Hancornia speciosa* Gomes frente *Artemia salina***

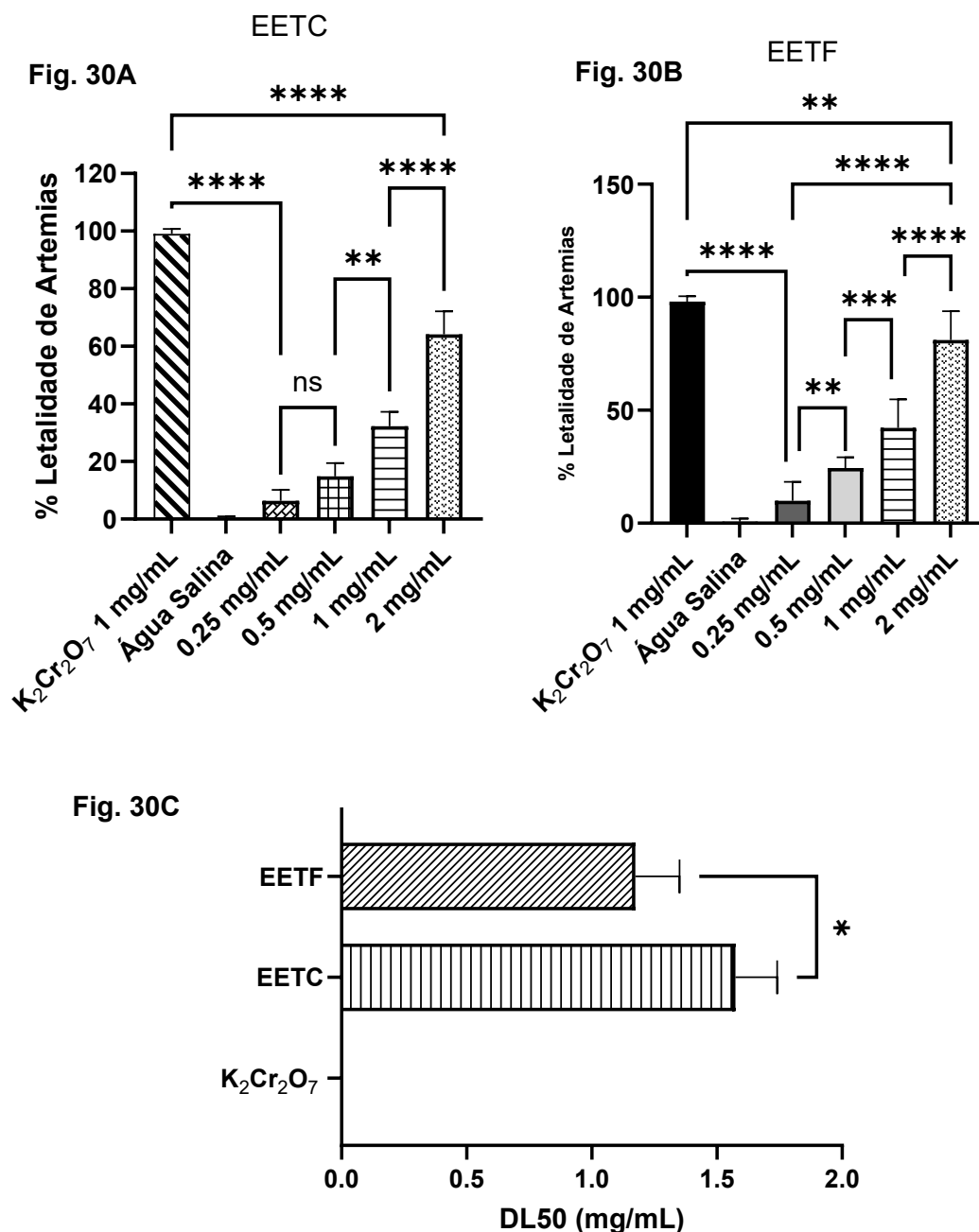
Visando-se apontar potencialidades de aplicações galênicas de extratos oriundos de partes aéreas de mangaba, analisou-se o perfil toxicológico das amostras frente *Artemia salina*, como ilustra-se na **figura 30**. O teste toxicológico por *Artemias* serve como uma triagem para uma posterior avaliação em células por citotoxicidade. Os resultados obtidos para os extratos etanólicos do caule (EETC) e da folha (EETF) de *Hancornia speciosa* frente à toxicidade em *Artemia salina* demonstram que ambos os extratos apresentam perfil de segurança elevado, sendo classificados como não tóxicos.

De acordo com o critério de toxicidade estabelecido por Clarkson *et al.* (2004), extratos com valores de DL50 superiores a 1 mg/mL são considerados não tóxicos, enquanto aqueles com DL50 entre 0,5 e 1 mg/mL são classificados como de baixa toxicidade, entre 0,1 e 0,5 mg/mL possuem toxicidade moderada, e valores inferiores a 0,1 mg/mL indicam alta toxicidade. Nesse contexto, os valores de DL50 calculados para o EETF ( $1,174 \pm 0,1764$  mg/mL) e o EETC ( $1,574 \pm 0,1663$  mg/mL) corroboram sua segurança, pois ambos superam o limite de 1 mg/mL, enquadrando-se na categoria de não tóxicos (BRAGUINI; ALVES; PIRES, 2019).

Apesar de ambos os extratos apresentarem toxicidade baixa, nota-se que o EETF exhibe, ligeiramente, um valor de DL50 inferior ao do EETC, indicando uma maior toxicidade relativa. Tal diferença pode ser explicada pelas variações nos perfis químicos das partes da planta, considerando que as folhas frequentemente possuem rotas biossintéticas de compostos secundários relacionados a funções de defesa contra herbivoria e estresses ambientais, enquanto o caule pode apresentar uma composição menos agressiva (DIVEKAR *et al.*, 2022). Esses metabólitos secundários,

como alcaloides, flavonoides e saponinas, são conhecidos por exibirem bioatividade relevante e, em alguns casos, potencial tóxico quando analisados em modelos experimentais (OHIAGU; CHIKEZIE; CHIKEZIE, 2021).

**Figura 30** - Perfil toxicológico de amostras de *Hancornia speciosa* oriundas das extrações de metabolitos do caule e da folha.



**Leg.:** **Fig. 30A:** Letalidade de *Artemia salina* pelos extratos do caule; **Fig. 30B:** Letalidade de Artêmias aos extratos das folhas; **Fig. 30C:** Perfil de DL50 dos extratos etanólicos. Dados estatísticos submetidos ao ANOVA e teste Tukey, na qual: ns = não significativo; \*:  $p \leq 0,05$  (significativo); \*\*:  $p \leq 0,01$  (muito significativo); \*\*\*:  $p \leq 0,001$  (extremamente significativo); \*\*\*\*:  $p \leq 0,0001$  (altamente significativo). **Fonte:** Aatoria (2025).

Os gráficos apresentados (**Fig. 30A e 30B**) evidenciam uma relação dose-dependente na mortalidade de *Artemia salina*, com concentrações mais altas (1 mg/mL e 2 mg/mL) resultando em níveis mais elevados de letalidade, tanto para o EETF quanto para o EETC. Contudo, mesmo nas maiores concentrações testadas, os níveis de mortalidade observados não comprometem a classificação dos extratos como seguros. O modelo *Artemia salina* é amplamente utilizado como triagem inicial de toxicidade devido à sua sensibilidade e simplicidade, oferecendo uma abordagem confiável para estimar o risco toxicológico inicial de compostos naturais e sintéticos.

O perfil toxicológico dos extratos etanólicos de *H. speciosa* indicam potencialidades para aplicações biotecnológicas, especialmente no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e cosméticos, uma vez que a ausência de toxicidade relevante é um requisito essencial para garantir a segurança desses produtos (RATHEE *et al.*, 2023). A classificação dos extratos como não tóxicos desdobram caminhos para estudos mais aprofundados que investiguem a eficácia biológica e a viabilidade comercial de suas aplicações (ASHIQUE *et al.*, 2022). No entanto, ressalta-se a necessidade de análises complementares em modelos biológicos mais complexos, abrindo-se caminhos para análises citotoxicológicas, bem como a caracterização detalhada dos compostos químicos presentes nos extratos, para elucidar a contribuição específica de seus componentes para os resultados obtidos.

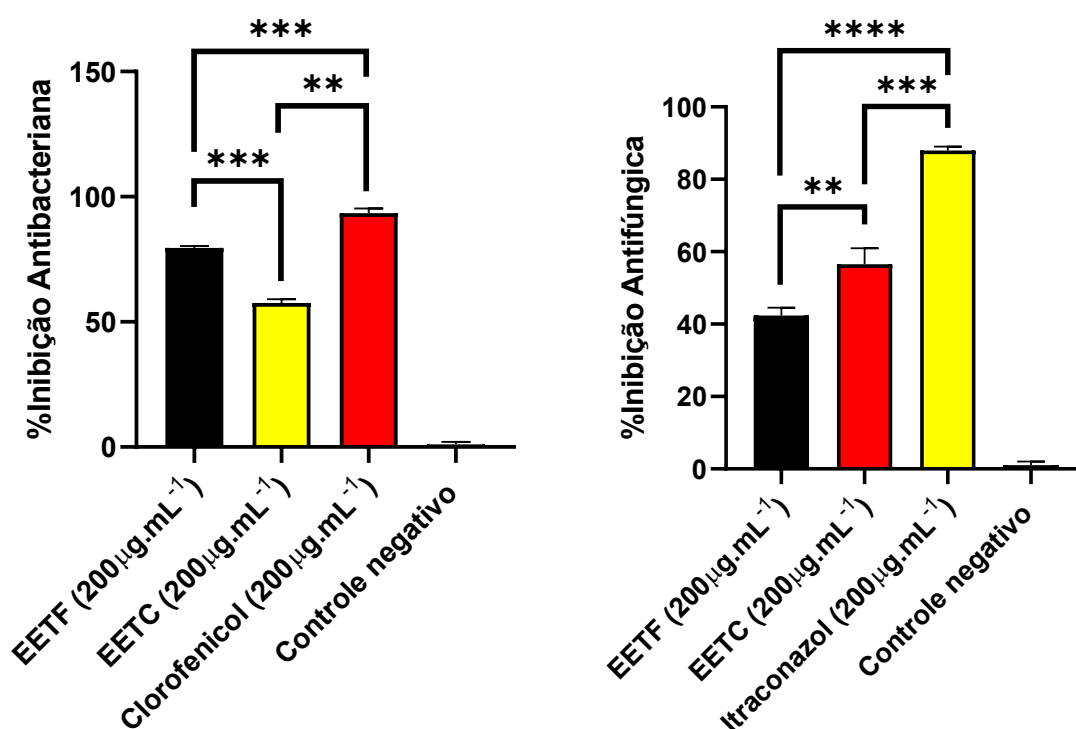
Em suma, os extratos etanólicos do caule e da folha de *Hancornia speciosa* demonstraram perfil de segurança promissor, sendo considerados não tóxicos segundo o critério de Clarkson *et al.* (2004). A diferença nos valores de DL50 entre EETF e EETC sugere que a composição química das partes da planta pode influenciar a toxicidade relativa, enfatizando a importância de explorar as particularidades químicas de cada fração.

#### **5.2.4. Triagem Antimicrobiana de Extratos de Mangaba**

Os resultados obtidos nos ensaios de microdiluição apontam que os extratos etanólicos da folha (EETF) e do caule (EETC) de *Hancornia speciosa* apresentam atividade antimicrobiana e antifúngica significativa frente às cepas de *Bacillus cereus* e *Candida auris*, respectivamente. A atividade antibacteriana foi mais expressiva, especialmente para o EETF, que apresentou uma inibição de crescimento bacteriano

de  $78,44 \pm 2,63\%$ , em comparação com  $57,66 \pm 1,30\%$  do EETC. Os dados da **figura 31** destacam que ambos os extratos foram significativamente inferiores ao antibiótico controle (Clorofenicol,  $93,95 \pm 1,17\%$ ), mas demonstraram ação relevante frente a uma bactéria Gram-positiva de importância clínica.

**Figura 31** - Triagem antibacteriana e antifúngica frente de *Bacillus cereus* e *Candida auris*, respectivamente, dos extratos etanólicos de mangaba.



**Legenda:** Dados estatísticos submetidos ao ANOVA e teste Tukey, na qual: \*:  $p \leq 0,05$  (significativo); \*\*:  $p \leq 0,01$  (muito significativo); \*\*\*:  $p \leq 0,001$  (extremamente significativo); \*\*\*\*:  $p \leq 0,0001$  (altamente significativo); ns = não significativo. Fonte: Aatoria (2025).

É possível direcionar que possíveis mecanismos de ação frente às cepas possam ser oriundas de compostos anotados no presente estudo como panglimicina, 1-hidroxilcopeno e fosfato de L-histidinol, detectados em ambos os extratos. Esses metabólitos possuem descrições na literatura por suas ações antimicrobianas, com diferentes mecanismos de atuação, como a inibição da biossíntese de parede celular, alteração da função da membrana plasmática ou interferência na síntese de proteínas bacterianas (KIM et al., 2020; MALFENT et al., 2024; LI et al., 2020; JHA et al., 2018). A presença compartilhada desses compostos nos dois extratos pode justificar sua capacidade de inibir parcialmente o crescimento de *B. cereus*, embora o maior

percentual de inibição obtido pelo EETF sugira uma concentração mais efetiva ou sinergismo com outros metabólitos não detectados.

No tocante à atividade antifúngica, os extratos também demonstraram efeitos inibitórios relevantes contra *Candida auris*, um patógeno emergente e multirresistente. O extrato do caule (EETC) mostrou maior potencial ( $57,24 \pm 3,37\%$ ) do que o extrato da folha ( $41,82 \pm 3,05\%$ ), embora ambos tenham apresentado atividade significativamente inferior ao antifúngico padrão (Itraconazol,  $86,40 \pm 3,69\%$ ). Essa diferença pode ser relacionada à predominância, nas frações do caule, do 2-carboxiarabinitol, um composto que vem sendo reportado por sua atuação contra fungos filamentosos e leveduriformes, inclusive espécies do gênero *Candida sp.* (SHINDE et al., 2024).

Pesquisadores como Da-Silva et al., (2024) utilizaram o extrato metanólico de mangaba (MEHS) e obtiveram a maior atividade antifúngica intrínseca contra *Candida krusei* (DL50:  $58,41 \mu\text{g/mL}$ ). Chagas et al., (2017) utilizaram cascas do caule de *H. speciosa* em solução metabólica e evidenciaram que nas cepas mais eficazes, particularmente, *Aspergillus niger* FHS061, demonstraram concentrações inibitórias mínimas (CIM) de  $19 \mu\text{g/mL}$  contra *Proteus mirabilis* e  $39 \mu\text{g/mL}$  contra *Staphylococcus aureus*. Nesta perspectiva, outros relatos na literatura reforçam as capacidades biológicas de partes aéreas de mangaba cultivadas em diferentes regiões do Nordeste brasileiro, tal como o estudo de Santos et al., (2018) que enfatiza as folhas de *H. speciosa* com elevada atividade antimicrobiana, conforme evidenciado pela caracterização físico-química e avaliações da qualidade microbiológica.

Além disso, a detecção de ribavirina e 7-O-succinil macrolactina em ambos os extratos e frações clorofórmicas reforça o espectro de ação antifúngica observado (WANG et al., 2023; SALAZAR; ORTIZ; SANSINENEA, 2020). A ribavirina, embora classificada como antiviral, possui potencial citotóxico e inibidor da síntese de RNA em organismos eucariotos inferiores (ALI et al., 2024), enquanto a macrolactina A e seus derivados têm sido estudados como metabólitos com efeito antimicrobiano de largo espectro, inclusive sobre fungos oportunistas (VASILCHENKO et al., 2025).

Os dados estatísticos apresentados nas figuras confirmam a significância das diferenças observadas entre os tratamentos e controles, indicando que os extratos possuem atividade biológica e não com comportamento aleatório. O uso de controles positivos robustos, como clorofenicol e itraconazol, bem como de controles negativos

(meio de cultura + microrganismo), valida a metodologia aplicada (SHEKHOVA; KNIEMEYER; BRAKHAGE, 2017; RESINA *et al.*, 2023).

Diante do exposto, os extratos de *Hancornia speciosa*, especialmente o EETF frente a *Bacillus cereus* e o EETC frente a *Candida auris*, mostram-se com matrizes vegetais de substâncias com potencial antimicrobiano e antifúngico. No entanto, de modo que se possa aprofundar a técnica, é necessário submeter as amostras em outros testes antibacterianos e fungicidas de modo que se venha corroborar a referida triagem de forma mais satisfatória, além de testes adicionais para elucidar os mecanismos moleculares de ação.

#### 5.2.5. Atividade Fotoprotetora dos Extratos de Mangaba

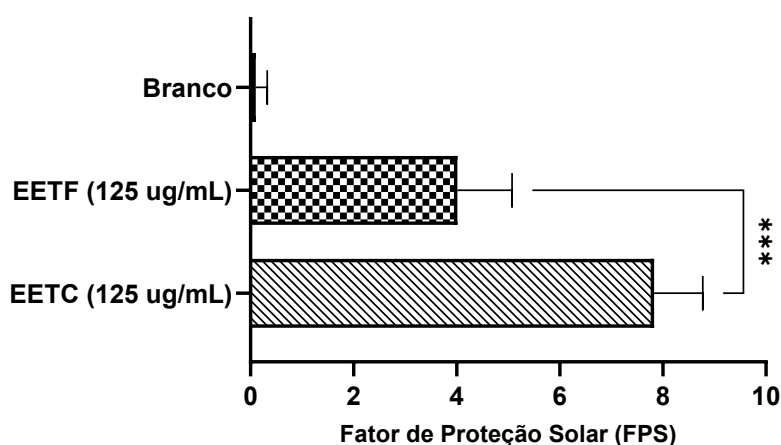
Os dados obtidos para o fator de proteção solar (FPS) dos extratos etanólicos da folha (EETF) e do caule (EETC) de *Hancornia speciosa* são altamente relevantes, especialmente no contexto do desenvolvimento de produtos cosméticos com apelo fotoprotetor. Na **figura 32** é evidente a diferença estatística extremamente significativa de extratos do caule em relação às folhas mediante o FPS, evidenciando uma maior influência de metabólitos fenólicos para a fotoproteção.

Com um FPS de  $4,015 \pm 0,426$  para o EETF e  $7,829 \pm 0,381$  para o EETC, destaca-se o potencial do extrato do caule como uma alternativa natural promissora, já que a ANVISA classifica como altamente potentes os compostos e formulações com FPS igual ou superior a 6. Assim, o EETC se enquadra nessa classificação, abrindo caminhos para sua aplicação direta em formulações cosméticas voltadas para proteção solar. Até o presente momento, este é o primeiro relato de testes *in vitro* do fator de proteção solar de extratos do caule e folha de mangaba, apontando-se fortes potencialidades de aplicações e inovação em biotecnologia.

Além disso, o uso desses extratos em sistemas micelares pode não somente aumentar a eficácia da fotoproteção, como também melhorar a estabilidade e a biodisponibilidade dos compostos ativos (RAO *et al.*, 2024). Sistemas micelares são conhecidos por sua capacidade de encapsular compostos bioativos hidrofóbicos, como os flavonoides, protegendo-os de degradação oxidativa e potencializando sua ação na pele (KYRIAKOUDI *et al.*, 2021). Isso é altamente relevante para formulações cosméticas naturais, onde os desafios de estabilidade e eficácia precisam ser

superados para competir com os produtos sintéticos. A integração dos extratos em nanocarregadores, como micelas ou lipossomas, pode potencializar sua capacidade de absorção de radiação UV, enquanto seus efeitos antioxidantes auxiliam na proteção contra danos induzidos por espécies reativas de oxigênio (EROs) (RICCI *et al.*, 2024).

**Figura 32** - Perfil do fator de proteção solar de extratos etanólicos do caule e folha de *Hancornia speciosa* Gomes.



Dados estatísticos submetidos ao ANOVA e teste Tukey, na qual: \*\*\*:  $p \leq 0,001$  (extremamente significativo). **Fonte:** Autoria (2025).

O perfil químico dos extratos também desempenha um papel essencial nesse contexto. Os flavonoides, como a quercetina e a rutina, frequentemente encontrados em plantas, têm demonstrado capacidade fotoprotetora significativa ao absorver radiação UV e inibir os danos fotoinduzidos, como a peroxidação lipídica e a formação de dímeros de timina no DNA (SHARMA *et al.*, 2024). Além disso, compostos fenólicos associados, como ácidos cafeico e ferúlico, amplificam os mecanismos de proteção, contribuindo para a sinergia de efeitos no FPS (ROCCHETTI *et al.*, 2022). A presença desses compostos no EETC, em maior quantidade ou diversidade que no EETF, pode explicar a superioridade do FPS no extrato do caule, tornando-o particularmente atraente para formulações cosméticas.

De acordo com Gupta *et al.*, (2023) os flavonoides, especialmente os glicosilados, apresentam anéis aromáticos conjugados e duplas ligações que permitem a absorção de radiações na faixa do UV-A (320–400 nm) e UV-B (280–320 nm), funcionando como filtros solares naturais ao dissipar essa energia na forma de



calor ou fluorescência. Quimicamente, essa absorção se dá pela excitação de elétrons  $\pi$  nos sistemas conjugados, o que impede que a radiação atinja estruturas celulares críticas, como o DNA (ZAGOSKINA *et al.*, 2023).

Os carotenoides, por sua vez, também atuam na proteção contra a radiação UV, principalmente como sequestradores de ERO'S geradas pela radiação solar, minimizando danos oxidativos (ZULFIQAR *et al.*, 2021). Sua estrutura lipofílica com longas cadeias de duplas ligações conjugadas permite a absorção de energia luminosa e o bloqueio de processos fotoinduzidos, sendo altamente eficazes na neutralização de singletos de oxigênio e outros radicais formados na pele (LIN *et al.*, 2024). Já alcaloides presentes no caule, embora menos diretamente envolvidos na absorção de radiação UV, podem exercer efeitos fotoprotetores por mecanismos indiretos, como estabilização de membranas celulares, modulação de enzimas antioxidantes e redução da inflamação induzida por UV (PANDEY; KANNAUJIYA, 2023).

Do ponto de vista molecular, a presença desses metabólitos está intimamente relacionada a processos regulados por genes envolvidos nas vias biossintéticas dos compostos fenólicos e terpenoides. Segundo Espley e Jaakola (2023) a ativação da expressão gênica para enzimas como chalcona sintase (CHS), flavonoide-3'-hidroxilase (F3'H), fitoeno sintase (PSY) e carotenoide dioxigenases ocorre como resposta ao estresse ambiental, incluindo a exposição à radiação UV. Essa resposta é mediada por fatores de transcrição ativados por sinais de dano oxidativo ou luz intensa, que desencadeiam a transcrição dos genes e posterior tradução de RNAs mensageiros, resultando na produção de enzimas que catalisam as etapas da biossíntese dos flavonoides e carotenoides (BORBÉLY *et al.*, 2022). O acúmulo desses compostos no caule, portanto, é um reflexo de adaptações moleculares da planta frente à exposição à luz solar, o que justifica sua elevada capacidade de fotoproteção observada experimentalmente.

No mercado cosmético atual, a busca por ingredientes naturais com eficácia comprovada é uma tendência crescente, e esses dados respaldam o argumento para a utilização de *Hancornia speciosa*. Além de promover a proteção contra a radiação UV, o uso de extratos vegetais naturais oferece benefícios adicionais, como ação antioxidante e potencial redução de efeitos adversos comuns em protetores solares sintéticos (GHAZI, 2022). O EETC, com seu FPS superior a 6, apresenta-se como um

candidato viável para compor produtos de proteção solar, especialmente aqueles voltados para consumidores que buscam alternativas mais seguras e ambientalmente sustentáveis.

Dessa forma, os resultados fornecem estruturas para a exploração de *Hancornia speciosa* no setor cosmético. Além de destacar seu potencial como ativo fotoprotetor em formulações convencionais, sugerem perspectivas promissoras em sistemas micelares, que podem maximizar sua eficácia e estabilidade. Estudos futuros devem explorar a encapsulação desses extratos em sistemas nanoestruturados, bem como realizar testes de eficácia *in vitro* e *in vivo*, garantindo o posicionamento competitivo desses produtos no mercado.

### **5.3. Otimização de Bioativos da Mangaba em Formulação Galênica**

Após o estudo fitoquímico dos extratos obtidos das partes aéreas da mangaba, optou-se pelo uso do extrato etanólico do caule (EETC) para aplicação em uma formulação galênica otimizada por metodologia de superfície de resposta. Essa escolha foi fundamentada nos resultados superiores do EETC em relação aos extratos das folhas nos testes de atividade antioxidante e toxicológicos, destacando-o como o melhor candidato para aplicações biotecnológicas, especialmente em sistemas micelares.

Optou-se pelo modelo de planejamento fatorial  $2^3$  por permitir a avaliação simultânea de três variáveis (concentração do extrato de mangaba, de Polawax e de lauril sulfato de sódio) em dois níveis, possibilitando identificar os efeitos principais e as interações entre os fatores com um número reduzido de experimentos (SIVADASAN *et al.*, 2021). Esse tipo de delineamento é adequado para a etapa inicial de otimização de formulações cosméticas, pois fornece dados suficientes para compreender o comportamento do sistema micelar e definir concentrações ideais para estudos posteriores de estabilidade. Além disso, é amplamente utilizado em pesquisas na área de cosméticos e farmacotécnica por sua simplicidade, eficiência estatística e baixo custo experimental (INFANTE; CAMPOS *et al.*, 2021; KLOSOWSKI *et al.*, 2025).

Os resultados obtidos por meio da análise de superfície de resposta enfatizaram o impacto das variáveis independentes sobre as propriedades das formulações cosméticas contendo extrato etanólico do caule de *Hancornia speciosa*,

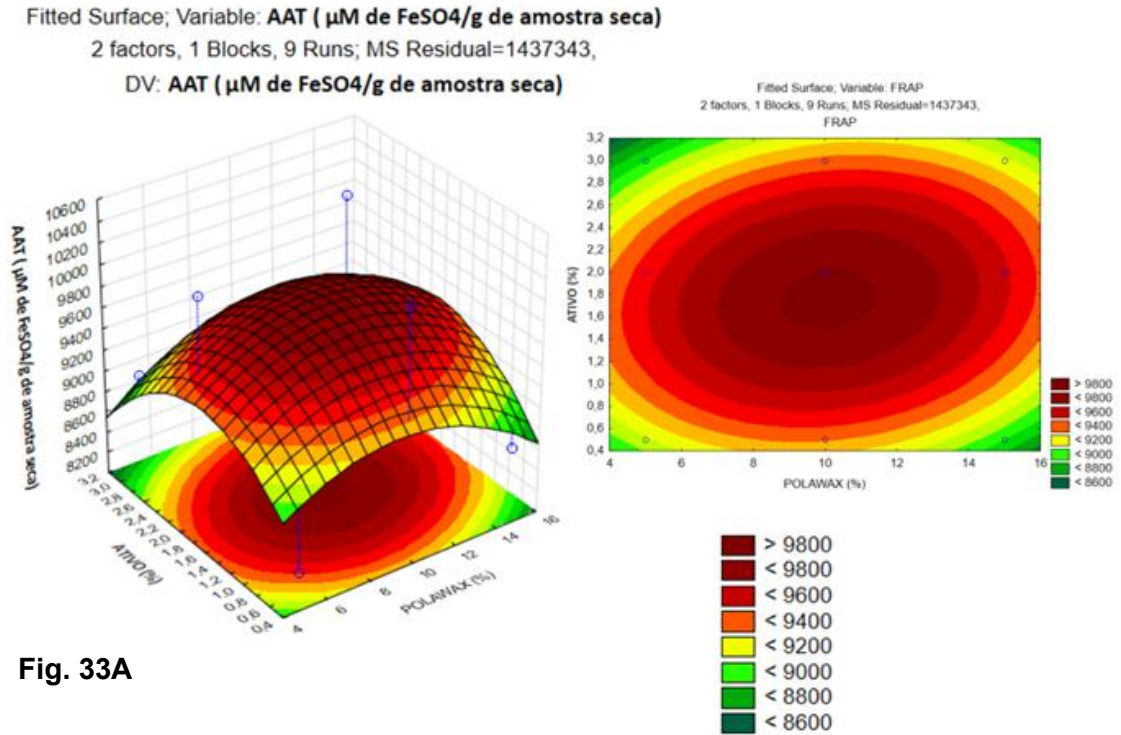
com ênfase em parâmetros críticos como a atividade antioxidante (percentual de AAT de inibição do radical DPPH· e AAT pelo método FRAP), o fator de proteção solar (FPS) e o pH. Os gráficos de superfície de resposta apresentados na **Figura 30** evidenciam a influência significativa das variáveis independentes sobre as propriedades físico-químicas e funcionais das formulações cosméticas contendo o EETC.

Cada variável dependente foi cuidadosamente analisada quanto à sua relevância para o desempenho global da formulação e à compatibilidade com os requisitos específicos de sua aplicação. Dentre as variáveis independentes, o lauril sulfato de sódio não demonstrou diferença significativa para com os testes biológicos realizados nas formulações, logo, focou-se nas concentrações da fase oleosa. Em relação à atividade antioxidante, os gráficos de resposta corroboram uma interação significativa entre as variáveis testadas, com a identificação de regiões em ótimas que maximizam os valores de inibição do radical DPPH e  $\mu\text{M}$  de  $\text{FeSO}_4/\text{g}$  pelo método FRAP (**Fig. 33A e 33B**).

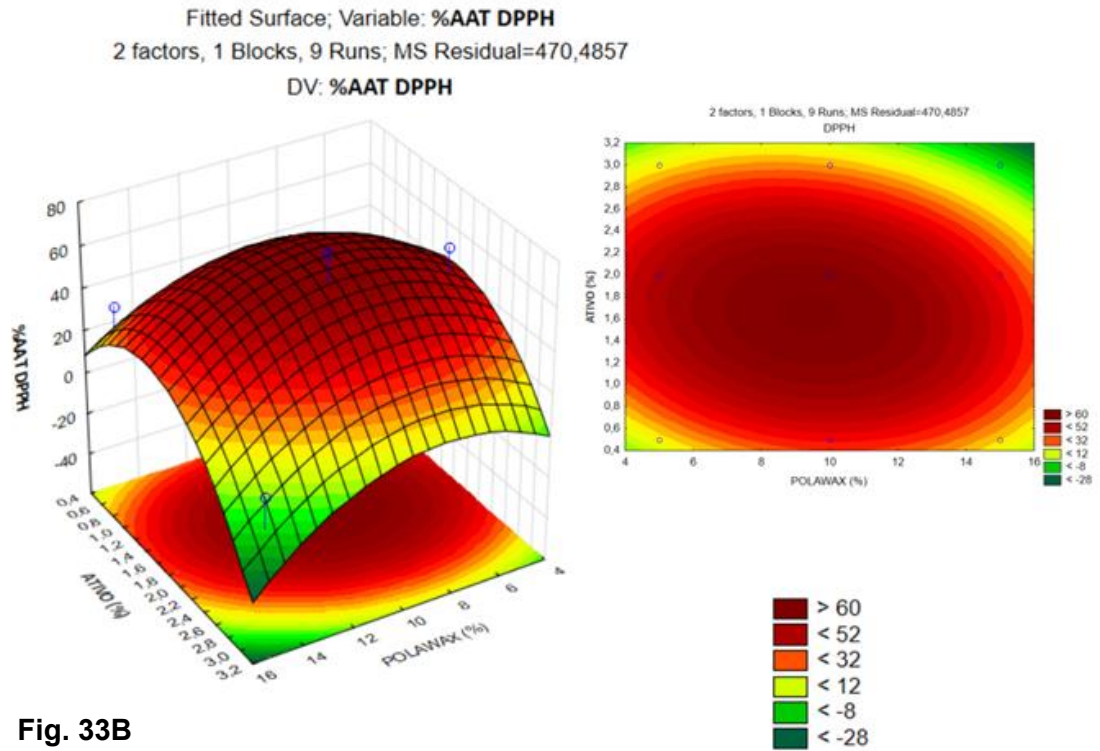
Este comportamento indica a funcionalidade do extrato de caule de *Hancornia speciosa*, que já havia demonstrado superioridade em ensaios de atividade antioxidante em comparação aos extratos das folhas. A presença de compostos fenólicos e flavonoides, frequentemente associados ao potencial antioxidante, pode explicar a elevada eficiência na neutralização de radicais livres observada nas formulações (PARCHETA *et al.*, 2022).

Dessa forma, foi possível identificar pontos críticos de concentração para o Polawax (9,40%) e o ativo (1,64%), associados a um valor previsto de 64,78% de inibição de radicais DPPH na formulação. Para o teste de FRAP, as condições ótimas foram determinadas com concentrações de 10,12% de Polawax e 1,76% do ativo, resultando em uma previsão estatística de 9824,18  $\mu\text{M}$  de  $\text{FeSO}_4/\text{g}$ . Os resultados indicam um poder antioxidante promissor da formulação, conforme sugerido pelo modelo estatístico. No entanto, embora valores favoráveis tenham sido previstos, as análises apresentadas nas **Figuras 33A e 33B** demonstram que nenhum dos fatores avaliados apresentou impacto estatisticamente significativo sobre as variáveis dependentes relacionadas às atividades antioxidantes.

**Figura 33** - Superfície de resposta de variáveis independentes frente aos potenciais antioxidantes e ao fator de proteção solar.



**Fig. 33A**



**Fig. 33B**

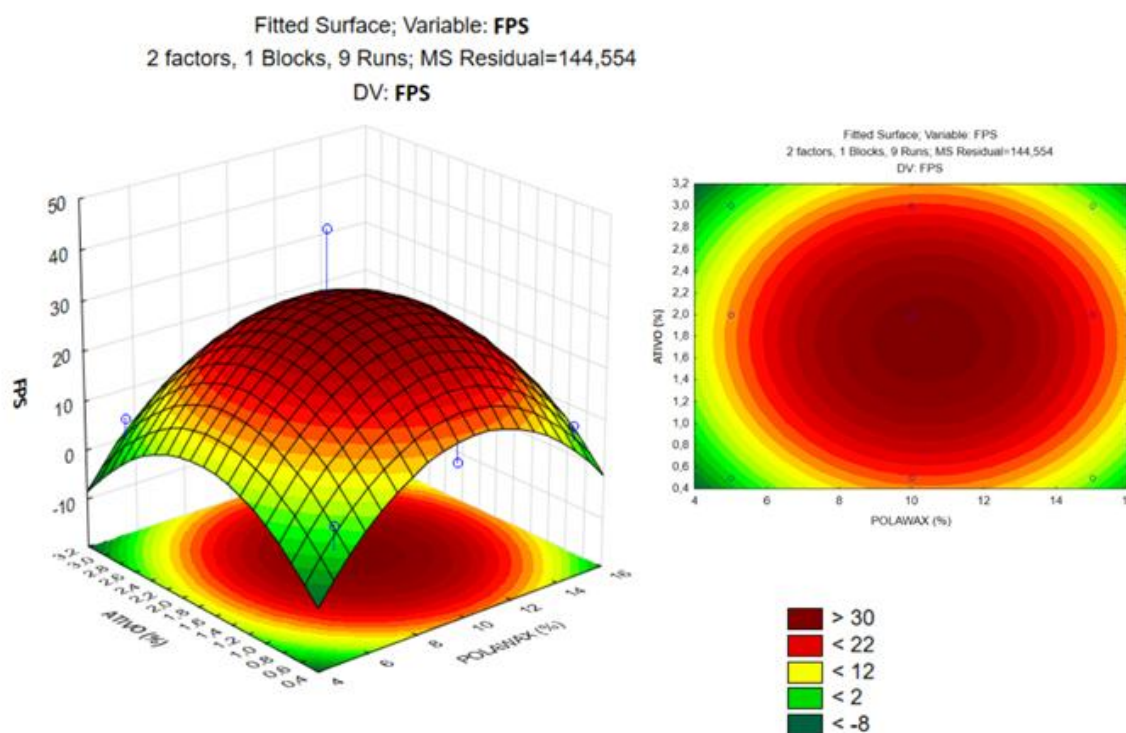


Fig. 33C

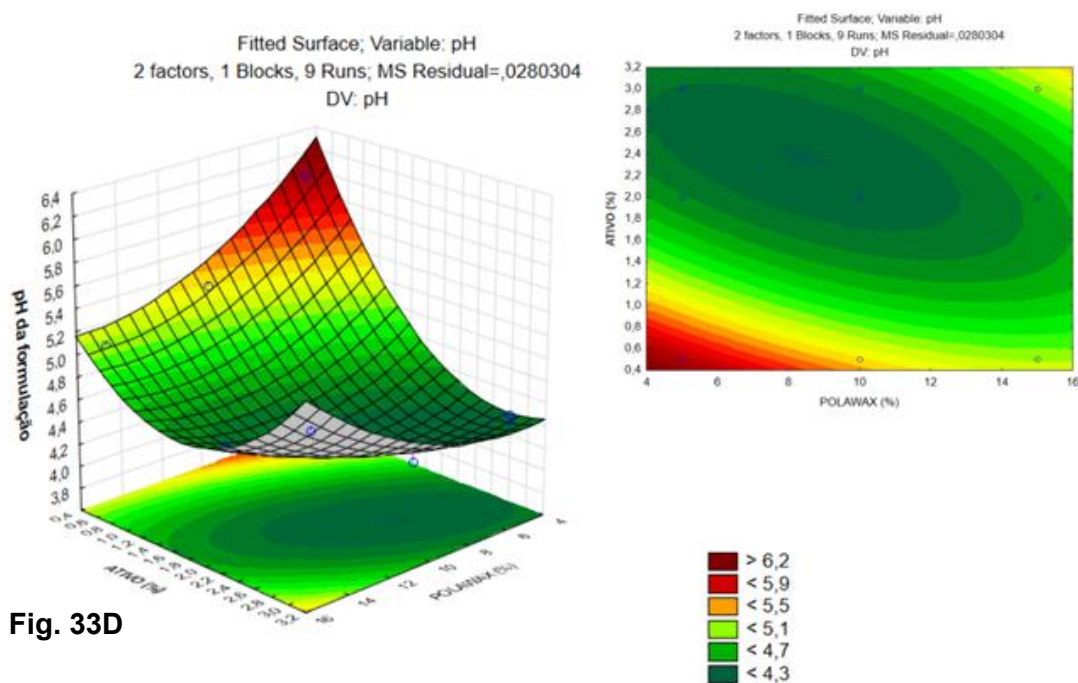
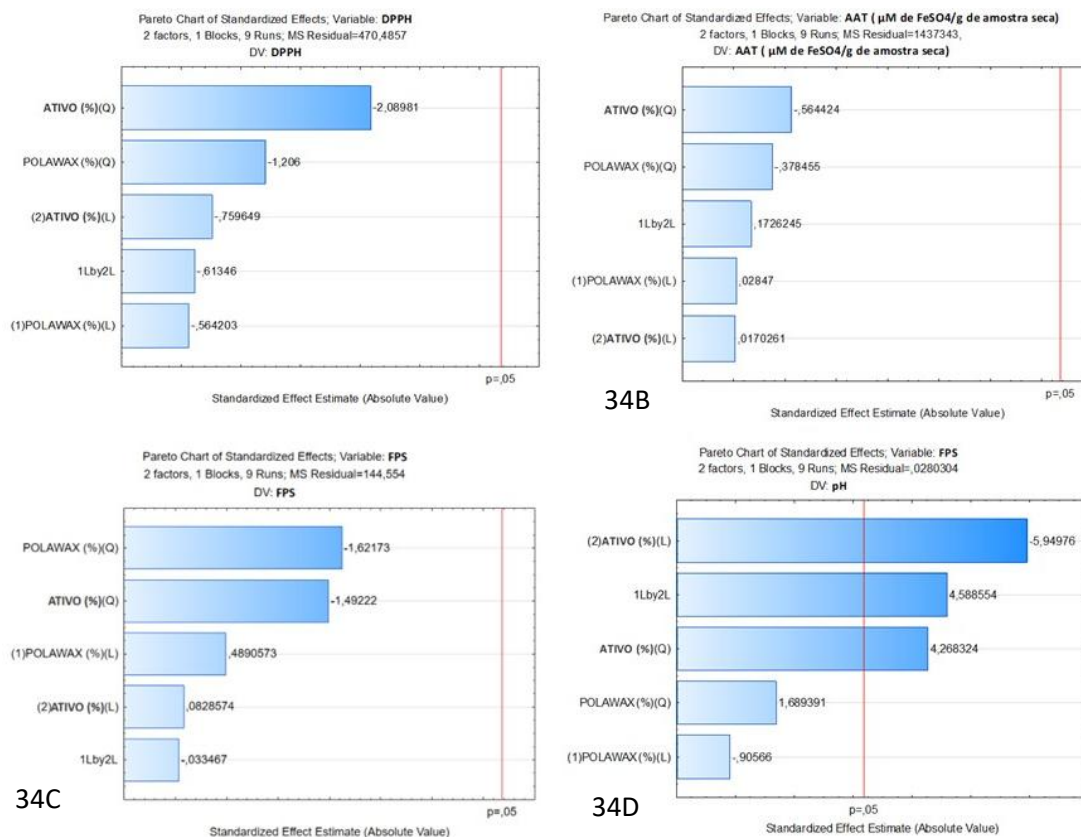


Fig. 33D

**Leg.:** **Fig. 33A:** Superfície de resposta de formulações frente ao teste FRAP; **Fig. 33B:** Otimização pra captura de radicais DPPH; **Fig. 33C:** Influência das variáveis independentes ao FPS; **Fig. 33D:** Análise de condições otimizadas ao pH das formulações. Tabelas estatísticas nos apêndices de 1 ao 4. **Fonte:** Autoria (2025).

**Figura 34** - Efeito das variáveis independentes frente aos potenciais antioxidantes, FPS e pH através de gráficos de Pareto via ANOVA  $p$  value > 0,05.



**Leg.: Fig. 34A:** Efeito das variáveis frente ao DPPH; **Fig. 34B:** Efeito de fatores independentes ao FRAP; **Fig. 34C:** Avaliação de significância de fatores independentes ao FPS; **Fig. 34D:** Perfil significativo de variáveis independentes frente ao pH. **Ativo (%)**: concentração do extrato ativo (composto bioativo); **Polawax (%)**: concentração do emulsionante Polawax; **1Lby2L**: razão entre fases aquosa e oleosa; **Efeitos (Q)**: efeitos quadráticos dos fatores; **Efeitos (L)**: efeitos lineares dos fatores; Interações de primeira ordem entre os fatores. **Fonte:** Aatoria (2025).

No que se refere ao fator de proteção solar (FPS), os dados sugerem que a interação entre os componentes da formulação pode contribuir para um aumento na capacidade de absorção da radiação UV, potencializando a multifuncionalidade do sistema. A análise de superfície de resposta apresentada na **Figura 33C** indica a possibilidade de alcançar valores superiores a 13 FPS com concentrações otimizadas de 12,67% de Polawax e 1,89% do ativo. Contudo, de maneira semelhante aos resultados observados nos testes antioxidantes, as variáveis independentes não demonstraram impactos estatisticamente significativos sobre o FPS neste estudo, apesar de indicarem condições favoráveis para otimização (**Figura 33C**).

Além disso, a modelagem estatística revelou um valor previsto otimizado para o pH das formulações, variável fundamental para garantir a estabilidade e conformidade com os requisitos regulamentares da ANVISA (CAMBOIM e GARCIA, 2024). A melhor condição foi obtida com 8,40% de Polawax e 2,37% do ativo, destacando-se, conforme ilustrado no gráfico de Pareto da **Figura 34D**, a influência altamente significativa da concentração do ativo sobre o pH. Complementarmente, as Tabelas de Análise de Variância (ANOVA) referentes ao planejamento fatorial ( $2^3$ ) para FPS e pH encontram-se disponíveis nos Apêndices 1 e 2, fornecendo suporte estatístico detalhado para os resultados apresentados.

Desse modo, a atividade antioxidante (DPPH) é mais sensível ao ajuste fino da concentração do extrato do que a atividade antioxidante total (AAT), com influência negativa da Polawax. O FPS depende fortemente tanto do emulsionante quanto da concentração do extrato, com perfis parabólicos (efeitos quadráticos), reforçando a necessidade de encontrar a proporção ideal de ambos. O pH é significativamente afetado pela concentração do extrato e pela razão entre fases da emulsão, o que pode ser crítico para estabilidade e compatibilidade dermatológica. A presença de efeitos quadráticos em todas as variáveis mostra que respostas não-lineares são importantes no sistema, e o ponto ótimo não está nos extremos dos níveis testados (MOON; SABOE; SMANSKI, 2024).

A validação do modelo de planejamento experimental foi conduzida a fim de verificar a acurácia preditiva do DoE na determinação das concentrações ideais de Polawax (P) e extrato ativo do caule de mangaba (A) para formulações cosméticas multifuncionais. Para isso, foram preparadas formulações com as concentrações de Polawax e Ativo determinadas pelas análises estatísticas como ideais para cada variável-resposta individual: atividade antioxidante (via FRAP e DPPH), fator de proteção solar (FPS) e potencial hidrogeniônico (pH). Os resultados obtidos estão apresentados na **Tabela 9**.



**Tabela 9** - Validação do desenho experimental para otimização de variáveis independentes de creme do caule de mangaba.

Perfil <i>in vitro</i>	Concentração da Fórmula (ponto ideal)	Resultado obtido
Antioxidante (via FRAP)	10,12% (P) 1,76%(A)	8429,21±97,44 µM de FeSO <sub>4</sub> /g
Antioxidante (via DPPH)	9,40% (P) 1,64% (A)	69,43±1,84% AAT
Fator de Proteção Solar (FPS)	12,67% (P) 1,89% (A)	30,93±0,43 FPS
Potencial Hidrogeniônico (pH)	8,40% (P) 2,37% (A)	6,97±0,16 pH

**Fonte:** Aatoria (2025).

Os valores observados para cada resposta experimental validada mostraram-se em consistência com as previsões do modelo estatístico, confirmando uma tendência estatística de robustez do delineamento escolhido. A formulação otimizada para a resposta antioxidante via FRAP apresentou atividade de 8429,21 ± 97,44 µM de FeSO<sub>4</sub>/g, indicando alta capacidade redutora da amostra. Esse valor está de acordo com os efeitos identificados no gráfico de Pareto (**Figura 34B**), que embora não tenham demonstrado significância estatística, sugeriam uma tendência de resposta dependente da concentração quadrática do ativo. De acordo com Tănase *et al.*, (2021), sistemas micelares tem a potencialidade de melhorar o efeito biológico de uma amostra quando o ativo é protegido e liberado corretamente.

Os valores observados para cada resposta experimental validada mostraram-se consistentes com as previsões do modelo estatístico, confirmando a robustez do delineamento escolhido. A formulação otimizada para a resposta antioxidante via FRAP apresentou atividade de 8429,21 ± 97,44 µM de FeSO<sub>4</sub>/g, indicando alta capacidade redutora da amostra. Esse valor está de acordo com os efeitos identificados no gráfico de Pareto (Figura 31B), que embora não tenham demonstrado significância estatística, sugeriam uma tendência de resposta dependente da concentração quadrática do ativo.

Para a resposta DPPH, a formulação validada apresentou 69,43 ± 1,84% de AAT, resultado expressivo que confirma a influência do efeito quadrático da concentração do ativo, conforme destacado no gráfico **34A**. Essa relação parabólica justifica a escolha de uma concentração intermediária de ativo (1,64%), que resultou em uma atividade otimizada, evitando tanto a subdosagem quanto a saturação do sistema.



A formulação destinada à maximização do FPS obteve um valor de  $30,93 \pm 0,43$ , considerado elevado dentro dos parâmetros cosméticos e compatível com protetores solares físicos de média a alta eficácia. A influência significativa da concentração de Polawax sobre o FPS, evidenciada no gráfico de Pareto (**Figura 34C**), é coerente com o resultado observado, pois a concentração de 12,67% de Polawax pode ter contribuído para a formação de um filme uniforme e refletivo na superfície cutânea.

Por fim, a formulação voltada ao controle do pH apresentou um valor de  $6,97 \pm 0,16$ , dentro da faixa aceitável para formulações dermatológicas (pH 4,5–7,0) (PERES; DIAS, 2011). O modelo estatístico indicou forte influência negativa da concentração do ativo sobre o pH, o que foi controlado pela utilização de uma concentração menor de Polawax (8,40%) e uma maior de ativo (2,37%), demonstrando a precisão da modelagem para manter a formulação dentro dos limites fisiológicos seguros.

#### **5.4. Perfil de Estabilidade de Formulações de Mangaba**

##### **5.4.1. Avaliação Organoléptica das Formulações**

Em função das condições experimentais previstas no estudo de superfície de resposta das formulações contendo extrato do caule de mangaba e sua fitoquímica, foram empregados parâmetros otimizados para a obtenção de duas emulsões galênicas com concentrações distintas do referido ativo. Esse procedimento foi adotado com o intuito de realizar uma avaliação detalhada das características físico-químicas e organolépticas.

Embora os extratos das folhas tenham apresentado uma notável atividade antioxidante, destaca-se que, além da eficiência de extração, considerações relativas à sustentabilidade ecológica foram ponderadas, levando em conta a disponibilidade e a capacidade de renovação dos recursos vegetais. Adicionalmente, a análise custo-benefício no desenvolvimento de uma formulação cosmética baseada no caule demonstrou ser mais vantajosa, considerando a quantidade disponível para incorporação na emulsão.

Aspectos relevantes como a compatibilidade do extrato do caule com a formulação também foram cuidadosamente considerados, enfatizando as propriedades organolépticas do produto que exercem influência nos aspectos sensoriais relevantes para a tomada de decisão. Dessa forma, a **Tabela 10** ilustra esses aspectos ao longo de um período de 30 dias de análises, proporcionando uma visualização elucidativa das características das amostras de creme-base.

**Tabela 10** - Caracterização sensorial de aspectos organolépticos de concentrações de creme-base incorporado com extrato etanólico do caule de *Hancornia speciosa*.

Amostra	Características	Tempo de Análise				
		0h	24h	7 dias	15 dias	30 dias
FC-1,25%	Cor	Bege claro	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
	Odor	Característico	S.A.	S.A.	S.A.	L.A.
	Aspecto	Homogêneo	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
FC- 3.00%	Cor	Bege escuro	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
	Odor	Característico	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
	Aspecto	Homogêneo	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.

Legenda: S.A. = Sem Alterações; L.A. = Leve Alteração; F.A. = Forte Alteração; N.A. = Não Aplicável. **Fonte:** Autoria (2025).

A análise de estabilidade assume um papel orientador norteador no processo de desenvolvimento de formulações, direcionando a escolha de materiais adequados de acondicionamento. Além disso, fornece a base necessária para otimizar as formulações, estimar com precisão o prazo de validade e contribuir para a supervisão rigorosa da estabilidade nos âmbitos microbiológico, organoléptico e físico-químico, conforme delineado nas diretrizes do Brasil (ANVISA, 2004; SOUZA, 2017).

As amostras de formulações mantidas na temperatura ambiente  $25^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$  demonstram estabilidade durante todo o período de análise, no entanto, a amostra EEF 1,25% apresentou leve alteração no odor no 30º dia de análise. As condições organolépticas da amostra FC-3,00% foram mais estáveis durante todos os dias de análises, podendo-se mensurar que não houve degradação química na constituição da formulação ao longo de trinta dias que viesse desempenhar alterações em seus principais aspectos avaliados. As imagens das formulações estão disponíveis no apêndice desse trabalho.

Uma série de estudos exploraram a incorporação de extratos vegetais em formulações de cremes básicos, com resultados promissores. Sahu et al., (2012) e Gade; Mais; Bhalerão (2015) ambos descobriram que suas ervas com creme facial e creme contendo extrato de semente de feno-grego, respectivamente, exibiram boa espalhabilidade, consistência e estabilidade. Cardozo et al., (2022) apoiou ainda mais essas descobertas, observando que um creme contendo extratos aquosos de *Calendula officinalis* e *Centella asiatica* tinha boa cor, textura e estabilidade, assim como os dados de estabilidade e avaliações organolépticas de Sharma; Dwivedi (2023).

Autores como Waqas et al., (2010) também relatou a estabilidade de um creme contendo extrato de sementes de feno-grego, com melhorias significativas na melanina e eritema da pele. Logo, pesquisas como essas sugerem coletivamente que a incorporação de extratos vegetais pode melhorar os aspectos organolépticos das formulações de cremes básicos e com potencial de substituir aditivos sintéticos que ocasionam problemas ambientais.

#### **5.4.2. Análises Físico-Químicas das Formulações**

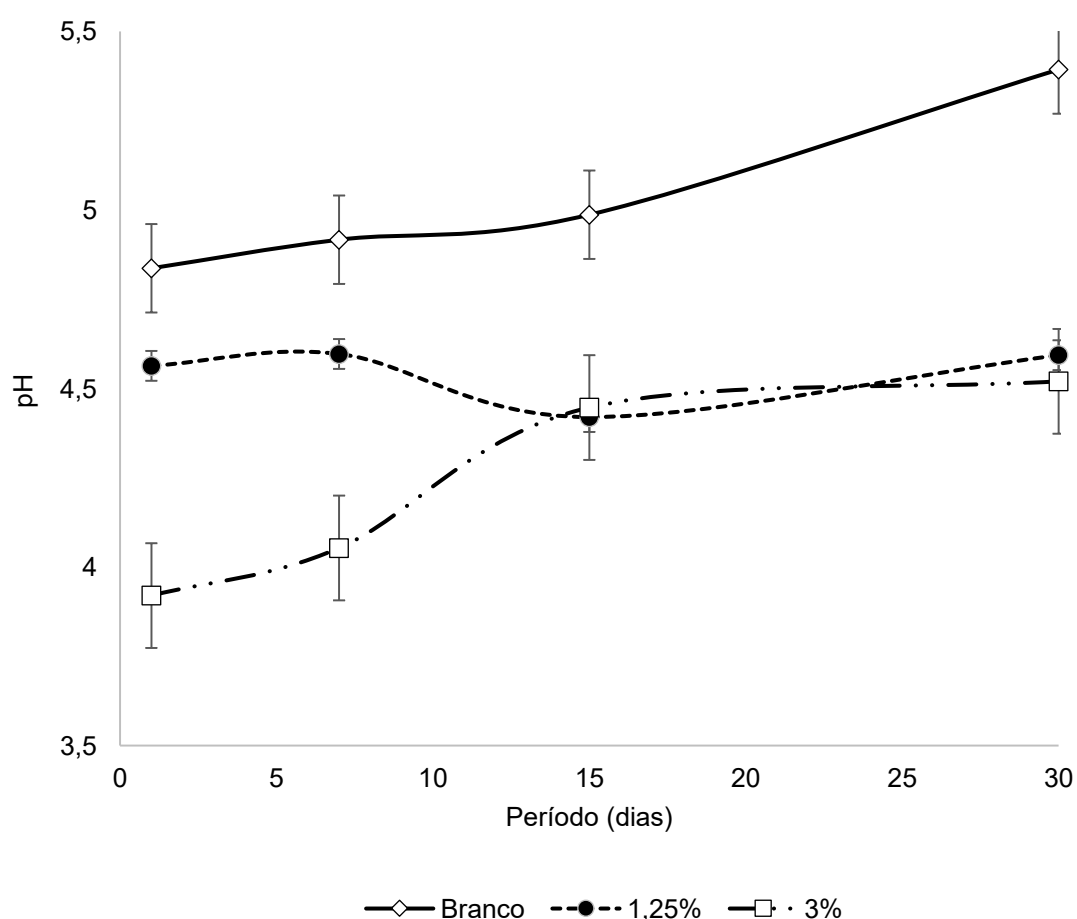
A avaliação do potencial hidrogeniônico (pH) em formulações cosméticas de creme-base é uma prática essencial no desenvolvimento e controle de qualidade desses produtos, visto que o pH desempenha um papel crítico na estabilidade, eficácia e segurança cosmética. O pH influencia as propriedades químicas e físicas dos ingredientes presentes na formulação, bem como sua interação com a pele. O pH de uma formulação cosmética pode afetar diretamente a compatibilidade com a pele, a eficácia de ingredientes ativos e a estabilidade da formulação ao longo do tempo.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Farmacopeia Brasileira estabelecem parâmetros rigorosos para o pH de formulações cosméticas. A ANVISA, por meio de suas regulamentações, define limites específicos de pH para garantir a segurança e eficácia dos produtos cosméticos. Esses limites são estabelecidos com base nas características da pele humana e em consideração aos padrões de segurança (CARVALHO et al., 2023).

A Farmacopeia Brasileira (2017), por sua vez, estabelece métodos de análise e critérios para a avaliação do pH em produtos cosméticos. Esses métodos proporcionam diretrizes específicas para garantir a precisão e a consistência na determinação do pH, assegurando a conformidade com padrões de qualidade reconhecidos internacionalmente (PARREIRAS et al., 2019).

Em função dos fatores mencionados, a **Figura 35** destaca a análise do pH em cada formulação ao longo de trinta dias em temperatura ambiente. É importante destacar a avaliação da variabilidade que esses dados demonstram, pois é evidente que houve oscilações do pH em função do tempo.

**Figura 35** - Análise do potencial hidrogeniônico de formulações cosméticas incorporadas com extratos frente a uma formulação piloto em condições de temperatura ambiente ( $25\pm 2^\circ\text{C}$ ).



Fonte: Autoria (2024).

Ao analisar as condições paramétricas de pH da figura 32, os dados evidenciaram uma estabilização do pH da formulação branco (sem incorporação de extrato) em  $5,39 \pm 0,61$ . Assim como os resultados da formulação contendo extrato etanólico das folhas de mangaba de 1,25 e 3% obtiveram resultados estabilizados em  $4,59 \pm 0,6$  e  $4,52 \pm 0,57$ , respectivamente. Desse modo, é válido ressaltar que as três formulações se enquadram nas condições exigidas pela Anvisa (2007) que salienta que as formulações cosméticas de creme-base devem obter um pH entre 4 a 6 para possuírem estabilidade termodinâmica para essas condições em temperatura ambiente.

A estabilidade das formulações de cremes cosméticos durante 30 dias é um fator crítico na qualidade do produto. Juncan et al., (2018) e Smaoui et al., (2017) realizaram testes de estabilidade em diferentes formulações de cremes cosméticos, com Juncan focando em creme antienvelhecimento e Smaoui em creme protetor solar. Ambos os estudos constataram que as formulações permaneceram estáveis durante o período de 30 dias, sem alterações significativas no pH. No entanto, Stephane et al., (2015) destacou a importância de considerar o tipo de fórmula e ingredientes nos testes de estabilidade, pois algumas formulações apresentaram sinais de degradação e instabilidade física. Chakraborty et al., (2019) também enfatizou o papel de ingredientes específicos, como PVA, amido e nanocompósitos de argila MMT, no aumento da estabilidade de formulações cosméticas.

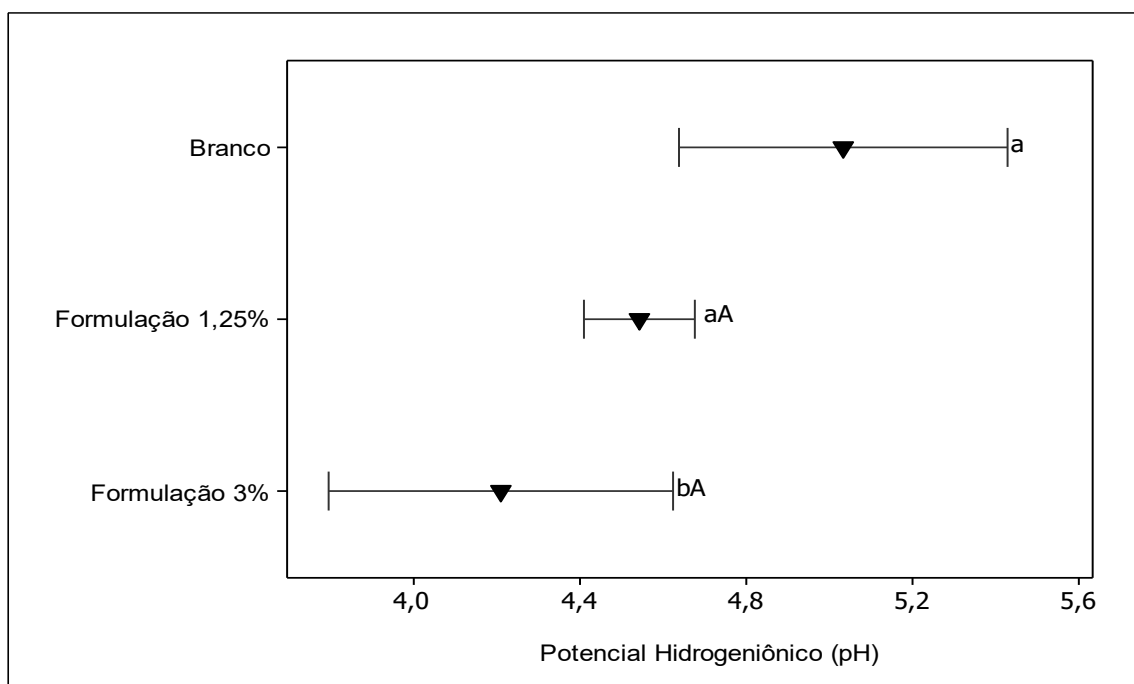
No desenvolvimento das formulações de creme-base contendo extratos etanólicos do caule de mangaba, foi realizada uma análise criteriosa da necessidade de experimentos de gelo-degelo na avaliação dos parâmetros de pH. Optou-se por concentrar a investigação em condições representativas do uso cotidiano, uma vez que produtos cosméticos são predominantemente armazenados e utilizados em temperaturas ambiente. Neste contexto, as formulações, incorporando extratos em concentrações de 1,25% e 3%, apresentaram pH estável a temperatura de 25°C, demonstrando conformidade com as diretrizes estabelecidas pela legislação vigente (ANVISA, 2007). A alternativa de não submeter as formulações a experimentos de gelo-degelo foi respaldada por considerações relacionadas à estabilidade térmica dos ingredientes presentes nos extratos etanólicos secos (GARIDREL; PEVESTORF; BAHRENBURG, 2020 HUMA et al., 2020; MEHLICH et al., 2021).

A literatura científica atual sustenta a hipótese de que esses extratos, quando incorporados em formulações cosméticas, mantêm sua integridade e eficácia em condições de temperatura ambiente (LAFUENTE et al., 2020; LUKIĆ; PANTELIC; SAVIĆ, 2021). A relevância prática desta abordagem é destacada pelo fato de que consumidores típicos utilizarão tais produtos em ambientes normais, sem exposição a condições extremas de congelamento (DAS; WONG, 2020).

A estabilidade do pH em temperatura ambiente foi assegurada por meio de metodologias rigorosas, refletindo a aderência aos parâmetros regulatórios estabelecidos pela legislação e fortalecendo a segurança e eficácia das formulações cosméticas desenvolvidas (MAJEED et al., 2020). Em suma, a escolha estratégica de avaliar o pH em condições realistas de uso, sem a necessidade de experimentos de gelo-degelo, é justificada com base em considerações científicas, literatura especializada e alinhamento com as expectativas práticas do consumidor.

Corroborando as análises de pH apresentadas das formulações, a **Figura 36** destaca um comparativo dos principais grupos amostrais em função de uma análise descritiva das informações aplicando a bioestatística.

**Figura 36** - Comparação dos grupos amostrais da variabilidade das formulações mediante o pH aplicando-se ANOVA unidirecional seguidamente do Teste Tukey com Intervalo de Confiança de 95%.



Letras iguais indicam que não houveram diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). Análise de Variância (ANOVA) *one-way* teste t. **Fonte:** Autoria (2024).

A análise de Variância seguida pelo teste t revelou diferenças estatísticas significativas no pH entre a formulação de controle (branco) e a formulação contendo 3% do extrato das folhas de *Hancornia speciosa*, conforme indicado pela significância estatística ( $p < 0,05$ ), conforme observado na **Figura 36**. Este resultado evidencia uma variação estatisticamente significativa na média dos valores de pH, em relação à tendência central representada pelo desvio padrão. A presença de diferenças estatísticas entre a formulação de controle e a formulação com 3% de extrato sugere que a incorporação desse extrato teve um impacto significativo no pH da formulação.

Essa alteração pode ser atribuída à natureza química dos componentes presentes no extrato, tais como ácidos ou bases que podem influenciar diretamente o equilíbrio ácido-base da formulação. No entanto, é notável que as formulações com 1,25% de extrato e a formulação de controle não apresentaram diferenças estatísticas, indicando que essas formulações mantiveram condições de pH semelhantes. A proximidade entre a formulação de 1,25% e o grupo de controle sugere que a concentração mais baixa do extrato pode não ter exercido um efeito tão pronunciado no pH, mantendo-se próxima das condições do controle. É importante ressaltar que a variabilidade observada nas médias do pH destaca a importância de considerar o desvio padrão ao interpretar esses resultados.

A variabilidade pode ser influenciada por diversos fatores, como a heterogeneidade dos compostos presentes no extrato ou variações nas condições de preparo das formulações (MELÉNDEZ-MARTÍNEZ et al., 2022). Esses resultados indicam a necessidade de uma investigação mais aprofundada sobre a composição química do extrato e sua interação com os componentes da formulação para compreender as causas específicas das diferenças observadas no pH. Além disso, ressaltam a importância de considerar não apenas as diferenças médias, mas também a variabilidade associada, para uma interpretação completa dos resultados (ANTUNES et al., 2020).

A constatação de que as formulações de 1,25% e 3% não apresentaram diferenças significativas no pH suscita uma interpretação relevante. Presume-se, em certa medida, que o aumento na concentração de extrato de mangaba pode estar associado a um decaimento progressivo no pH da formulação. Essa tendência indica a possibilidade de que componentes específicos presentes em concentrações mais

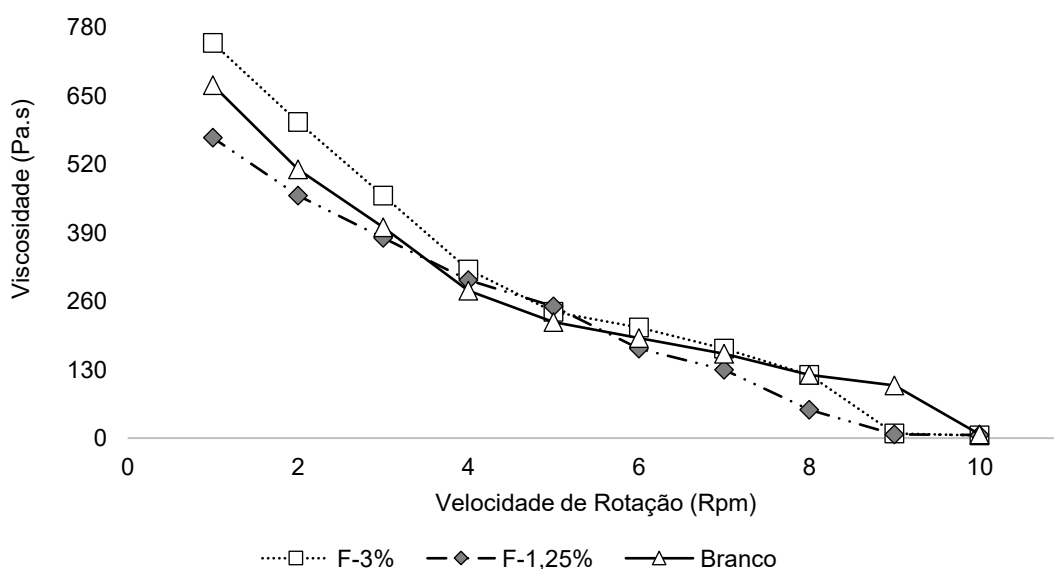
elevadas do extrato, como ácidos ou outros compostos bioativos, estejam exercendo uma influência direta na acidez da formulação.

A relação observada entre a concentração do extrato e o pH reforça a importância de uma abordagem cuidadosa ao formular produtos cosméticos com extratos naturais, considerando além dos benefícios desejados os efeitos potenciais sobre as propriedades físico-químicas da formulação. O estudo de Józsa et al., (2020) observou que variações nos níveis de pH afetam a atividade de eliminação de radicais da espécie incorporada através de valões altamente atípicos e instáveis entre grupos amostrais pelo Teste Tukey.

### 5.4.3. Reologia das Formulações

A avaliação da viscosidade e reologia em formulações cosméticas enriquecidas com extratos vegetais é de extrema relevância, desempenhando um papel crucial na qualidade e eficácia desses produtos. A viscosidade, que mede a resistência ao escoamento, e a reologia, que estuda o comportamento de deformação e fluxo dos fluidos, são parâmetros essenciais para garantir o desempenho ideal dessas formulações.

**Figura 37** - Viscosidade das formulações em função da velocidade de rotação (rpm).



Fonte: Autoria (2024).



Sob condições experimentais a  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ , a **figura 37** destaca os ensaios reológicos das formulações desenvolvidas visando avaliar a viscosidade em diferentes concentrações, ilustrando o perfil da viscosidade em relação à velocidade de rotação (rpm).

Notadamente, constata-se uma diminuição na viscosidade das emulsões F-1,25%, F-3,00%, e da formulação branco à medida que a velocidade de rotação é incrementada, observando-se de forma paralela. Este padrão de comportamento é característico de fluidos não-newtonianos do tipo pseudoplástico (ARAÚJO, 2021). A particularidade pseudoplástica dessas emulsões é altamente pertinente em contextos cosméticos de aplicação tópica, uma vez que, ao submeter a emulsão a uma força de espalhabilidade mediante cisalhamento ou aumento da velocidade de rotação, a resistência inicial à fluidez do cosmético é reduzida, resultando em aprimorada aplicabilidade e espalhabilidade. Este fenômeno é favorável para a experiência do usuário, proporcionando uma eficaz disseminação do produto sobre a pele (COSTA et al., 2023).

A viscosidade de formulações de cremes com extratos e reologia pseudoplástica é uma característica complexa e dinâmica que é influenciada por diversos fatores. A pesquisa de Ali et al., (2020) descobriu que cremes de alta fase interna (HIPCs) baseados em extrato polifenólico exibiam comportamento pseudoplástico não newtoniano, com a viscosidade diminuindo à medida que a tensão de cisalhamento aumentava. Da mesma forma, Strus; Polovko; Yuliya (2018) observaram que a viscosidade de amostras de creme contendo extrato de sapropel dependia do teor da fase oleosa e da mistura emulsificante. Supiati et al., (2022) relatou que a viscosidade do creme formulado a partir do extrato da folha de Gambier aumentou ao longo do tempo, com a concentração do extrato afetando a estabilidade física do creme.

Sunmugam *et al.*, (2021) descobriu que o tipo de fase oleosa em formulações de creme com extrato de pepino do mar influenciou a liberação do extrato e a eficácia cicatrizante do creme. Esses estudos destacam coletivamente a importância de considerar o extrato específico e sua concentração, bem como o tipo de fase oleosa, na compreensão e controle da viscosidade das formulações de cremes (BONILHA; COSTA; CAMPOS, 2020). É imprescindível destacar que a viscosidade e a reologia desempenham uma função vital na modulação da experiência sensorial do usuário

(MIASTKOWSKA; KULAWIK-PIÓRO, 2020). A textura, espalhabilidade e sensação cutânea são substancialmente influenciadas por esses parâmetros, exercendo significativa influência na aceitabilidade do produto dentro do panorama mercadológico cosmético (CÉSAR; MAIA CAMPOS, 2020).

Uma formulação meticulosamente ajustada, submetida a uma avaliação pormenorizada dessas propriedades reológicas, não somente aprimora as características de aplicação, mas também assegura a estabilidade ao longo da vigência do produto (TEIXEIRA et al., 2019). Em síntese, a avaliação da viscosidade e reologia em formulações de cremes com extratos vegetais é crucial para compreender e controlar as propriedades físicas desses produtos.

Estudos recentes destacam a influência do tipo de extrato, concentração, e fase oleosa na viscosidade, ressaltando a importância de uma formulação cuidadosa para garantir estabilidade e eficácia ao longo do tempo (BORELLA; DE SOUZA; CARRIEL, 2023; FERNANDES, 2023; PRADO, 2023). Esses parâmetros não apenas aprimoram a aplicação do creme, mas também desempenham um papel fundamental na experiência sensorial do usuário, contribuindo para a aceitabilidade no mercado cosmético.

#### **5.4.4. Teste *in vitro* de Espalhabilidade**

A análise *in vitro* de espalhabilidade de emulsões, especialmente aquelas que servem como creme-base e incorporam extratos, é um componente crítico para a caracterização de propriedades físicas e aplicabilidade prática desses produtos cosméticos. A incorporação de extratos na emulsão pode influenciar significativamente a espalhabilidade, considerando que os componentes específicos dos extratos podem modular a viscosidade e as características reológicas do creme.

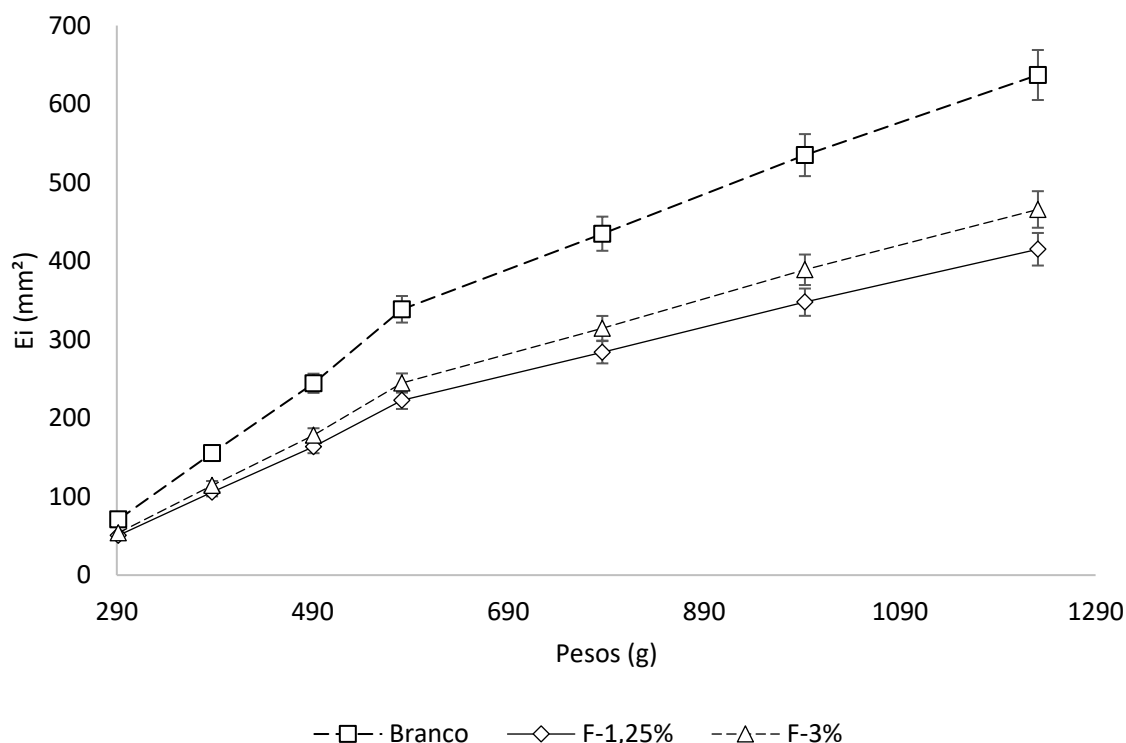
Extratos vegetais, por exemplo, podem conferir propriedades pseudoplásticas ou dilatantes, afetando a forma como o creme se espalha sobre a pele. Essa abordagem científica é crucial para a otimização das formulações cosméticas, garantindo não apenas a efetiva entrega de extratos à pele, mas também uma aplicação agradável e consistente do creme-base.

Em síntese, a realização do teste de espalhabilidade exerce uma influência de natureza multidimensional nas características intrínsecas de um creme cosmético. A

compreensão aprofundada das variações nas condições de pH, viscosidade e textura revela-se como elemento primordial para a implementação de ajustes efetivos na formulação, almejando a otimização da aplicabilidade e eficácia do produto cosmético. Nessa perspectiva, a **Figura 38** destaca a tendência observada na espalhabilidade em função das concentrações de 1,25% e 3%, em comparação com a formulação-branco.

Observa-se na figura que a formulação-branco apresentou maior espalhabilidade em relação a F-1,25% e F-3%, sendo possível mensurar que após a incorporação do extrato a espalhabilidade se deu de forma paralela ao controle. Desse modo, avaliando-se a tendência de aumento da espalhabilidade ao passo em que se inseriu pesos sob as formulações, destaca-se que a amostra controle apresenta uma relação positiva, já que o sistema não é fluido e apresenta uma adesividade relativamente baixa (RAMOS et al., 2020).

**Figura 38** - Avaliação da espalhabilidade *in vitro* das emulsões incorporadas com extrato do caule de mangaba.

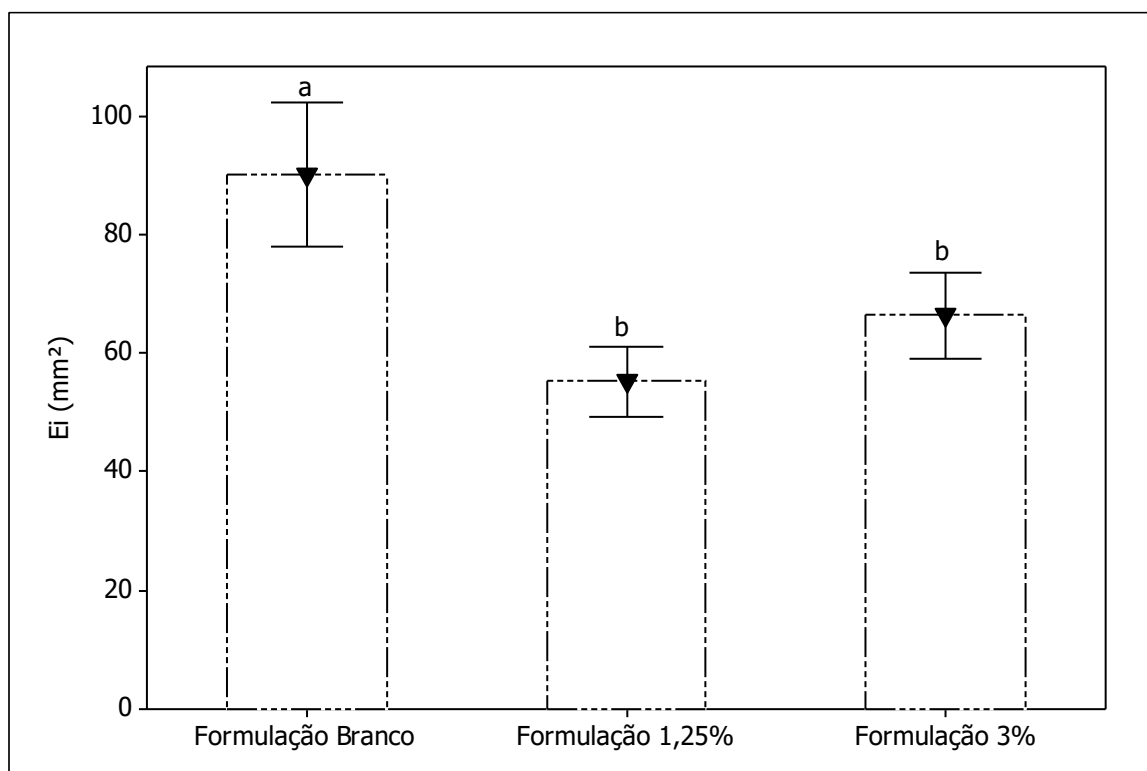


Fonte: Autoria (2025).

Quando as formulações F-1,25% e F-3% são introduzidas em seus respectivos sistemas emulsionados clássicos, observa-se uma redução nas características de rigidez inerentes à Emulsão Bi-contínua (EBC). Esse fenômeno resulta na formação de um sistema mais fluido, caracterizado por menor dureza e adesividade, manifestando-se sensorialmente através de uma percepção tátil mais leve e menos pegajosa (ALMEIDA et al., 2002). No entanto, esse estudo indica que as formulações incorporadas com extrato da folha de mangaba necessitam de maior esforço para alcançar o mesmo índice que a amostra controle.

Essas pontuações podem ser enfatizadas ao aplicar-se um tratamento estatísticos entre os grupos amostrais durante a avaliação da espalhabilidade das amostras. Nesse sentido, a **Figura 39** evidencia um comparativo entre a espalhabilidade das formulações desenvolvidas com o extrato incorporado em relação a amostra controle.

**Figura 39** - Avaliação da espalhabilidade in vitro das emulsões incorporadas com extrato do caule de mangaba aplicando-se ANOVA (one-way) seguidamente de Teste Tukey com Intervalo de Confiança de 95%.



Letras iguais indicam que não houveram diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). – Teste  $t$  ( $p < 0,05$ ).

**Fonte:** Autoria (2025).

A identificação de diferença estatística entre o grupo da formulação branco (controle) e as formulações de 1,25% e 3% no teste de espalhabilidade das amostras é uma observação substancial que demanda análise aprofundada. A correlação desses resultados com as assertivas representadas na **Figura 39** reforça a percepção de uma necessidade intrínseca nas formulações incorporadas com extratos de demandar esforços superiores para otimização da espalhabilidade.

A disparidade estatística identificada sugere que as formulações de 1,25% e 3% apresentam uma resposta significativamente distinta em termos de espalhabilidade quando comparadas ao grupo controle. Essa divergência estatística não somente valida a importância da variável analisada, como ressalta a influência direta das formulações enriquecidas com extratos na eficácia do produto final. A necessidade percebida de maiores esforços para promover a espalhabilidade destas formulações reforça a importância crítica de ajustes específicos nas formulações, considerando o componente extrativo e suas implicações nas características físico-químicas do produto (FERNANDES; CHURA; CARNEIRO, 2023).

A espalhabilidade das emulsões de creme-base pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a estabilidade da emulsão e as propriedades da fase oleosa. Kotowy et al., (2020) descobriu que a adição de certos extratos vegetais pode desestabilizar as emulsões, levando a alterações na viscosidade e no pH. Por outro lado. O impacto da fase oleosa na espalhabilidade foi explorado posteriormente por Gore et al., (2018), que descobriu que a proporção de emolientes pode influenciar a consistência da emulsão e seu comportamento de espalhamento. Por último, C et al., (2016) destacou o papel da desemulsificação na recuperação do óleo livre de emulsões cremosas, sendo certas enzimas e ajustes de pH eficazes neste processo.

O fator de espalhabilidade das emulsões de cremes cosméticos vegetais é um crucial na sua eficácia e estabilidade. Silva et al., (2020) e Santos et al., (2021) enfatizam a importância da estabilidade físico-química e das propriedades mecânicas nessas emulsões, sendo que este último também destaca o papel dos óleos vegetais na influência dessas propriedades. Além disso, o uso de emulsões em revestimentos à base de polissacarídeos para vegetais frescos, conforme discutido por Ramos et al., (2021), ressalta o potencial dessas emulsões na preservação da qualidade e segurança de produtos cosméticos. Portanto, a espalhabilidade das emulsões de

cremes cosméticos vegetais não é importante apenas pela sua aplicação e propriedades sensoriais, mas também pela sua estabilidade e eficácia global.

#### 5.4.5. Análise de Centrifugação e Microscopia Óptica

A avaliação da centrifugação em formulações cosméticas, especialmente em cremes-base incorporados com extratos, é um procedimento de importância estratégica na análise da estabilidade e consistência desses produtos. A centrifugação simula condições de estresse físico e separação de fases que podem ocorrer ao longo do armazenamento ou transporte, vislumbrando a integridade da formulação. A **Figura 40** ilustra a avaliação da centrifugação das amostras após 24h da composição das formulações serem obtidas no ambiente laboratorial.

**Figura 40** - Formulações contidas em tubos Falcon após Centrifugação.



Da esquerda para a direita: Formulação Branco (controle), F-1,25% e F-3%.

**Fonte:** Autoria (2025).

Após submeter as amostras das formulações a condições de centrifugação a 3000 rpm por 15 minutos à temperatura ambiente, foi observada estabilidade, sem evidência de separação de fases. A execução da centrifugação durante o mesmo período das demais análises físico-químicas evidenciou a ausência de resquícios de instabilidade nas composições avaliadas.

Nesse contexto, a comparação entre a amostra incorporada com extratos e o grupo controle durante o processo de centrifugação visa identificar eventuais disparidades na sedimentação de partículas, formação de fases distintas ou qualquer alteração na homogeneidade da formulação. Essa análise comparativa é imperativa para assegurar que a introdução de extratos não comprometa a estabilidade global do creme-base, garantindo, assim, a preservação das propriedades sensoriais e funcionais desejadas. Essa abordagem é fundamental no escopo do desenvolvimento de formulações cosméticas robustas, capazes de resistir a condições desafiadoras e garantir uma experiência consistente para os usuários finais.

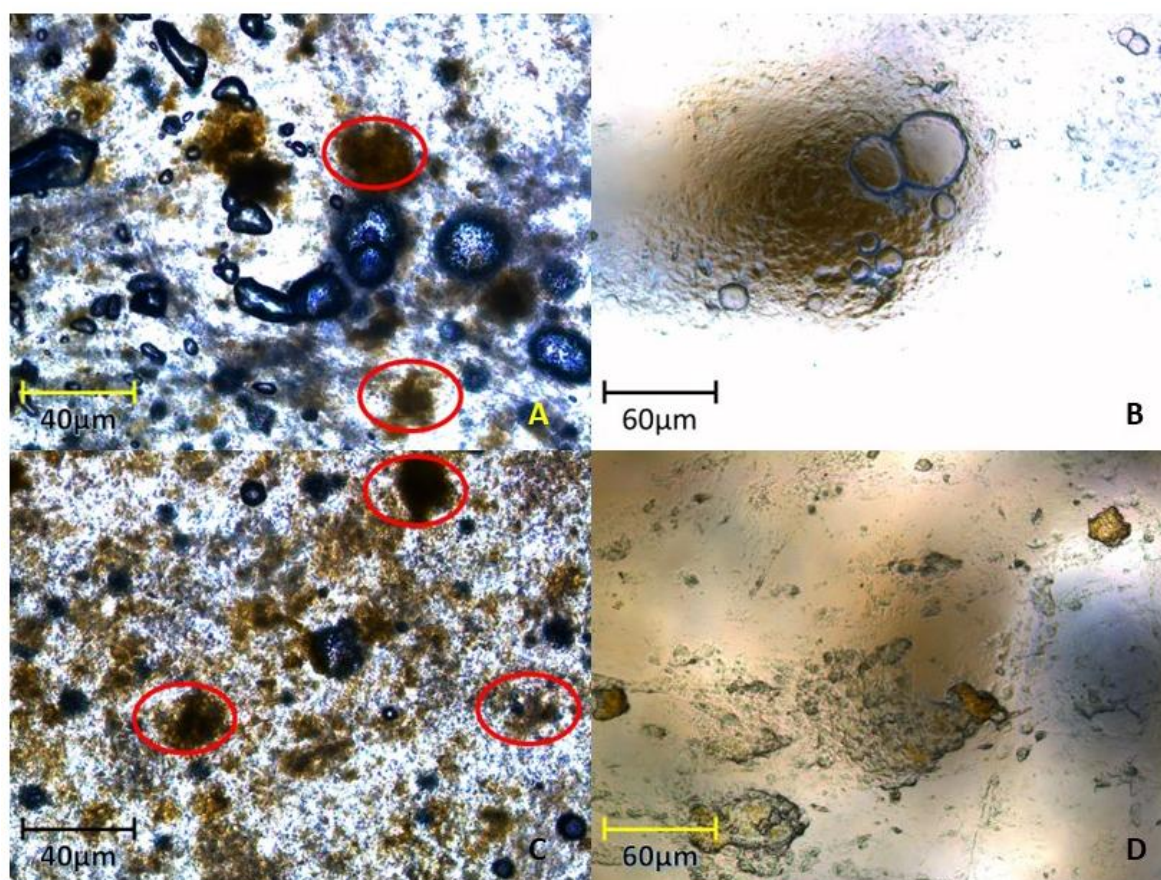
O uso da centrifugação em creme para identificar a separação de fases em preparações mistas tem sido explorado em diversos estudos. Onuki et al., (2015) utilizou ressonância magnética para detectar separação de fases em uma preparação mista de creme hidratante e pomada esteroide após centrifugação. Wang et al., (2016) desenvolveu um método para determinar o teor de uréia em creme de uréia usando cromatografia de partição centrífuga.

O estudo de Goll et al., (2015) comparou colunas cromatográficas de partição centrífuga de células duplas para retenção de fase estacionária e eficiência da coluna. Yildiz et al., (2018) apresentou um método para determinação de conservantes de parabenos em amostras de creme usando dispersão de matriz em fase sólida e microextração supramolecular à base de solvente. Informações como essas sugerem coletivamente o potencial da centrifugação de creme na identificação da separação de fases e sua aplicação em vários métodos analíticos.

Nesta perspectiva, imagem de microscopia óptica apresentada na **figura 41** ilustra a incorporação do extrato do caule de *Hancornia speciosa* em formulações de creme-base nas concentrações de 1,25% (**Figuras 41A e B**) e 3,00% (**Figuras 41C e D**). A análise dessa figura permite avaliar a dispersão e o comportamento das partículas de extrato no sistema emulsionado, destacando aspectos como

estabilidade da emulsão, homogeneidade e potencial de funcionalidade do extrato na matriz cosmética. Os pontos destacados em vermelho indicam regiões com presença de agregados ou partículas associadas ao extrato. Essa observação sugere que o extrato está parcialmente disperso na emulsão, o que pode estar relacionado tanto à sua polaridade quanto à interação com os componentes da fase aquosa e oleosa da formulação.

**Figura 41** - Microscopia óptica da incorporação dos extratos do caule de mangaba nas formulações.



**Leg.: Fig. 38A e B:** F-1,25%; **Fig. 38C e D:** F-3,00%. Pontos em vermelho indicam potencial de incorporação do extrato. **Fonte:** Aatoria (2025).

Na concentração de 1,25% observa-se uma maior dispersão do extrato, com partículas menores e mais uniformemente distribuídas, o que sugere uma maior integração com a matriz emulsificada. Por outro lado, na concentração de 3,00% (Figuras 38C e D), as partículas do extrato parecem formar agregados maiores, o que pode indicar uma saturação do sistema em relação à capacidade de



incorporação do extrato ou uma menor eficiência de interação molecular nesta concentração, entretanto, obtiveram bons resultados no perfil de espalhabilidade.

Os compostos presentes no extrato, como flavonoides e ácidos fenólicos, podem interagir de maneira distinta com os componentes da emulsão dependendo da sua polaridade e solubilidade, o que ocasionalmente pode requerer ajustes cuidadosos na formulação para otimizar tanto a incorporação quanto a funcionalidade do extrato.

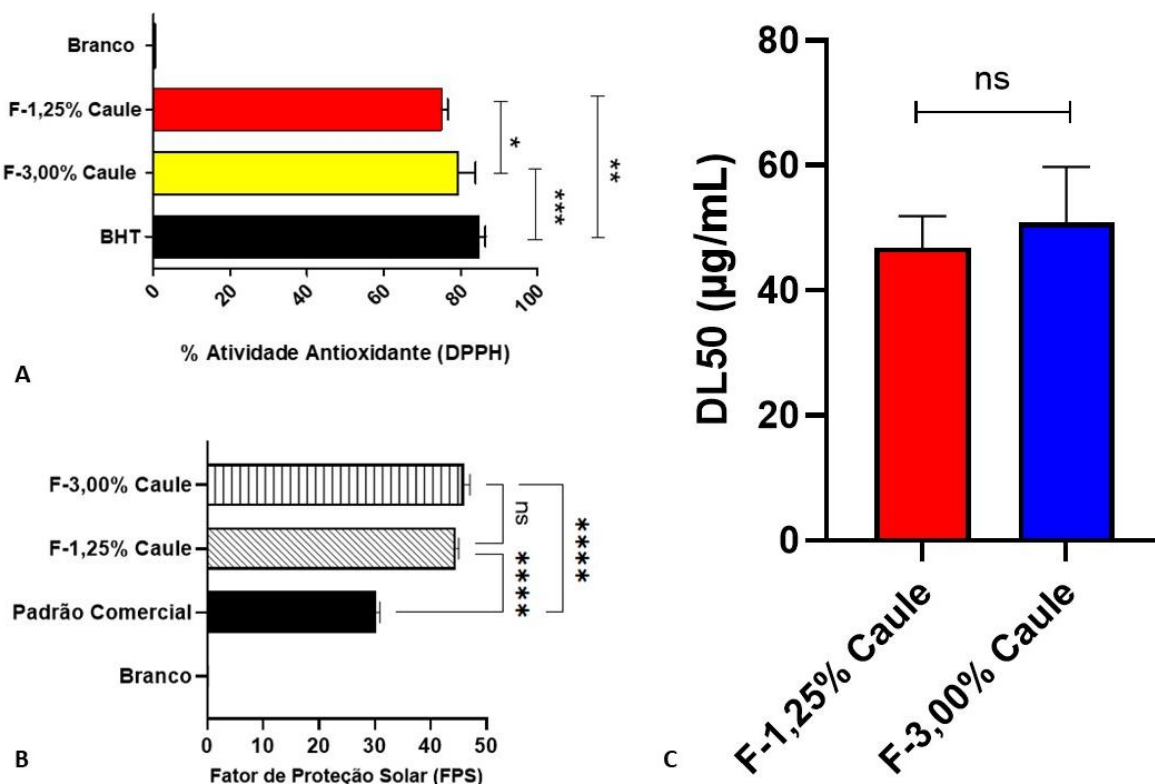
#### **5.4.6. Perfil antioxidante, fotoprotetor e toxicológico das formulações da mangaba.**

O desenvolvimento de formulações cosmecêuticas sustentáveis tem sido cada vez desdobrado pelo mundo nas mudanças climáticas. Bases galênicas com viabilidades comerciais em função de atividades biológicas promissoras assumem com liderança o interesse em buscar novos caminhos aos sintéticos convencionais (GOYAL; JEROLD, 2023). Nesta perspectiva, mediante o perfil de estabilidade de formulações do caule de mangaba, a **figura 42** expõe principais informações de perfil químico-biológico antioxidante, fotoprotetor e toxicológico em diferentes concentrações.

Os resultados apresentados indicam que o extrato do caule de *Hancornia speciosa* possui propriedades significativas no que diz respeito à atividade antioxidante e à capacidade de aumentar o fator de proteção solar (FPS) em formulações de creme-base. Os dados configuram o primeiro relato sobre a aplicação do caule de mangaba para essas finalidades, consolidando a originalidade dos dados, já protegidos por uma patente depositada oriunda desta dissertação (BR 10 2024 023012 4).

Com relação à atividade antioxidante, as formulações contendo o extrato do caule de mangaba, em concentrações de 1,25% e 3,00%, apresentaram resultados expressivos quando comparadas ao controle branco. A formulação com maior concentração de extrato exibiu uma atividade antioxidante superior, sugerindo um efeito dose-dependente.

**Figura 42** - Perfil antioxidante, fotoprotetor e toxicológico de base galênica do caule de mangaba.



**Leg.:** Dados estatísticos submetidos ao ANOVA e teste Tukey, na qual: ns = não significativo; \*:  $p \leq 0,05$  (significativo); \*\*:  $p \leq 0,01$  (muito significativo); \*\*\*:  $p \leq 0,001$  (extremamente significativo); \*\*\*\*:  $p \leq 0,0001$  (altamente significativo). Consulte o apêndice 10 para ilustração. **Fonte:** Aurtoria (2025).

Apesar de o padrão sintético BHT ter demonstrado maior eficácia antioxidante, isso já era esperado devido à sua alta capacidade de neutralização de radicais livres. A ação antioxidante do extrato de mangaba pode ser atribuída à presença de polifenóis, flavonoides e ácidos fenólicos, compostos conhecidos por sua habilidade em doar hidrogênios ou elétrons para neutralizar espécies reativas como o radical DPPH. Esses compostos apresentam grupos hidroxila livres que interagem quimicamente com os radicais, convertendo-os em formas menos reativas, o que explica o desempenho antioxidante observado (SKROVANKOVA; MLCEK, 2025).

No que tange ao FPS, os dados mostram que o extrato do caule de mangaba promoveu um aumento significativo na proteção solar das formulações, superando tanto o controle branco quanto o padrão comercial. Esse efeito pode ser explicado por diversos mecanismos químicos e físico-químicos. Em primeiro lugar, os compostos bioativos presentes no extrato, como polifenóis e flavonoides, possuem estruturas

conjugadas que atuam como cromóforos<sup>1</sup> capazes de absorver radiação UV nas faixas UV-A e UV-B. Essa absorção dissipa a energia da radiação em forma de calor, protegendo a pele contra os danos causados pela exposição solar (MAHDAVIAN, 2024). Além disso, a interação desses compostos com os componentes da emulsão pode melhorar a estabilidade física e química do creme, resultando em uma aplicação mais uniforme e eficiente da barreira protetora (CHANDRAN *et al.*, 2024). Outro fator relevante é a possível sinergia entre os constituintes do extrato e os excipientes da formulação, como emolientes e surfactantes, que podem potencializar a formação de uma película protetora mais eficiente contra a radiação UV (HEGDE *et al.*, 2024).

A capacidade antioxidante do extrato também pode contribuir indiretamente para o aumento do FPS, pois a neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS) geradas pela exposição solar ajuda a proteger as estruturas celulares e reduz os danos causados pela radiação (ISHAQ *et al.*, 2023). Esse mecanismo antioxidante complementar reforça a multifuncionalidade do extrato de mangaba, que atua tanto na proteção direta quanto indireta contra os efeitos nocivos do sol.

Os dados obtidos, portanto, evidenciam a aplicabilidade do caule de mangaba como um bioativo promissor para a formulação de cosméticos naturais, com propriedades antioxidantes e fotoprotetoras. Esse estudo inédito destaca a importância de valorizar a biodiversidade brasileira para o desenvolvimento de produtos cosmeceúticos inovadores, especialmente aqueles com apelo sustentável e funcional. A relevância científica e comercial dessa descoberta é reforçada pela patente depositada, que consolida a originalidade da tecnologia e abre caminho para novas investigações. Estudos futuros podem se concentrar na identificação detalhada dos compostos responsáveis pelos efeitos observados, bem como na comparação com outros extratos vegetais, contribuindo para a expansão do uso de produtos naturais na indústria cosmética.

---

<sup>1</sup> Grupos de átomos de uma molécula que absorvem luz e são responsáveis pela sua cor. (CONSERVAA, Lisandra RS et al. Íons Cromóforos e a Cor de Queima de Porcelanatos Esmaltados. **Ceram. Ind**, v. 19, p. 13-16, 2014).

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

O monitoramento científico e patentário conduzido neste estudo permitiu elucidar tendências tecnológicas emergentes e identificar os principais eixos de investimento no desenvolvimento de produtos bioativos com aplicação cosmecêutica. Destacam-se, entre os focos prioritários, as formulações avançadas, a nanobiotecnologia e os cosméticos sustentáveis. Os Estados Unidos, China e Japão figuram como os principais depositantes de patentes no segmento de protetores solares e antioxidantes de origem natural, enquanto o Brasil, apesar de sua expressiva biodiversidade, ainda possui participação tímida no cenário global, sobretudo no que se refere ao registro de tecnologias baseadas em compostos vegetais.

Observou-se, entre 2010 e 2024, que apenas 11,38% dos depósitos globais estiveram relacionados a fotoprotetores naturais, e somente 4,67% às biotecnologias baseadas em produtos naturais, evidenciando uma lacuna significativa nesse campo. Diante desse panorama, torna-se imperativo o fortalecimento de estratégias integradas entre instituições acadêmicas e o setor produtivo, visando à conversão de conhecimento científico em soluções inovadoras e comercialmente viáveis. Além disso, a padronização de protocolos analíticos e de testes de eficácia e segurança é essencial para consolidar a competitividade de bioativos brasileiros no mercado internacional.

A investigação do perfil químico dos extratos e frações de *Hancornia speciosa* revelou a presença putativa de metabólitos pertencentes às classes dos flavonoides prenilados e glicosilados, iridoides, alcaloides peptídicos e diversos compostos fenólicos. Por meio de análise de fragmentação assistida por redes moleculares, foram anotados mais de 56 metabólitos distintos, distribuídos em 334 *clusters*, totalizando 3481 nodos, compondo a impressão digital química da espécie. Tais compostos apresentam elevado potencial para exploração biotecnológica, especialmente nas áreas de cosméticos funcionais e farmacognosia aplicada.

Os testes antioxidantes destacaram o extrato etanólico do caule (EETC) e sua fração clorofórmica como as amostras com maior atividade de sequestro do radical DPPH $\cdot$  ( $95,48 \pm 1,36\%$  e  $65,54 \pm 2,56\%$ , respectivamente), correlacionando-se com os teores elevados de compostos fenólicos totais ( $700,91 \pm 48,87$  e  $676,54 \pm 29,87$  mg EAG/100 g). A construção da rede molecular indicou uma relação direta entre a

estrutura química dos flavonoides glicosilados e sua atividade antioxidante, sugerindo que a maior substituição por açúcares no núcleo flavona favorece a capacidade de doação eletrônica, contribuindo significativamente para a estabilização de espécies reativas. Assim, os extratos das folhas e do caule demonstraram excelente desempenho frente ao estresse oxidativo, reforçando seu potencial para formulações cosmecêuticas com ação antioxidante.

A triagem microbiológica demonstrou que o extrato etanólico da folha (EETF) apresentou a maior inibição frente a *Bacillus cereus* ( $78,44 \pm 2,63\%$ ), enquanto o EETC mostrou-se mais eficaz contra *Candida auris* ( $57,24 \pm 3,37\%$ ). Tais resultados corroboram a presença de metabólitos secundários com ação antimicrobiana, previamente anotados nos extratos por ferramentas quimioinformáticas como GNPS e HMDB, incluindo compostos como 2-carboxiarabinitol, panglimicina, 1-hidroxicopano e macrolactinas.

A validação do planejamento experimental respalda o potencial biológico do EETC, evidenciando sua eficácia quando incorporado em emulsões cosméticas, tanto pela capacidade de inibir radicais livres quanto pela elevação do fator de proteção solar (FPS superior a 40) em sistemas micelares contra radiação UV via método de Mansur. Além disso, a amostra do caule apresentou menor toxicidade relativa em comparação ao extrato da folha, o que amplia sua aplicabilidade em formulações dermocosméticas estáveis e seguras.

Em suma, este estudo demonstrou que a matriz vegetal de *Hancornia speciosa* apresenta um perfil químico diverso e bioativo, com alto potencial para aplicações biotecnológicas nas áreas de cosmecêutica e fitomedicina. Recomenda-se a continuidade dos estudos voltados ao isolamento de compostos majoritários e à elucidação estrutural por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), bem como a construção de fluxos metabolômicos funcionais que integrem dados químicos e biológicos para maximizar o aproveitamento da biodiversidade brasileira e sua interface com aspectos da agroecologia.

7. PRODUTOS DA DISSERTAÇÃO

**Figura 43** - Pedido de patente reivindicando a obtenção de formulação cosmética fotoprotetora e antioxidante de extratos do caule de *Hancornia speciosa* Gomes depositado no INPI.



04/11/2024

870240094618

19:59



29409162328846102

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2024 023012 4

Dados do Depositante (71)

---

Depositante 1 de 10

**Nome ou Razão Social:** ROBSON ALMEIDA SILVA

**Tipo de Pessoa:** Pessoa Física

**CPF/CNPJ:** 49032093851

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Físico, químico, meteorologista, geólogo, oceanógrafo e afins

---

(21) BR 10 2024 023012-4	Código 2.10 - Notificação de recebimento do pedido de patente ou certificado de adição
	(22) 04/11/2024
	(71) ROBSON ALMEIDA SILVA (BR/BA) ; ADEMIR EVANGELISTA DO VALE (BR/BA) ; MILLENO DANTAS (BR/BA) ; ERIKA MARIA DE OLIVEIRA RIBEIRO (BR/BA) ; JORGE MAURICIO DAVID (BR/BA) ; FABIANY CRUZ GONZAGA (BR/BA) ; VICKYLANE DANTAS ANDRADE (BR/BA) ; JANAINA MAGALHÃES CAMPOS DO VALE (BR/BA) ; ITANA ALMEIDA DOS SANTOS (BR/BA) ; TATIANA OLIVEIRA DO VALE (BR/BA)
	Número de Protocolo '870240094618' em 04/11/2024 19:59 (WB)

---

**Figura 44** - Submissão do artigo de Prospecção Tecnológica fruto da dissertação na revista RTS com seu respectivo *resume Graphic*.

# Scientific Monitoring of Photoprotective And Antioxidant Biotechnological Innovations Of Plant Based Products: An Exploratory Review

## ABSTRACT

**Robson Almeida Silva**  
Instituto de Ciências da Saúde –  
Universidade Federal da Bahia,  
Salvador, Bahia, Brasil  
[robsonalmeida@ufba.br](mailto:robsonalmeida@ufba.br)

**Fabiany Cruz Gonzaga**  
Departamento de Ciências Exatas e  
Naturais – Universidade Estadual  
do Sudoeste da Bahia, Itapetinga,  
Bahia, Brasil  
[fabianycruz@uesb.edu.br](mailto:fabianycruz@uesb.edu.br)

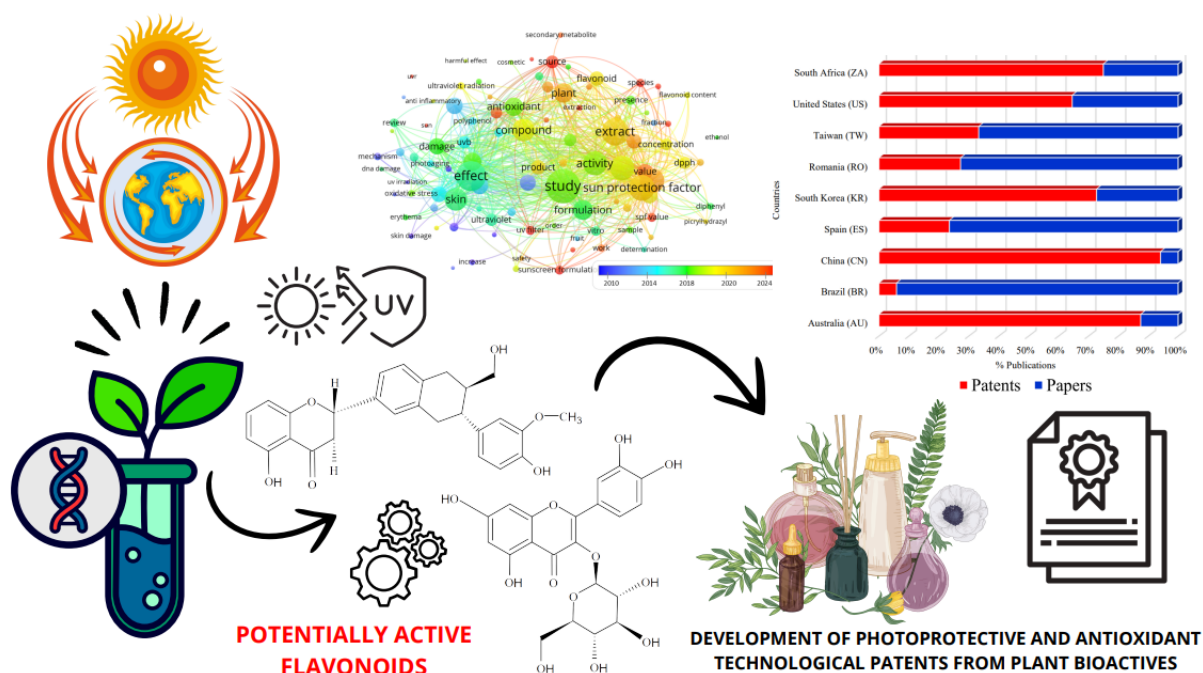
**Ivana Patrícia dos Santos**  
Departamento de Ciências da Vida  
– Universidade do Estado da Bahia,  
Salvador, Bahia, Brasil  
[ivana.pfarma@gmail.com](mailto:ivana.pfarma@gmail.com)

Érika Maria De Oliveira Ribeiro  
Departamento de Ciências da Vida  
– Universidade do Estado da Bahia,  
Salvador, Bahia, Brasil  
[eribeiro@uneb.br](mailto:eribeiro@uneb.br)

**Ademir Evangelista do Vale**  
Faculdade de Farmácia –  
Universidade Federal da Bahia,  
Salvador, Bahia, Brasil.  
[avale@ufba.br](mailto:avale@ufba.br)

Growing concern about sustainability and environmental impacts has driven the development of biotechnological products that reconcile protection of human health and environmental preservation. Photoprotectants and antioxidants of plant origin are emerging as promising solutions, due to the beneficial bioactive properties of substances from plant secondary metabolism. This study analyzed innovations of plant origin as a way of mapping market trends, identifying emerging innovations and current technological gaps. To this end, 172 patents from Espacenet and 202 papers from Scopus, scIELo and Medline were evaluated using the SankeyMatic and VOSviewer tools to correlate technological and scientific data. The process industry leads with 42.01% of the patents. There was a focus on the development of plant-derived compositions (20.36%), active ingredient solubilization and delivery technologies (16.17%) and photoprotective formulations (11.38%). This study reinforces the strategic role of plant biotechnology in scientific innovation and in promoting sustainable bioactive solutions.

**KEYWORDS:** Technological Prospecting. Patents. Formulations. Oxidative Stress.



## 8. FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por meio do projeto de financiamento nº 88882.461677/2019-01 da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

## 9. REFERÊNCIAS

ABD EL-HACK, Mohamed E. et al. Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 164, p. 2726-2744, 2020.

ABDALLA, Dayana Figueiredo et al. Comparative Anatomy And Histochemistry Of Fruits Of Four Varieties Of *Hancornia Speciosa* Gomes (Apocynaceae). **Desafios-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 8, n. 2, p. 31-41, 2021.

ABD-RASHED, Aswir et al. Antifungal properties of essential oils and their compounds for application in skin fungal infections: Conventional and nonconventional approaches. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 1093, 2021.

ABDULREDHA, Murtada Mohammed et al. Water-in-oil emulsion stability and demulsification via surface-active compounds: A review. **Journal of Petroleum Science and Engineering**, v. 209, p. 109848, 2022.

ABDULREDHA, Murtada Mohammed; ASLINA, Hussain Siti; LUQMAN, Chuah Abdullah. Overview on petroleum emulsions, formation, influence and demulsification treatment techniques. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 3403-3428, 2020.

ABOZAID, Omayma A. Ragab et al. Sofosbuvir plus ribavirin combination regimen boost liver functions and antioxidant profile in hepatitis C virus patients. **Microbial Pathogenesis**, v. 150, p. 104740, 2021.

ADEBO, Oluwafemi Ayodeji et al. Application of gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS)-based metabolomics for the study of fermented cereal and legume foods: A review. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 56, n. 4, p. 1514-1534, 2021.

AGATI, Giovanni et al. Are flavonoids effective antioxidants in plants? Twenty years of our investigation. **Antioxidants**, v. 9, n. 11, p. 1098, 2020.

AGHILA-RANI, K. G. et al. Effects of medwakh smoking on salivary metabolomics and its association with altered oral redox homeostasis among youth. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 1870, 2023.

AGUIAR VIEIRA, Luana de et al. Promoting Renewable Energy Research in Brazilian Higher Education Institutions: A Vision Aligned with Sustainable Development Goals.



In: An Agenda for Sustainable Development Research. Cham: **Springer Nature Switzerland**, 2024. p. 621-633.

AGUIAR, Marcelle A.; NOVELLI, Priscilla HGS. Desenvolvimento de uma formulação cosmética antioxidante e fotoprotetora à base de curcumina. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, ISSN: 1984-5693, v. 12, 2020.

AHAD, Burhan et al. Medicinal plants and herbal drugs: An overview. **Medicinal and aromatic plants: healthcare and industrial applications**, p. 1-40, 2021.

AHAMAD, Javed et al. Basic Principles and Fundamental Aspects of Mass Spectrometry. In: **Mass Spectrometry in Food Analysis**, CRC Press,. p. 3-17., 2022

AKANNY, Elie; KOHLMANN, Christina. Predicting tactile sensory attributes of personal care emulsions based on instrumental characterizations: A review. **International Journal of Cosmetic Science**, 2024.

AL-ABOODY, Mohammed Saleh; MICKYMARAY, Suresh. Anti-fungal efficacy and mechanisms of flavonoids. **Antibiotics**, v. 9, n. 2, p. 45, 2020.

AL-ATTAFI, Kadhim et al. Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> ternary metal oxide for ultraviolet radiation filter application: a comparative study with TiO<sub>2</sub> and ZnO. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 24, n. 1, p. 2277678, 2023.

ALCÂNTARA, Maristela Alves et al. Effect of the solvent composition on the profile of phenolic compounds extracted from chia seeds. **Food Chemistry**, v. 275, p. 489-496, 2019.

ALESCI, Alessio et al. Chemical analysis, biological and therapeutic activities of *Olea europaea* L. extracts. **Natural Product Research**, v. 36, n. 11, p. 2932-2945, 2022.

AL-HAZMI, Ghaferah H. Design, synthesis, and cytotoxic activity of some novel N-(substituted) benzamide derivatives bearing coumarin and 1-azocoumarin compounds. **Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia**, v. 37, n. 4, p. 1003-1019, 2023.

ALI, Akhtar et al. Comprehensive profiling of most widely used spices for their phenolic compounds through LC-ESI-QTOF-MS2 and their antioxidant potential. **Antioxidants**, v. 10, n. 5, p. 721, 2021.

ALI, Rana A. et al. The deleterious effects of sofosbuvir and ribavirin (antiviral drugs against hepatitis C virus) on different body systems in male albino rats regarding reproductive, hematological, biochemical, hepatic, and renal profiles and histopathological changes. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 5682, 2024.

ALLEN, Darren R.; MCWHINNEY, Brett C. Quadrupole time-of-flight mass spectrometry: a paradigm shift in toxicology screening applications. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 40, n. 3, p. 135, 2019.

ALLWOOD, James William et al. Unravelling plant responses to stress—The importance of targeted and untargeted metabolomics. **Metabolites**, v. 11, n. 8, p. 558, 2021.

ALMEIDA, IFM. **Desenvolvimento e caracterização de oleogeles**, 221p. grau de Mestrado [Tecnologia Farmacêutica], Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto. Portugal, Porto, 2002.

ALONSO-ESTEBAN, José Ignacio et al. Chemical composition and industrial applications of Maritime pine (*Pinus pinaster* Ait.) bark and other non-wood parts. **Reviews in Environmental Science and Bio/Technology**, v. 21, n. 3, p. 583-633, 2022.

ALTUNTAS, S.; DERELI, T.; KUSIAK, A. Forecasting technology success based on patent data. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 96, p. 202-214, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.TECHFORE.2015.03.011>. Acesso em: 11 nov. 2024.

ALVARADO-CÁRDENAS, Leonardo O. et al. Apocináceas de ayer y hoy. Conocimiento histórico y reevaluación de la diversidad y distribución de Apocynaceae en México. **Botanical Sciences**, v. 98, n. 2, p. 393-416, 2020.

ÁLVARES-CARVALHO, Sheila Valéria et al. Biodiversity hotspots for conservation of *Hancornia speciosa* Gomes. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 69, n. 6, p. 2179-2189, 2022.

ÁLVAREZ-MARTÍNEZ, F. J. et al. Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. **Phytomedicine**, v. 90, p. 153626, 2021.

ALVES, Carlos Antônio Belarmino et al. Distribution and future projections for *Schinopsis brasiliensis* Engler (Anacardiaceae) in the semi-arid region of Brazil. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental e Sustentabilidade**, v. 7, n. 17, p. 1361-1378, 2020.

AMER, Bashar; DESHPANDE, Rahul R.; BIRD, Susan S. Simultaneous quantitation and discovery (SQUAD) analysis: combining the best of targeted and untargeted mass spectrometry-based metabolomics. **Metabolites**, v. 13, n. 5, p. 648, 2023.

AMJAD, Shehreen; RAHMAN, Md Saidur; PANG, Myung-Geol. Role of antioxidants in alleviating bisphenol A toxicity. **Biomolecules**, v. 10, n. 8, p. 1105, 2020.

AN, Jingxian et al. Organic Functional Groups and Their Substitution Sites in Natural Flavonoids: A Review on Their Contributions to Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Analgesic Capabilities. **Food Science & Nutrition**, v. 13, n. 5, p. e70191, 2025.

ANBUALAKAN, K.; URUS, N.; MAKPOL, S.; JAMIL, A.; RAMLI, E.; PAUZI, S.; MUHAMMAD, N. A Scoping Review on the Effects of Carotenoids and Flavonoids on Skin Damage Due to Ultraviolet Radiation. **Nutrients**, v. 15, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15010092>. Acesso em: 11 nov. 2024.

ANDRÉO-FILHO, Newton et al. Development and evaluation of lipid nanoparticles containing natural botanical oil for sun protection: characterization and in vitro and in

vivo human skin permeation and toxicity. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 31, n. 1, p. 1-9, 2018

ANDREW, Monic; JAYARAMAN, Gurunathan. Structural features of microbial exopolysaccharides in relation to their antioxidant activity. **Carbohydrate research**, v. 487, p. 107881, 2020.

ANESI, Andrea et al. Quantification of urinary phenyl- $\gamma$ -valerolactones and related valeric acids in human urine on consumption of apples. **Metabolites**, v. 9, n. 11, p. 254, 2019.

ANTUNES, Raul et al. Exploring lifestyle habits, physical activity, anxiety and basic psychological needs in a sample of Portuguese adults during COVID-19. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 12, p. 4360, 2020.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**; Brasília, Brasil, 2007.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília: **ANVISA**, v.1, 52p. 2004.

APAZA-TICONA, Luis et al. Anti-inflammatory and anti-arthritic activities of glycosylated flavonoids from *Syzygium jambos* in edematogenic agent-induced paw edema in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 31, n. 4, p. 429-441, 2021.

AQUINO, R.; MORELLI, S.; TOMAINO, A.; PELLEGRINO, M.; SAIJA, A.; GRUMETTO, L.; PUGLIA, C.; VENTURA, D.; BONINA, F. Antioxidant and photoprotective activity of a crude extract of *Culcitium reflexum* H.B.K. leaves and their major flavonoids. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, n. 2, p. 183-191, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00379-8). Acesso em: 12 nov. 2024.

ARAÚJO, Bianca Macêdo de. **Avaliação de emulsões fotoprotetoras produzidas com óleo de sementes de moringa oleífera**. Dissertação de Mestrado, Repositório da UFS, 2021.

ARON, Allegra T. et al. Reproducible molecular networking of untargeted mass spectrometry data using GNPS. **Nature protocols**, v. 15, n. 6, p. 1954-1991, 2020.

ARORA, Saroj et al. Plant-based polysaccharides and their health functions. **Functional Foods in Health and Disease**, v. 11, n. 4, p. 179-200, 2021.

ARRUDA, Rejanne Lima et al. Natural photoprotectors: A literature review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. e0810514603-e0810514603, 2021.

ASHIQUE, Sumel et al. Green biogenic silver nanoparticles, therapeutic uses, recent advances, risk assessment, challenges, and future perspectives. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 77, p. 103876, 2022.

ASHRAF, Mohammad Vikas et al. High-Altitude Medicinal Plants as Promising Source of Phytochemical Antioxidants to Combat Lifestyle-Associated Oxidative Stress-Induced Disorders. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 8, 2024.

ASMAEY, Mostafa A. Utilizing GC–MS and UPLC–MS for rapid metabolomic analysis in medicinal plants. In: Propagation to Pharmacopeia. **CRC Press**, 2024. p. 361-378.

ASSIS, Leonardo Vinicius Monteiro de et al. How does the skin sense sun light? An integrative view of light sensing molecules. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 47, p. 100403, 2021.

BADAWY, Mohamed El et al. Antimicrobial and antioxidant activities of hydrocarbon and oxygenated monoterpenes against some foodborne pathogens through in vitro and in silico studies. **Pesticide biochemistry and physiology**, v. 158, p. 185-200, 2019.

BAI, Yan et al. Flavonoids metabolism and physiological response to ultraviolet treatments in *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, p. 926197, 2022.

BALIĆ, A.; MOKOS, M. Do we utilize our knowledge of the skin protective effects of carotenoids enough?. **Antioxidants**, v. 8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox8080259>. Acesso em: 12 nov. 2024.

BANDALA, Cindy et al. Therapeutic potential of dopamine and related drugs as anti-inflammatories and antioxidants in neuronal and non-neuronal pathologies. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 693, 2023.

BAPAT, Vishwas Anant et al. Plant cell cultures: biofactories for the production of bioactive compounds. **Agronomy**, v. 13, n. 3, p. 858, 2023.

BARROS, Ileana Oliveira; SOARES, Arlete Aparecida. Adaptações anatômicas em folhas de marmeleiro e velame da caatinga brasileira. **Revista Ciência Agronômica**, v. 44, p. 192-198, 2013.

BARTHWAL, Ruchi; MAHAR, Rohit. Exploring the Significance, Extraction, and Characterization of Plant-Derived Secondary Metabolites in Complex Mixtures. **Metabolites**, v. 14, n. 2, p. 119, 2024.

BASTOS, Katherine Xavier et al. Identification of phenolic compounds from *Hancornia speciosa* (Apocynaceae) leaves by uhplc orbitrap-hrms. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 143, 2017.

BELTRAME, Rômulo André; CARRIJO, Tatiana Tavares; LOPES, José Carlos. *Joannesia princeps* Vell.(Euphorbiaceae) germinação, fenologia e morfometria de frutos, sementes e plântulas. **Ciência Florestal**, v. 32, p. 1268-1289, 2022.

BENALI, Taoufiq et al. Pharmacological insights into the multifaceted biological properties of quinic acid. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, v. 40, n. 4, p. 3408-3437, 2024.

BEŠLO, Drago et al. Antioxidant activity, metabolism, and bioavailability of polyphenols in the diet of animals. **Antioxidants**, v. 12, n. 6, p. 1141, 2023.

BITENCOURT, Cássia et al. Evolution of dispersal, habit, and pollination in Africa pushed Apocynaceae diversification after the Eocene-Oligocene climate transition. *Frontiers in Ecology and Evolution*, v. 9, p. 719741, 2021.

BITTREMIEUX, Wout et al. Comparison of cosine, modified cosine, and neutral loss based spectrum alignment for discovery of structurally related molecules. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 33, n. 9, p. 1733-1744, 2022.

BITTREMIEUX, Wout et al. Open access repository-scale propagated nearest neighbor suspect spectral library for untargeted metabolomics. **Nature communications**, v. 14, n. 1, p. 8488, 2023.

BLANCO-LLAMERO, Cristina; GARCÍA-GARCÍA, Paz; SEÑORÁNS, Francisco Javier. Efficient Green Extraction of Nutraceutical Compounds from *Nannochloropsis gaditana*: A Comparative Electrospray Ionization LC-MS and GC-MS Analysis for Lipid Profiling. **Foods**, v. 13, n. 24, p. 4117, 2024.

BLICHARSKI, Tomasz; ONISZCZUK, Anna. Extraction methods for the isolation of isoflavonoids from plant material. **Open Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 34-45, 2017.

BOM, S. et al. A step forward on sustainability in the cosmetics industry: A review. **Journal of cleaner production**, v. 225, p. 270-290, 2019.

BONILHA, G. C.; COSTA, G. M. D.; CAMPOS, PMBG Maia. Rheological, texture, and sensory analyses and in vivo clinical efficacy of cosmetic formulations containing ascorbyl tetraisopalmitate. **Biomedical Biopharmaceutical Research**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2020.

BORBÉLY, Péter et al. Light intensity-and spectrum-dependent redox regulation of plant metabolism. **Antioxidants**, v. 11, n. 7, p. 1311, 2022.

BORELLA, Júlio César; DE SOUZA, Rafael Simões; CARRIEL, Yan Gustavo Machado. AVALIAÇÃO Preliminar Da Estabilidade Físico-Química De Loção Cicatrizante Contendo Óleo De Girassol (*Helianthus Annuus*) E Extratos De Picão Preto (*Bidens pilosa*). **Visão Acadêmica**, V. 23, N. 4, 2023.

BORGES, George Matheus Terra; VIEIRA, Ivo José Curcino; BRAZ-FILHO, Raimundo. Estudo fitoquímico da espécie *Homalolepis cedron* (Simaroubaceae). In: Congresso Fluminense de Pós-Graduação-CONPG. 2022.

BOURGOU, Soumaya et al. Medicinal-cosmetic potential of the local endemic plants of Crete (Greece), Northern Morocco and Tunisia: Priorities for conservation and sustainable exploitation of neglected and underutilized phytogenetic resources. **Biology**, v. 10, n. 12, p. 1344, 2021.

BOUZROUD, Sarah et al. Biotechnological approaches to producing natural antioxidants: anti-ageing and skin longevity prospects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1397, 2023.

BOWEN, Tara J. et al. Simultaneously discovering the fate and biochemical effects of pharmaceuticals through untargeted metabolomics. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 4653, 2023.

BRAGUINI, Welligton Luciano; ALVES, Bruno Bianchin; PIRES, Natália Valendorf. Toxicity assessment of *Lavandula officinalis* extracts in Brine Shrimp (*Artemia salina*). **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 29, n. 6, p. 411-420, 2019.

BRAIS, Christopher J. et al. Recent advances in instrumental approaches to time-of-flight mass spectrometry. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 40, n. 5, p. 647-669, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Dispõe sobre a aprovação da Farmacopeia Brasileira, 7ª edição**. Resolução RDC nº 940, de 19 de novembro de 2024. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, nº 223, 19 nov. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Dispõe sobre o regulamento técnico para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes com ação fotoprotetora**. Resolução RDC nº 30, de 1º de junho de 2012. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 4 jun. 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Estabelece requisitos para alegações de eficácia em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, garantindo validação científica das propriedades biológicas mencionadas nos rótulos**. Resolução RDC nº 16, de 24 de abril de 2013. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 25 abr. 2013.

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

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes**. RDC nº 47, de 16 de março de 2006. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 17 mar. 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regulamento técnico sobre o uso de substâncias de ação conservante em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes**. Resolução RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 11 fev. 2015.

BREITINGER, Ulrike; BREITINGER, Hans-Georg. Modulators of the inhibitory glycine receptor. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 12, p. 1706-1725, 2020.

BRINDHADEVI, Kathirvel et al. In vitro biofilm inhibition efficacy of *Aerva lanata* flower extract against Gram negative and Gram-positive biofilm forming bacteria and toxicity analysis using *Artemia salina*. **Environmental Research**, v. 238, p. 117118, 2023.

BRUGGER, Daniel et al. Masson Pine pollen (*Pinus massoniana*) activate HD11 chicken macrophages in vitro. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 325, p. 117870, 2024.

BURHAN, M.; SINGH, A.; JAIN, S. Patents as proxy for measuring innovations: a case of changing patent filing behavior in Indian public funded research organizations. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 123, p. 181-190, 2017.

CAI, Lijun et al. Drug repositioning based on the heterogeneous information fusion graph convolutional network. **Briefings in bioinformatics**, v. 22, n. 6, p. bbab319, 2021.

CAI, Yuping; ZHOU, Zhiwei; ZHU, Zheng-Jiang. Advanced analytical and informatic strategies for metabolite annotation in untargeted metabolomics. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 158, p. 116903, 2023.

CALABRESE, Valentina et al. Molecular networking and collision cross section prediction for structural isomer and unknown compound identification in plant metabolomics: a case study applied to Zanthoxylum heitzii extracts. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 414, n. 14, p. 4103-4118, 2022.

CAMBOIM, Brendha Lang; GARCIA, Cássia Virginia. Maquiagem Infantil: aspectos regulatórios, controle de qualidade, padrões de uso e segurança. **Conexão Ciência (Online)**, v. 19, n. 4, p. 151-185, 2024.

CAMPANELLA, B.; PALLESCHI, V.; LEGNAIOLI, S. Introduction to vibrational spectroscopies. **ChemTexts**, v. 7, p. 1-21, 2021.

CAMPUZANO, Iain DG; LOO, Joseph A. Evolution of Mass Spectrometers for High m/z Biological Ion Formation, Transmission, Analysis and Detection: A Personal Perspective. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 36, n. 4, p. 632-652, 2025.

CAO, Guodong et al. Large-scale targeted metabolomics method for metabolite profiling of human samples. **Analytica Chimica Acta**, v. 1125, p. 144-151, 2020.

CARAYANNIS, Elias G.; CAMPBELL, David FJ; GRIGOROUDIS, Evangelos. Helix trilogy: The triple, quadruple, and quintuple innovation helices from a theory, policy, and practice set of perspectives. **Journal of the Knowledge Economy**, v. 13, n. 3, p. 2272-2301, 2022.

Cardozo et al. Formulation And Evaluation Of Cream Containing Calendula Officinalis And Centella Asiatica Aqueous Extracts. **Journal Of Biological & Scientific Opinion** • Volume 10 (6). 2022. Doi: <https://doi.org/10.7897/2321-6328.106169>

CARRIOT, Nathan et al. Integration of LC/MS-based molecular networking and classical phytochemical approach allows in-depth annotation of the metabolome of non-model organisms-The case study of the brown seaweed Taonia atomaria. **Talanta**, v. 225, p. 121925, 2021.

CARRIZO, Silvana Lorena et al. Antifungal activity of phytotherapeutic preparation of Baccharis species from argentine Puna against clinically relevant fungi. **Journal of ethnopharmacology**, v. 251, p. 112553, 2020.

CARVALHO, Eduardo Carneiro de et al. Desenvolvimento de uma formulação semissólida à base de epiisopiloturina e avaliação da sua estabilidade. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, p. e20612340551-e20612340551, 2023.

CARVALHO-GUIMARÃES, Fernanda Brito de et al. A review of Pickering emulsions: perspectives and applications. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 11, p. 1413, 2022.

CARVALHO-SILVA, Thaís Andrade de et al. Tolerance of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) to potassium fluoride: physiological and anatomical traits. **Acta Physiologiae Plantarum**, v. 42, n. 9, p. 153, 2020.

CASTAÑEDA-REYES, Erick Damian et al. Development, characterization and use of liposomes as amphipathic transporters of bioactive compounds for melanoma treatment and reduction of skin inflammation: A review. **International journal of Nanomedicine**, p. 7627-7650, 2020.

CASTRO, T.; PINTO, G.; CARDOSO, C. A systematic review of the photoprotective potential of native edible plants from Mato Grosso do Sul, Brazil. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.17807/orbital.v14i3.17430>. Acesso em: 12 nov. 2024.

CELY-VELOZA, Willy; KATO, Massuo J.; COY-BARRERA, Ericsson. Quinolizidine-type alkaloids: chemodiversity, occurrence, and bioactivity. **ACS omega**, v. 8, n. 31, p. 27862-27893, 2023.

CÉSAR, Francine CS; MAIA CAMPOS, Patricia MBG. Influence of vegetable oils in the rheology, texture profile and sensory properties of cosmetic formulations based on organogel. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 42, n. 5, p. 494-500, 2020.

CHADA, S. et al. An overview of plant morpho-physiology, biochemicals, and metabolic pathways under water stress. **Horticult Int J**, v. 7, n. 4, p. 115-125, 2023.

CHAGAS, Mardonnny Bruno de Oliveira et al. Antimicrobial activity of cultivable endophytic fungi associated with *Hancornia speciosa* gomes bark. **The Open Microbiology Journal**, v. 11, p. 179, 2017.

CHAIS, Cassiane; PATRÍCIA-GANZER, Paula; MUNHOZ OLEA, Pelayo. Technology transfer between universities and companies: two cases of Brazilian universities. **Innovation & Management Review**, v. 15, n. 1, p. 20-40, 2018.

CHAKRABORTY, Sohini et al. Physicochemical stability evaluation of cosmetic formulations of PVA, starch and MMT clay nanocomposites. **SN Applied Sciences**, v. 1, p. 1-13, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/S42452-019-0607-0>

CHAMBERS, Matthew C. et al. A cross-platform toolkit for mass spectrometry and proteomics. **Nature biotechnology**, v. 30, n. 10, p. 918-920, 2012.

CHANDRAN, Greeshma U. et al. The potential role of flavonoids in cellulose-based biopolymeric food packaging materials for UV radiation protection. **Cellulose**, p. 1-41, 2024.

CHAVEZ, Juan D. et al. Applications and advancements of FT-ICR-MS for interactome studies. **Mass spectrometry reviews**, v. 41, n. 2, p. 248-261, 2022.

CHEN, Chao-Jung et al. Recent advances in LC-MS-based metabolomics for clinical biomarker discovery. **Mass spectrometry reviews**, v. 42, n. 6, p. 2349-2378, 2023.



CHEN, Lei et al. Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure–activity relationship. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 58, n. 4, p. 513-527, 2018.

CHEN, Li et al. Metabolite discovery through global annotation of untargeted metabolomics data. **Nature methods**, v. 18, n. 11, p. 1377-1385, 2021.

CHEN, Li; ZHONG, Fanyi; ZHU, Jiangjiang. Bridging targeted and untargeted mass spectrometry-based metabolomics via hybrid approaches. **Metabolites**, v. 10, n. 9, p. 348, 2020.

CHEN, Zhenzhen et al. Effects of Three Kinds of Carbohydrate Pharmaceutical Excipients—Fructose, Lactose and Arabic Gum on Intestinal Absorption of Gastrodin through Glucose Transport Pathway in Rats. **Pharmaceutical Research**, p. 1-16, 2024.

CHEN, Zhenzhen et al. Effects of Three Kinds of Carbohydrate Pharmaceutical Excipients—Fructose, Lactose and Arabic Gum on Intestinal Absorption of Gastrodin through Glucose Transport Pathway in Rats. **Pharmaceutical Research**, v. 41, n. 6, p. 1201-1216, 2024.

CHONG, Jasmine; WISHART, David S.; XIA, Jianguo. Using MetaboAnalyst 4.0 for comprehensive and integrative metabolomics data analysis. **Current protocols in bioinformatics**, v. 68, n. 1, p. e86, 2019.

CLARKSON, Cailean et al. In vitro antiplasmodial activity of medicinal plants native to or naturalised in South Africa. **Journal of ethnopharmacology**, v. 92, n. 2-3, p. 177-191, 2004.

CLOUGH, Robert et al. Atomic spectrometry update: review of advances in the analysis of metals, chemicals and materials. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 38, n. 11, p. 2215-2279, 2023.

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Zone Diameter Interpretive Standards and Corresponding Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Interpretive Breakpoints, and Quality Control Limits for Antifungal Disk Susceptibility Testing of Yeasts; Informational Supplement. CLSI document M44-S2. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA, USA (2006).

COLLEVATTI, Rosane G. et al. Unravelling the genetic differentiation among varieties of the Neotropical savanna tree *Hancornia speciosa* Gomes. **Annals of Botany**, v. 122, n. 6, p. 973-984, 2018.

COOPER-SHEPHERD, Dale A. et al. Novel hybrid quadrupole-multireflecting time-of-flight mass spectrometry system. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 34, n. 2, p. 264-272, 2023.

COSTA, A. F. et al. *Hancornia speciosa* serum latex fraction: a non-allergenic biomaterial. **Brazilian Journal of Biology**, v. 83, p. e251075, 2021.

COSTA, J.; CUSTÓDIO, L.; REIS, C. Explorando o potencial do uso de ingredientes de origem marinha: desde a extração até cosméticos de ponta. **Drogas Marinhas**, v. 21, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md21120620>. Acesso em: 12 nov. 2024.

COSTA, Maria Célia Pires et al. Estudo da estabilidade de emulsão cosmética de uso externo a base de Nim (*Azadirachta indica* A. Juss). **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 9, p. 26908-26923, 2023.

CROTTI, Sara et al. Tandem mass spectrometry approaches for recognition of isomeric compounds mixtures. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 42, n. 4, p. 1244-1260, 2023.

CRUZ, Josias MA et al. Bioactive compounds, functional properties, and technological application of *Passiflora quadrangularis*: A review. **JSFA Reports**, v. 3, n. 4, p. 150-160, 2023.

CRUZ, Rômulo Carlos Dantas et al. Phytochemical and toxicological evaluation of a blend of essential oils of *Croton* species on *Aedes aegypti* and *Mus musculus*. **South African Journal of Botany**, v. 132, p. 188-195, 2020.

DAHIYA, Aman et al. Insight into the Glycosylation Methods of the Flavonoids as an Approach to Enhance its Bioavailability and Pharmacological Activities. **Indian Journal of Pharmaceutical Education & Research**, v. 57, n. 2, 2023.

DANESHI, Masoud. **Characterising the non-ideal behaviour of a Carbopol gel flowing in thin conduits**. 2020. Tese de Doutorado. University of British Columbia.

DARE, Regina G. et al. Tannic acid, a promising anti-photoaging agent: Evidences of its antioxidant and anti-wrinkle potentials, and its ability to prevent photodamage and MMP-1 expression in L929 fibroblasts exposed to UVB. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 160, p. 342-355, 2020.

DARMAWAN, Muhammad Arif et al. Natural sunscreen formulation with a high sun protection factor (SPF) from tengkawang butter and lignin. **Industrial Crops and Products**, v. 177, p. 114466, 2022.

DAS, Surajit; WONG, Annie BH. Stabilization of ferulic acid in topical gel formulation via nanoencapsulation and pH optimization. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 12288, 2020.

DA-SILVA, Felipe Rodolfo Pereira et al. Sulfated polysaccharides from the marine algae *Gracilaria caudata* prevent tissue damage caused by ligature-induced periodontitis. **International journal of biological macromolecules**, v. 132, p. 1-8, 2019.

DA-SILVA, Marcus Roberto; DOS-SANTOS, Jacqueline da Silva Guimarães; DANTAS, Luciana Arantes. Controle de qualidade: Uma abordagem sobre as análises físico-químicas aplicadas aos insumos farmacêuticos segundo RDC 67/2007. **Brazilian Journal of Science**, v. 2, n. 6, p. 60-74, 2023.

DA-SILVA, Maria Eduarda Coutinho et al. *Hancornia speciosa* Gomes: caracterização química, compostos bioativos e atividade antioxidante *Hancornia speciosa* Gomes: chemical characterization, bioactive compounds and antioxidant activity. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 16439-14452, 2022.

DA-SILVA, Ricardo R. et al. Propagating annotations of molecular networks using in silico fragmentation. *PLoS computational biology*, v. 14, n. 4, p. e1006089, 2018.

DA-SILVA, Viviane Bezerra et al. Chemical composition, antibacterial potential, and toxicity of the extracts from the stem bark of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 335, p. 118631, 2024.

DA-SILVA, Viviane Bezerra et al. Chemical composition, antifungal, and anti-virulence action of the stem bark of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) against *Candida* spp. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 321, p. 117506, 2024.

DAVULURI, Kusuma Sai et al. Repurposed drugs in combinations exert additive anti-chikungunya virus activity: an in-vitro study. **Virology journal**, v. 21, n. 1, p. 5, 2024.

DE ALMEIDA, Anderson Soares et al. Análise do Perfil Fitoquímico dos extratos do Mororó, Jurema Preta e Angico do Cerrado. 2016.

DE SÁ, Hanna C. et al. Fundamentals and Analytical Strategies for Metabolomics Workflow: An Overview and Microbial Applications. **Brazilian Journal of Analytical Chemistry**, v. 10, n. 40, p. 35-53, 2023.

DE-LUCA, Vincenzo et al. Making iridoids/secoiridoids and monoterpenoid indole alkaloids: progress on pathway elucidation. **Current opinion in plant biology**, v. 19, p. 35-42, 2014.

DEMIRYAK, Seref et al. Synthesis and antiproliferative activity of 2-arylidene 6-(2-aryl-2-oxoethoxy) benzofuran-3-one derivatives. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 13, n. 6, p. 563-569, 2016.

DEWICK, P. M. Secondary metabolism: the building blocks and construction mechanisms. **Medicinal Natural Products**, p. 7-38, 2009.

DHADUK, Manoj; JOSHI, H. S. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new N-formyl tetrahydropyrimidine derivatives. **Chemical Review and Letters**, v. 7, n. 3, p. 522-531, 2024.

DHURAT, Rachita et al. 5-Alpha reductase inhibitors in androgenetic alopecia: Shifting paradigms, current concepts, comparative efficacy, and safety. **Dermatologic therapy**, v. 33, n. 3, p. e13379, 2020.

DHOTRE, Irsha. A comprehensive review on progression and innovations in microwave assisted extraction technology for essential oils. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, v. 100, n. 5, p. 894-907, 2025.

DIVEKAR, Pratap Adinath et al. Plant secondary metabolites as defense tools against herbivores for sustainable crop protection. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 5, p. 2690, 2022.

DJALIL, A.; SETYAWAN, H.; GUMELAR, M.; NURULITA, N.; BUDIMAN, A. Antioxidant potentials of virgin olive oil and virgin coconut oil and its cream formulation. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1402, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1402/5/055067>. Acesso em: 12 nov. 2024.

DJOUMBOU-FEUNANG, Yannick et al. CFM-ID 3.0: significantly improved ESI-MS/MS prediction and compound identification. **Metabolites**, v. 9, n. 4, p. 72, 2019.

DOMŻALSKA, Małgorzata et al. Effect of Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Challenge on  $\beta$ -Glucuronidase Activity and the Concentration of Quercetin and Its Metabolites in the Choroid Plexus, Blood Plasma and Cerebrospinal Fluid. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 7122, 2021.

DOS-SANTOS, Daniel Sousa; RODRIGUES, Mayara Mikelle Farias. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 3, p. 29-35, 2017.

DOS-SANTOS, Maicon SN et al. Opportunities and challenges of plant bioactive compounds for food and agricultural-related areas. *Phyton*, v. 91, n. 6, p. 1105, 2022.

DU, Ke et al. Feature-Based Molecular Networking Facilitates the Comprehensive Identification of Differential Metabolites in Diabetic Cognitive Dysfunction Rats. **Metabolites**, v. 13, n. 4, p. 538, 2023.

DUDAREVA, Lyubov; TARASENKO, Vladislav; RUDIKOVSKAYA, Elena. Involvement of photoprotective compounds of a phenolic nature in the response of *Arabidopsis thaliana* leaf tissues to low-intensity laser radiation. **Photochemistry and Photobiology**, v. 96, n. 6, p. 1243-1250, 2020.

DUNAWAY, Spencer et al. Natural antioxidants: multiple mechanisms to protect skin from solar radiation. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 392, 2018.

DUQUE, L.; BRAVO, K.; OSORIO, E. A holistic anti-aging approach applied in selected cultivated medicinal plants: A view of photoprotection of the skin by different mechanisms. **Industrial Crops and Products**, v. 97, p. 431-439, 2017.

DWIVEDI, Ashish et al. Ultraviolet radiation (UVR): An introduction. **Photocarcinogenesis & Photoprotection**, p. 1-8, 2018.

EDISON, Arthur S. et al. NMR: unique strengths that enhance modern metabolomics research. **Analytical chemistry**, v. 93, n. 1, p. 478-499, 2020.

EGAMBARAM, Orielia Pria; KESAVAN-PILLAI, Sreejarani; RAY, Suprakas Sinha. Materials science challenges in skin UV protection: a review. **Photochemistry and Photobiology**, v. 96, n. 4, p. 779-797, 2020.

EL-BABA, Chirine et al. Retinoids and reactive oxygen species in cancer cell death and therapeutics. **Handbook of oxidative stress in Cancer: mechanistic aspects**, p. 2589-2610, 2022.

EL-MAAIDEN, Ezzouhra et al. Comparing antioxidant and cytoprotective effects: Quercetin glycoside vs. aglycone from *Ephedra alata*. **Phytomedicine Plus**, v. 4, n. 3, p. 100603, 2024.

ELMUSA, Fatima; ELMUSA, Muna. Mini-review on coumarins: Sources, biosynthesis, bioactivity, extraction and toxicology. **Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 933-944, 2024.

ERVITS, I. Quadrantes de invenção: pedidos de patentes individuais como recurso não utilizado de capacidade inovadora. **Revisão Econômica Internacional**, v. 6, p. 7-27, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.15678/IER.2020.0601.01>. Acesso em: 12 nov. 2024.

ESCALANTE, Adelfo et al. Metabolic Engineering of the Shikimic Acid Pathway in *Escherichia coli* for Production of Derived Aromatic Compounds. In: Handbook of Biorefinery Research and Technology: Production of Biofuels and Biochemicals. Singapore: **Springer Nature Singapore**, 2024. p. 291-317.

ESPLEY, Richard V.; JAAKOLA, Laura. The role of environmental stress in fruit pigmentation. **Plant, Cell & Environment**, v. 46, n. 12, p. 3663-3679, 2023.

EVARY, Yayu M. et al. Molecular docking of phytochemical compounds of *Momordica charantia* as potential inhibitors against SARS-CoV-2. **Infectious Disorders-Drug Targets**, v. 22, n. 3, p. 57-63, 2022.

FABIANO, Gianluca; MARCELLUSI, Andrea; FAVATO, Giampiero. Channels and processes of knowledge transfer: How does knowledge move between university and industry?. **Science and Public Policy**, v. 47, n. 2, p. 256-270, 2020.

FAMIGLINI, Giorgio et al. The history of electron ionization in LC-MS, from the early days to modern technologies: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 1167, p. 338350, 2021.

FAN, Shuheng et al. Coumarin ketoxime ester with electron-donating substituents as photoinitiators and photosensitizers for photopolymerization upon UV-vis LED irradiation. **Polymers**, v. 14, n. 21, p. 4588, 2022.

FANG, Shuting et al. Recent developments on solid phase microextraction (SPME) coatings for in vivo analysis. **Green Analytical Chemistry**, v. 6, p. 100069, 2023.

FARIA, Douglas José; CARVALHO, Anna Paula Azevedo de; CONTE-JUNIOR, Carlos Adam. Valorization of fermented food wastes and byproducts: Bioactive and valuable compounds, bioproduct synthesis, and applications. **Fermentation**, v. 9, n. 10, p. 920, 2023.

FATMAWATI, Fatmawati et al. The influence of fermentation using marine yeast *Hortaea werneckii* SUCCY001 on antibacterial and antioxidant activity of *Gracilaria verrucosa*. **Biodiversitas Journal of Biological Diversity**, v. 23, n. 10, 2022.

FAZMIYA, Mohamed Joonus Aynul et al. Current Insights on Bioactive Molecules, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Other Pharmacological Activities of *Cinnamomum camphora* Linn. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, n. 1, p. 9354555, 2022.

FEKI, Firas et al. A jojoba (*Simmondsia chinensis*) seed cake extracts express hepatoprotective activity against paracetamol-induced toxicity in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 153, p. 113371, 2022.

FELICE, Maria R. et al. Looking for New Antifungal Drugs from Flavonoids: Impact of the Genetic Diversity of *Candida albicans* on the in-vitro Response. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 27, p. 5108-5123, 2019.

FELIPE, Lorena O. et al. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova na Escola**, v. 39, n. 2, p. 120-130, 2017.

FERNANDES, Anny Karollyne Brandão; CHURA, Sofia Santos Donaire; CARNEIRO, Guilherme. Analysis of the Influence of Lipid Components on the Spreadability of Hair Heat Protectants by Central Composite Design. **Ensaio e Ciências Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 27, n. 3, 2023.

FERNANDES, Liliana Fernandes. **Desenvolvimento de uma formulação cosmética funcionalizada com extrato de casca de bolota**. 2023. Tese de Doutorado.

FERNANDES, Sofia; SÃO-JOSÉ, Carlos. Enzymes and mechanisms employed by tailed bacteriophages to breach the bacterial cell barriers. **Viruses**, v. 10, n. 8, p. 396, 2018.

FERREIRA, Mariana et al. Overview of cosmetic regulatory frameworks around the world. **Cosmetics**, v. 9, n. 4, p. 72, 2022.

FERREIRA, Patricia Garcia et al. Aqui tem Química: Parte VII. Tensoativos em Produtos Comerciais. **Revista Virtual de Química**, v. 15, p. 423, 2023.

FERREYRA, María Lorena Falcone; SERRA, Paloma; CASATI, Paula. Recent advances on the roles of flavonoids as plant protective molecules after UV and high light exposure. **Physiologia plantarum**, v. 173, n. 3, p. 736-749, 2021.

FIERASCU, Radu Claudiu et al. Innovative approaches for recovery of phytoconstituents from medicinal/aromatic plants and biotechnological production. **Molecules**, v. 25, n. 2, p. 309, 2020.

FIGUEIRA, Etelvina et al. A biochemical and lipidomic approach to perceive *Halimione portulacoides* (L.) response to mercury: An environmental perspective. **Marine pollution bulletin**, v. 186, p. 114393, 2023.

FILIFE, P.; SILVA, J.; HAIGLE, J.; FREITAS, J.; FERNANDES, A.; SANTUS, R.; MORLIÈRE, P. Contrasting action of flavonoids on phototoxic effects induced in human skin fibroblasts by UVA alone or UVA plus cyamemazine, a phototoxic neuroleptic. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 4, p. 420-428, 2005.

FITHRIANI, D. et al. Identification of bioactive compounds from *Nannochloropsis* sp. In: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. **IOP Publishing**, 2020. p. 012064.

FITIU, Avram. Building sustainable development through technology transfer in a Romanian university. **Sustainability**, v. 9, n. 11, p. 2042, 2017.

FLIEGER, Jolanta et al. Skin protection by carotenoid pigments. International Journal of **Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1431, 2024.

FONMBOH, Dobgima John et al. An overview of methods of extraction, isolation and characterization of natural medicinal plant products in improved traditional medicine research. **Asian J Res Med Pharm Sci**, v. 9, n. 2, p. 31-57, 2020.

FOURNIÈRE, Mathilde et al. Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes: two major sentinels of skin microbiota and the influence of cosmetics. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1752, 2020.

FRASSATI, Stefano et al. Photodegradation of bisphenol A and identification of photoproducts in artificial snow under UVA radiation. **Environmental Pollution**, p. 126503, 2025.

FRESNEDA, Mario et al. Production of more sustainable emulsions formulated with eco-friendly materials. **Journal of Cleaner Production**, v. 243, p. 118661, 2020.

FUCITO, Maurine et al. A Look into Ocular Diseases: The Pivotal Role of Omics Sciences in Ophthalmology Research. **ACS Measurement Science Au**, v. 4, n. 3, p. 247-259, 2024.

GADE, Jaya; MAIS, Snehal; BHALERÃO, Navin. Formulação e caracterização de creme fitoterápico contendo extratos de sementes de feno-grego. **Int J Sci Res**, v. 1 a 4 de 2015.

GAI, Francesco et al. Sunflower (Helianthus annuus L.) plants at various growth stages subjected to extraction—Comparison of the antioxidant activity and phenolic profile. **Antioxidants**, v. 9, n. 6, p. 535, 2020.

GAN, Linyang et al. Neuroprotective effects of benztropine on rat model of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. **Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases**, p. 259-262, 2019.

GAO, X. et al. A metabonomics study of guan-xin-shu-tong capsule against diet-induced hyperlipidemia in rats. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**, v. 47, n. 2, p. 420-431, 2021.

GARCÍA-OMS, Samanta et al. Optimisation of a green ultrasound-assisted extraction (UAE) methodology for obtaining maximum antioxidant activity from red algae and determination of the co-extracted compounds. **Journal of Applied Phycology**, v. 36, n. 3, p. 1433-1444, 2024.

GARG, Sonakshi et al. Pharmaceutical Applications and Advances with Zetasizer: An Essential Analytical Tool for Size and Zeta Potential Analysis. **Micro and Nanosystems**, v. 16, n. 3, p. 139-154, 2024.

GARIDEL, Patrick; PEVESTORF, Benjamin; BAHRENBURG, Sven. Stability of buffer-free freeze-dried formulations: A feasibility study of a monoclonal antibody at high protein concentrations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 97, p. 125-139, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.09.017>

GAUDÊNCIO, Susana P. et al. Advanced methods for natural products discovery: bioactivity screening, dereplication, metabolomics profiling, genomic sequencing, databases and informatic tools, and structure elucidation. **Marine drugs**, v. 21, n. 5, p. 308, 2023.

GAVAGE, Maxime; DELAHAUT, Philippe; GILLARD, Nathalie. Suitability of high-resolution mass spectrometry for routine analysis of small molecules in food, feed and water for safety and authenticity purposes: A review. **Foods**, v. 10, n. 3, p. 601, 2021.

GHAZI, Sara. Do the polyphenolic compounds from natural products can protect the skin from ultraviolet rays?. **Results in Chemistry**, v. 4, p. 100428, 2022.

GHOSH, Debjani; KARMAKAR, Parnajyoti. Insight into anti-oxidative carbohydrate polymers from medicinal plants: Structure-activity relationships, mechanism of actions and interactions with bovine serum albumin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 166, p. 1022-1034, 2021.

GIANNAKOPULOS, Anastassios et al. The OrbiTOF mass analyzer: Time-of-flight analysis via an orbitrap quadro-logarithmic field with periodic drift focusing. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 505, p. 117315, 2024.

GIL, Marta; WIANOWSKA, Dorota. Chlorogenic acids—their properties, occurrence and analysis. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, sectio AA-Chemia*, v. 72, n. 1, 2017.

GIRISH, Yarabahally R. et al. Significance of antioxidants and methods to evaluate their potency. **Materials Chemistry Horizons**, v. 2, n. 2, p. 93-112, 2023.

GODAR, Dianne E. UV and reactive oxygen species activate human papillomaviruses causing skin cancers. **Challenges in Sun Protection**, v. 55, p. 339-353, 2021.

GOMES, Andresa; COSTA, Ana Letícia Rodrigues; CUNHA, Rosiane Lopes. Impact of oil type and WPI/Tween 80 ratio at the oil-water interface: Adsorption, interfacial rheology and emulsion features. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 164, p. 272-280, 2018.

GOMES, C.; GOMESJOSIELY, d.; MARTUSCELLI, L.; GOMESCAROLINA, d.; MENDES, S.; BLASIGABRIEL, D.; EMRICH, S. Políticas de patentes e desafios da propriedade intelectual no Brasil. **Biotecnologia Industrial**, v. 12, p. 58-61, 2016 .

GÓMEZ-HERNÁNDEZ, M.; FLORES-MERINO, M.; SÁNCHEZ-FLORES, J.; BURROLA-AGUILAR, C.; ZEPEDA-GÓMEZ, C.; NIETO-TRUJILLO, A.; ESTRADA-ZÚÑIGA, M. Photoprotective activity of *Buddleja cordata* cell culture methanolic extract on UVB-irradiated 3T3-Swiss albino fibroblasts. **Plants**, v. 10, 2021.

GONÇALVES, Gilma AS et al. Effect of processing and frozen storage on the phenolic profile, bioactive compounds, antioxidant capacity, and enzymatic activity of mangaba pulp. **Current Nutrition & Food Science**, v. 15, n. 1, p. 48-60, 2019.

GONG, Ye et al. Analgesic Buxus alkaloids with Enhanced Selectivity for the Low-Voltage-Gated Calcium Channel Cav3. 2 over Cav3. 1 through a New Binding Mode. **Angewandte Chemie**, v. 136, n. 1, p. e202313461, 2024.

GORE, Ecaterina; PICARD, Céline; SAVARY, Géraldine. Spreading behavior of cosmetic emulsions: Impact of the oil phase. **Biotribology**, v. 16, p. 17-24, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.BIOTRI.2018.09.003>



GORE, Manish et al. Macromolecular cryoprotectants for the preservation of mammalian cell culture: lessons from crowding, overview and perspectives. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 10, n. 2, p. 143-169, 2022.

GOYAL, Nishu; JEROLD, Frankline. Biocosmetics: technological advances and future outlook. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 30, n. 10, p. 25148-25169, 2023.

GRIM, Joseph C.; GARBER, Kathleen CA; KIESSLING, Laura L. Glycomimetic building blocks: a divergent synthesis of epimers of shikimic acid. **Organic letters**, v. 13, n. 15, p. 3790-3793, 2011.

GUERREIRO, Adriana et al. Antioxidant and cytoprotective properties of cyanobacteria: Potential for biotechnological applications. **Toxins**, v. 12, n. 9, p. 548, 2020.

GULECHA, Vishal S. et al. Cholinergic Antagonists. In: Advances in Neuropharmacology. **Apple Academic Press**, 2020. p. 31-60.

GUPTA, Amit et al. Bioprospecting and Evolutionary Significance of Photoprotectors in Non-flowering Lower Plants. In: Photoprotective Green Pharmacology: Challenges, Sources and Future Applications. Singapore: **Springer Nature Singapore**, 2023. p. 101-140.

GUPTA, Yagya; BARRETT, Brian; VLACHOS, Dionisios G. Understanding microwave-assisted extraction of phenolic compounds from diverse food waste feedstocks. **Chemical Engineering and Processing-Process Intensification**, v. 203, p. 109870, 2024.

Gusmão, Amanda Santos **Alteração no perfil metabólico de fungos endofíticos isolados de Euphorbia umbellata para produção de substâncias bioativas/** Amanda Santos Gusmão. – Tese de Doutorado em Química, UFBA, Salvador, 2023.

GUTIÉRREZ-DEL-RÍO, Ignacio et al. Terpenoids and polyphenols as natural antioxidant agents in food preservation. **Antioxidants**, v. 10, n. 8, p. 1264, 2021.

HAAPANEN, M.; LENIHAN, H.; MARIANI, M. Falha da política governamental no apoio público à pesquisa e desenvolvimento. **Estudos de Políticas**, v. 35, p. 557-575, 2014.

HACINI, Zineb et al. Evaluation of antibacterial and antioxidant activities of three types of benzoin resin. **European Journal of Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 408-411, 2018.

HARINISRI-RAM, K.; THAMARAI-SELVI, B. Inventive Applications of Marine Resources in Cosmetic Production: A Review. **Multidisciplinary Applications of Marine Resources: A Step towards Green and Sustainable Future**, p. 407-441, 2024.

HARLAPUR, Sujata et al. Enhancement of antibacterial properties of cotton fabric by using neem leaves extract as dye. **Materials Today: Proceedings**, v. 44, p. 523-526, 2021.

HE, Chen et al. Molecular transformation of dissolved organic matter in refinery wastewaters: Characterized by FT-ICR MS coupled with electrospray ionization and atmospheric pressure photoionization. **Petroleum Science**, v. 20, n. 1, p. 590-599, 2023.

HE, Hailun et al. Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). **Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 134, p. 111161-111161, 2020.

HE, Hailun et al. Role of mitochondria on UV-induced skin damage and molecular mechanisms of active chemical compounds targeting mitochondria. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 232, p. 112464, 2022.

HE, Shuaibing et al. Identification of hepatoprotective traditional Chinese medicines based on the structure–activity relationship, molecular network, and machine learning techniques. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, p. 969979, 2022.

HEGDE, Aswathi Raju et al. Advancements in sunscreen formulations: integrating polyphenolic nanocarriers and nanotechnology for enhanced UV protection. **Environmental Science and Pollution Research**, p. 1-22, 2024.

HEILES, Sven. Advanced tandem mass spectrometry in metabolomics and lipidomics—methods and applications. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 413, n. 24, p. 5927-5948, 2021.

HEMAGIRRI, Manisekaran; SASIDHARAN, Sreenivasan. Biology of aging: Oxidative stress and RNA oxidation. **Molecular Biology Reports**, v. 49, n. 6, p. 5089-5105, 2022.

HENNIGAN, Jennifer et al. **A Technoeconomic Evaluation of the Potential of Industrial Biotechnology for the Competitive Production of Commodity and Bulk Chemicals**. 2020.

HEUCKEROTH, Steffen et al. Reproducible mass spectrometry data processing and compound annotation in MZmine 3. **Nature protocols**, v. 19, n. 9, p. 2597-2641, 2024.

HIDAYAT, Rachmat; WULANDARI, Patricia. Methods of extraction: Maceration, percolation and decoction. *Eureka Herba Indonesia*, v. 2, n. 1, p. 68-74, 2021.

HIRASHIMA, Shingo; SUGIYAMA, Hiroshi; PARK, Soyoung. Characterization of 2-Fluoro-2'-deoxyadenosine in Duplex, G-Quadruplex and i-Motif. **ChemBioChem**, v. 23, n. 12, p. e202200222, 2022.

HOFFMANN, Nils et al. A current encyclopedia of bioinformatics tools, data formats and resources for mass spectrometry lipidomics. **Metabolites**, v. 12, n. 7, p. 584, 2022.

HONORIO, Phujinn et al. Binding interaction of protoberberine alkaloids against acetylcholinesterase (AChE) using molecular dynamics simulations and QM/MM calculations. **Chemico-Biological Interactions**, v. 344, p. 109523, 2021.

HOUCK, Hannes A.; DU PREZ, Filip E.; BARNER-KOWOLLIK, Christopher. Controlling thermal reactivity with different colors of light. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 1869, 2017.

HU, Shanshan et al. Catechol-modified and MnO<sub>2</sub>-nanozyme-reinforced hydrogel with improved antioxidant and antibacterial capacity for periodontitis treatment. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, v. 9, n. 9, p. 5332-5346, 2023.

HU, Yan et al. Simultaneous quantification of bioactive components in Chinese herbal spirits by ultra-high performance liquid chromatography coupled to triple-quadrupole mass spectrometry (UHPLC–QQQ–MS/MS). **Chinese Medicine**, v. 16, p. 1-12, 2021.

HUANG, Lichuang et al. Traditional application and modern pharmacological research of *Eucommia ulmoides* Oliv. **Chinese Medicine**, v. 16, p. 1-26, 2021.

HUMA, Sidra et al. Development, in-vitro characterization and assessment of cosmetic potential of *Beta vulgaris* extract emulsion. **Journal of Herbal Medicine**, v. 23, p. 100372, 2020.

HUO, Chen et al. Global Natural Products Social (GNPS)-Based Molecular-Networking-Guided Isolation of Phenolic Compounds from Ginkgo biloba Fruits and the Identification of Estrogenic Phenolic Glycosides. **Plants**, v. 12, n. 23, p. 3970, 2023.

HUO, Yiyang et al. Synergistic acetyl-CoA augmentation strategy (SATS) for improved terpenoid biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. **Biochemical Engineering Journal**, p. 109572, 2024.

HUSAENI, D. F. A.; NANDIYANTO, A. B. D. Bibliometric using Vosviewer with Publish or Perish (using google scholar data): From step-by-step processing for users to the practical examples in the analysis of digital learning articles in pre and post Covid-19 pandemic. **ASEAN Journal of Science and Engineering**, v. 2, n. 1, p. 19-46, 2022. DOI: 777 10.17509/ajse.v2i1.37368

INFANTE, Victor Hugo Pacagnelli; CAMPOS, Patrícia MBG Maia. Application of factorial design in the development of cosmetic formulations with carrageenan and argan oil. **International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients**, v. 8, n. 1, p. 4-4, 2021.

IREDE, Egwonor Loveth et al. Cutting-edge developments in zinc oxide nanoparticles: synthesis and applications for enhanced antimicrobial and UV protection in healthcare solutions. **RSC advances**, v. 14, n. 29, p. 20992-21034, 2024.

ISAH, Tasiu. Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. **Biological research**, v. 52, 2019.

JAN, Rahmatullah et al. Plant secondary metabolite biosynthesis and transcriptional regulation in response to biotic and abiotic stress conditions. **Agronomy**, v. 11, n. 5, p. 968, 2021.

JESUS, Ana et al. UV filters: challenges and prospects. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 3, p. 263, 2022.

JESUS, Elaine de Lima de;; SILVA, Marília Ribeiro de; COSTA, Sônia Carine Cova. Avaliação da atividade antioxidante e fotoprotetora do extrato etanólico das folhas de *Spondias purpurea* L. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, p. 1-10, 2022.

JESUS, Renner D.; DEDELES, Gina. Data on quantitation of *Bacillus cereus* sensu lato biofilms by microtiter plate biofilm formation assay. **Data in brief**, v. 28, p. 104951, 2020

JHA, Bhavya et al. Identification and structural characterization of a histidinol phosphate phosphatase from *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 26, p. 10102-10118, 2018.

JIANG, Yuxuan et al. Extraction and synthesis of typical carotenoids: Lycopene,  $\beta$ -carotene, and astaxanthin. **Molecules**, v. 29, n. 19, p. 4549, 2024.

JO, Jungmin et al. Gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry as a cost-effective method for the determination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and furans in contaminated soils. **Chemosphere**, v. 308, p. 136286, 2022.

JUNCAN, Anca Maria; RUS, Luca Liviu. Influence of packaging and stability test assessment of an anti-aging cosmetic cream. *Mater. Plast*, v. 55, p. 426, 2018. DOI: <https://doi.org/10.37358/mp.18.3.5043>

KALOUDAS, Dimitrios; PENCHOVSKY, Robert. Plant-Derived Compounds and Their Potential Role in Drug Development. **International Journal of Biomedical and Clinical Engineering (IJBCE)**, v. 7, n. 1, p. 53-66, 2018.

KAPADIA, Pritam et al. Extraction of high-value chemicals from plants for technical and medical applications. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 18, p. 10334, 2022.

KHADIRI, Mohammed et al. Exploration of the antifungal potential of aqueous extracts from two agave species against major postharvest diseases in apples. **Postharvest Biology and Technology**, v. 214, p. 112992, 2024.

KHAN, Younis Mohd; KHAN, Mukhtar A. Optimization of dietary pyridoxine improved growth performance, hematological indices, antioxidant capacity, intestinal enzyme activity, non-specific immune response, and liver pyridoxine concentration of fingerling major carp *Catla catla* (Hamilton). **Aquaculture**, v. 541, p. 736815, 2021.

KHODZHAIEVA, Ruslana S. et al. Progress and achievements in glycosylation of flavonoids. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 637994, 2021.

KHOJASTEH, Abbas et al. In vitro study of the anticancer effects of biotechnological extracts of the endangered plant species *Satureja khuzistanica*. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 10, p. 2400, 2019.

KIM, Hyeon-Suk. A Study on the Trends of the Natural UV Protection Materials Related to Skin Beauty. **Journal of the Korean Applied Science and Technology**, v. 38, n. 1, p. 107-117, 2021.

KIM, Jincheol et al. Unveiling the relationship between the perovskite precursor solution and the resulting device performance. **Journal of the American Chemical Society**, v. 142, n. 13, p. 6251-6260, 2020.

KIM, Jung Wha et al. Unusual bridged angucyclinones and potent anticancer compounds from *Streptomyces bulli* GJA1. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 41, p. 8443-8449, 2020.

KIM, Seongho; KATO, Ikuko; ZHANG, Xiang. Comparative analysis of binary similarity measures for compound identification in mass spectrometry-based metabolomics. **Metabolites**, v. 12, n. 8, p. 694, 2022.

KLOSOWSKI, Ana Beatriz et al. Starch nanoparticles with brewers' spent grain extract as stabilizers for Pickering emulsions: a biodegradable and sustainable alternative for natural cosmetics. **Observatorio de la Economía Latinoamericana**, v. 23, n. 4, p. e9711-e9711, 2025.

KNIERIM, Larissa et al. Pressurized Hot Water Extraction as Green Technology for Natural Products as Key Technology with Regard to Hydrodistillation and Solid–Liquid Extraction. **ACS omega**, v. 9, n. 29, p. 31998-32010, 2024.

KNORST M. T. **Desenvolvimento tecnológico de uma forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureoides* (lam.) DC. *Compositae* (marcela)**. Porto Alegre, 1991. 228p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas], Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

KONG, Xiang-Peng et al. Synergistic inhibition of acetylcholinesterase by alkaloids derived from *stephaniae tetrandrae radix*, *coptidis rhizoma* and *phellodendri chinensis cortex*. **Molecules**, v. 24, n. 24, p. 4567, 2019.

KOSTOV, Georgi et al. Biopreservation of emulsified food and cosmetic products by synergistic action of probiotics and plant extracts: a Franco-Bulgarian perspective. **Food Science And Applied Biotechnology**, v. 3, n. 2, p. 167, 2020.

KOTHA, Sambasivarao; DEODHAR, Deepak; KHEDKAR, Priti. Diversity-oriented synthesis of medicinally important 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (Tic) derivatives and higher analogs. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 45, p. 9054-9091, 2014.

KOTOWY, J. et al. Stability evaluation of emulsion developed with extracts of Aloe vera (*Aloe vera* L.), Calendula (*Calendula officinalis* L.), Camomila (*Matricaria chamomilla* L.) and Asiatic centella (*Centella asiatica* L.). **Scientific Electronic Archives**, v. 13, n. 10, p. 97-101, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36560/13102020916>

KOUAO, Toffé Alexis et al. Caryophyllene-Rich Essential Oils of Two Species from Southern Côte d'Ivoire: *Guibourtia ehie* (A. Chev.) J Léonard (Caesalpinaceae) and *Orcia suaveolens* (Engl. Verd.) (Rutaceae). **Compounds**, v. 3, n. 1, p. 73-82, 2023.

KRAKOWSKA-SIEPRAWKA, Aneta et al. Modern methods of pre-treatment of plant material for the extraction of bioactive compounds. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 730, 2022.

KRUTMANN, J.; PASSERON, T.; GILABERTE, Y.; GRANGER, C.; LEONE, G.; NARDA, M.; SCHALKA, S.; TRULLÀS, C.; MASSON, P.; LIM, H. Fotoproteção do futuro: desafios e oportunidades. **Jornal da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia**, v. 34, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdv.16030>. Acesso em: 11 nov. 2024.

KUCHARSKA, Edyta et al. Use of *Silybum Marianum* Extract and Bio-Ferment for Biodegradable Cosmetic Formulations to Enhance Antioxidant Potential and Effect of the Type of Vehicle on the Percutaneous Absorption and Skin Retention of Silybin and Taxifolin. **Applied Sciences**, v. 14, n. 1, p. 169, 2023.

KUMAR, Kshitiz; SRIVASTAV, Shivmurti; SHARANAGAT, Vijay Singh. Ultrasound assisted extraction (UAE) of bioactive compounds from fruit and vegetable processing by-products: A review. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 70, p. 105325, 2021.

KUMAR, N.; JOSE, J. Current developments in the nanomediated delivery of photoprotective phytochemicals. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, p. 38446-38471, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10100-y>. Acesso em: 12 nov. 2024.

KUMAR, Pankaj et al. Comparative morpho-anatomical standardization and chemical profiling of root drugs for distinction of fourteen species of family Apocynaceae. **Botanical Studies**, v. 63, n. 1, p. 12, 2022.

KUO, Tien-Fen et al. Bidens pilosa: Nutritional value and benefits for metabolic syndrome. **Food Frontiers**, v. 2, n. 1, p. 32-45, 2021.

KYEBAMBE, M.; CHENG, G.; HUANG, Y.; HE, C.; ZHANG, Z. Forecasting emerging technologies: A supervised learning approach through patent analysis. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 125, p. 236-244, 2017.

KYRIAKOUDI, Anastasia et al. Innovative delivery systems loaded with plant bioactive ingredients: Formulation approaches and applications. **Plants**, v. 10, n. 6, p. 1238, 2021.

LAFUENTE, Yanina de et al. Preparation and evaluation of caffeine bioadhesive emulgels for cosmetic applications based on formulation design using QbD tools. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 42, n. 6, p. 548-556, 2020.

LAGANOWSKY, Arthur et al. Mass spectrometry of intact membrane protein complexes. **Nature protocols**, v. 8, n. 4, p. 639-651, 2013.

LAI, Yin-Hung; WANG, Yi-Sheng. Advances in high-resolution mass spectrometry techniques for analysis of high mass-to-charge ions. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 42, n. 6, p. 2426-2445, 2023.

LAM, Heather et al. Recent advances in transition-metal-free (4+ 3)-annulations. **Synthesis**, v. 53, n. 22, p. 4134-4177, 2021.

LANA, João Vitor et al. Nebulized glutathione as a key antioxidant for the treatment of oxidative stress in neurodegenerative conditions. **Nutrients**, v. 16, n. 15, p. 2476, 2024.

LANÇAS, Fernando M.. Espectrometria de massas: fundamentos, instrumentação e aplicações. Campinas: **Atoms**, 2019.

LE, Ducdat et al. Phenolics from Ilex rotunda Possess Antioxidative Effects and Block Activation of MAPK and NF-κB Signaling by Inhibiting IL-2 Production in CD3/CD28 Activated Jurkat T Cells. **Antioxidants**, v. 14, n. 3, p. 281, 2025.

LEAO, Tiago F. et al. A supervised fingerprint-based strategy to connect natural product mass spectrometry fragmentation data to their biosynthetic gene clusters. **Significance**, v. 44, p. 45, 2021.

LECLAIR, Mary M. et al. Discovery of Levesquamide B through Global Natural Product Social Molecular Networking. **Molecules**, v. 27, n. 22, p. 7794, 2022.

LEE, Liz; FREEMAN, Susie. Pharmacopoeia: Illness narratives. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 8, 2021.

LEE, Seok-Hui et al. Momordica cochinchinensis extract alleviates oxidative stress and skin damage caused by fine particulate matter. **Tissue and Cell**, v. 90, p. 102496, 2024.

LEFEBVRE, Thibault; DESTANDAU, Emilie; LESELLIER, Eric. Selective extraction of bioactive compounds from plants using recent extraction techniques: A review. **Journal of Chromatography A**, v. 1635, p. 461770, 2021.

LEONTYEV, Dmitry et al. A Spatial Metabolomics Annotation Workflow Leveraging Cyclic Ion Mobility and Machine Learning-Predicted Collision Cross Sections. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, 2025.

LETERTRE, Marine PM; DERVILLY, Gaud; GIRAUDEAU, Patrick. Combined nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry approaches for metabolomics. **Analytical chemistry**, v. 93, n. 1, p. 500-518, 2020.

LEYVA, Dennys; JAFFE, Rudolf; FERNANDEZ-LIMA, Francisco. Structural characterization of dissolved organic matter at the chemical formula level using TIMS-FT-ICR MS/MS. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 17, p. 11960-11966, 2020.

LEZOUL, Nour El Houda et al. Extraction processes with several solvents on total bioactive compounds in different organs of three medicinal plants. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4672, 2020.

LI, Dapeng; GAQUEREL, Emmanuel. Next-generation mass spectrometry metabolomics revives the functional analysis of plant metabolic diversity. **Annual Review of Plant Biology**, v. 72, n. 1, p. 867-891, 2021.

LI, Lei et al. Biotechnological production of lycopene by microorganisms. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, p. 10307-10324, 2020.

LI, Pengfei et al. Characterization and demulsification of cream emulsion from aqueous extraction of peanut. **Journal of Food Engineering**, v. 185, p. 62-71, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JFOODENG.2016.04.003>

LI, Qingqing et al. Chemical inducers regulate ROS signalling to stimulate astaxanthin production in *Haematococcus pluvialis* under environmental stresses: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 136, p. 181-193, 2023.

LI, Qiuke et al. Dynamic analysis of metabolomics reveals the potential associations between colonic peptides and serum appetite-related hormones. **Food Research International**, v. 173, p. 113376, 2023.

LI, Xiao-Bei et al. LC/MS-and GC/MS-based metabolomic profiling to determine changes in flavor quality and bioactive components of *Phlebopus portentosus* under low-temperature storage. **Frontiers in nutrition**, v. 10, p. 1168025, 2023.

LI, Xiaoyue et al. Alternaphenol B2, a new IDH1 inhibitor from the coral-derived fungus *Parengyodontium album* SCSIO SX7W11. **Natural Product Research**, v. 38, n. 22, p. 3917-3923, 2024.

LIANG, Dandan et al. IP4M: an integrated platform for mass spectrometry-based metabolomics data mining. **BMC bioinformatics**, v. 21, p. 1-16, 2020.

LIAO, Guoyuan et al. The Evolution of Secondary/Extractive Electrospray Ionization: From Ionization Mechanism to Instrumental Advances. **Mass Spectrometry Reviews**, 2025.

LIBOREIRO, Karla Rocha; CORRADI, Ariane A.; RAPINI, Márcia Siqueira. The role of the university research laboratory in technology transfer to firms in Brazil: Two case studies in biotechnology. **Industry and Higher Education**, v. 36, n. 4, p. 398-414, 2022.

LIM, H.; ARELLANO-MENDOZA, M.; STENGEL, F. Desafios atuais na fotoproteção. **Jornal da Academia Americana de Dermatologia**, v. 76, n. 3S1, p. S91-S99, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.040>. Acesso em: 11 nov. 2024.

LIM, You Jin et al. Ultraviolet B-induced increase of cyanidin-3-O-galactoside, quercetin-3-O-galactoside, and ursolic acid enhances antioxidant and anti-inflammatory activities in apples. **Postharvest Biology and Technology**, v. 206, p. 112580, 2023.

LIMA, Thaiane Natalle Moreira et al. **Etnobotânica e estrutura populacional da mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes) em assentamento agroextrativista, Pirambu, Sergipe, Brasil**. Ethnoscintia, 2019.

LIN, Qianzhu et al. Encapsulation and protection of  $\beta$ -carotene in Pickering emulsions stabilized by chitosan-phytic acid-cyclodextrin nanoparticles. **Food Bioscience**, v. 59, p. 103845, 2024.

LIN, Zhenjian et al. Modulating the serotonin receptor spectrum of pulicatin natural products. **Journal of natural products**, v. 80, n. 8, p. 2360-2370, 2017.

LIONETTI, Nicola; RIGANO, Luigi. Labeling of cosmetic products. **Cosmetics**, v. 5, n. 1, p. 22, 2018.

LIU, Qingguan; LIU, Puying; BAN, Qingfeng. Green development strategy for efficient quercetin-loaded whey protein complex: Focus on quercetin loading characteristics, component interactions, stability, antioxidant, and in vitro digestive properties. **Food Chemistry**, p. 142939, 2025.

LIU, Weiran et al. Chemical constituents, pharmacological action, antitumor application, and toxicity of strychnine semen from *Strychnos pierriana* AW Hill.: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 317, p. 116748, 2023.

LIU, Yijun et al. Study of the Metabolite Changes in *Ganoderma lucidum* under Pineapple Leaf Residue Stress via LC-MS/MS Coupled with a Non-Targeted Metabolomics Approach. **Metabolites**, v. 13, n. 4, p. 487, 2023.



LOHANI, Alka; MISHRA, Arun Kumar; VERMA, Anurag. Cosmeceutical potential of geranium and calendula essential oil: Determination of antioxidant activity and in vitro sun protection factor. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 18, n. 2, p. 550-557, 2019.

LUKIĆ, Milica; PANTELIĆ, Ivana; SAVIĆ, Snežana D. Towards optimal pH of the skin and topical formulations: From the current state of the art to tailored products. **Cosmetics**, v. 8, n. 3, p. 69, 2021.

LUO, Duosheng et al. Gut microbiota combined with metabolomics reveals the metabolic profile of the normal aging process and the anti-aging effect of FuFang Zhenshu TiaoZhi (FTZ) in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 121, p. 109550, 2020.

LV, Shanshan et al. Development of food-grade Pickering emulsions stabilized by a mixture of cellulose nanofibrils and nanochitin. **Food Hydrocolloids**, v. 113, p. 106451, 2021.

MA, Yantong et al. Research on the mechanism of growth of *Codonopsis pilosula* (Franch.) nannf. Root responding to phenolic stress induced by benzoic acid. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 20, p. 11007, 2024.

MACHADO, Wedna; PRATA, Ana Paula; MELLO, Anabel. Floristic composition in areas of Caatinga and Brejo de Altitude in Sergipe state, Brazil. **Check list**, v. 8, n. 6, p. 1089-1101, 2012.

MAHDAVIAN, K. Effects of Ultraviolet Radiation on Plants and Their Protective Mechanisms. **Russian Journal of Plant Physiology**, v. 71, n. 6, p. 184, 2024.

MAIRINGER, Teresa et al. Rapid screening methods for yeast sub-metabolome analysis with a high-resolution ion mobility quadrupole time-of-flight mass spectrometer. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 33, p. 66-74, 2019.

MAJEED, Muhammed et al. Novel topical application of a postbiotic, LactoSporin®, in mild to moderate acne: a randomized, comparative clinical study to evaluate its efficacy, tolerability and safety. **Cosmetics**, v. 7, n. 3, p. 70, 2020.

MAJINDA, Runner RT; WANJALA, Cornelius CW; JUMA, Benard F. Bioactive non-alkaloidal constituents from the genus *Erythrina*. **Studies in natural products chemistry**, v. 32, p. 821-853, 2005.

MAJUMDAR, Golak; MANDAL, Shyamapada. Antibacterial activity analysis of kaempferol and its derivatives targeting virulence and quorum sensing associated proteins by in silico methods. **The Microbe**, p. 100259, 2025.

MALFENT, Fabian et al. Genomes and secondary metabolomes of *Streptomyces* spp. isolated from *Leontopodium nivale* ssp. *alpinum*. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, p. 1408479, 2024.

MANCA, Maria Letizia et al. Sorbitol-penetration enhancer containing vesicles loaded with baicalin for the protection and regeneration of skin injured by oxidative stress and UV radiation. **International journal of pharmaceutics**, v. 555, p. 175-183, 2019.

MANOUSHI, Natalia; SARA KATSIANOS, Ioannis; SAMANIDOU, Victoria. Extraction techniques of phenolic compounds and other bioactive compounds from medicinal and aromatic plants. In: Engineering tools in the beverage industry. **Woodhead Publishing**, 2019. p. 283-314.

MANSUR, João de Souza et al. Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **An. Bras. Dermatol**, p. 121-4, 1986.

MARANGI, Fabio et al. New strategies for solar cells beyond the visible spectral range. **Optical Materials**: X, v. 11, p. 100083, 2021.

MARCELINO, Sara et al. Sustainable agricultural practices for the production of medicinal and aromatic plants: Evidence and recommendations. **Sustainability**, v. 15, n. 19, p. 14095, 2023.

MARESOVA, Petra; STEMBERKOVA, Ruzena; FADEYI, Oluwaseun. Models, processes, and roles of universities in technology transfer management: A systematic review. **Administrative Sciences**, v. 9, n. 3, p. 67, 2019.

MARTÍNEZ-ABAIGAR, Javier; NÚÑEZ-OLIVERA, Encarnación. Novel biotechnological substances from bryophytes. In: Natural bioactive compounds. **Academic Press**, 2021. p. 233-248.

MARTINS, Gabriel Rocha et al. A validated Folin-Ciocalteu method for total phenolics quantification of condensed tannin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) seeds extract. **Journal of Food Science and Technology**, p. 1-10, 2021.

MARTINS, Gustavo R. et al. Phytoconstituents, antioxidant and antiglycation activity of *Chrysophyllum cainito* L., *Hancornia speciosa* Gomes and *Plinia glomerata* Berg. fruits. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, n. 2, p. e20201853, 2023.

MASHIANE, Petunia et al. Cooking African pumpkin leaves (*Momordica balsamina* L.) by stir-frying improved bioactivity and bioaccessibility of metabolites—Metabolomic and chemometric approaches. **Foods**, v. 10, n. 11, p. 2890, 2021.

MATHEW, Anjusha et al. Ion imaging of native protein complexes using orthogonal time-of-flight mass spectrometry and a Timepix detector. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 32, n. 2, p. 569-580, 2021.

MATOS, Mailson et al. Acetone: Water fractionation of pyrolytic lignin improves its antioxidant and antibacterial activity. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 156, p. 105175, 2021.

MATOS, Samara Silva de; MELO, André Laurênio de; SANTOS-SILVA, Juliana. Clado Mimosoide (Leguminosae-Caesalpinioideae) no Parque Estadual Mata da Pimenteira, Semiárido de Pernambuco, Brasil. **Rodriguésia**, v. 70, 2019.

MATTOLI, Luisa; GIANNI, Mattia; BURICO, Michela. Mass spectrometry-based metabolomic analysis as a tool for quality control of natural complex products. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 42, n. 4, p. 1358-1396, 2023.

MATTS, P. J. et al. The COLIPA in vitro UVA method: a standard and reproducible measure of sunscreen UVA protection. **International journal of cosmetic science**, v. 32, n. 1, p. 35-46, 2010.

MCCLEMENTS, David Julian; JAFARI, Seid Mahdi. Improving emulsion formation, stability and performance using mixed emulsifiers: A review. **Advances in colloid and interface science**, v. 251, p. 55-79, 2018.

MEENA, Kanti. Modified Mechanical and Methodological Attributes Interplay for Isolating Antioxidant Concomitant in Herbal Materials: An Innovative Concept. **Res. Biot**, v. 3, p. 158-163, 2021.

MEHARIYA, Sanjeet; KARTHIKEYAN, Obulisamy Parthiba; BHATIA, Shashi Kant (Ed.). Algal biorefineries and the circular bioeconomy: algal products and processes. **CRC Press**, 2022.

MEHLICH, Antje et al. Acidification of the skin and maintenance of the physiological skin pH value by buffered skin care products formulated around pH 4. **Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications**, v. 11, n. 01, p. 44, 2021.

MELÉNDEZ-MARTÍNEZ, Antonio J. et al. A comprehensive review on carotenoids in foods and feeds: Status quo, applications, patents, and research needs. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 8, p. 1999-2049, 2022.

MELO, Paula Maria Correa de Oliveira; SANTOS, Ronize da Silva; COELHO-FERREIRA, Marlia. Dinâmicas de conhecimento e uso de plantas medicinais em um assentamento rural de Belém do Pará-PA. **Rodriguésia**, v. 72, p. e00662018, 2021.

MENDES-SILVA, Tayane de Cássia Dias et al. Biotechnological potential of carotenoids produced by extremophilic microorganisms and application prospects for the cosmetics industry. **Advances in Microbiology**, v. 10, n. 8, p. 397-410, 2020.

MESSENI-PETRUZZELLI, Antonio; MURGIA, Gianluca. University–industry collaborations and international knowledge spillovers: A joint-patent investigation. **The Journal of Technology Transfer**, v. 45, n. 4, p. 958-983, 2020.

MEYER, B. N. et al. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta medica**, v. 45, n. 05, p. 31-34, 1982.

MIASKOWSKA, Małgorzata; KULAWIK-PIÓRO, Agnieszka; SZCZUREK, Mariola. Nanoemulsion gel formulation optimization for burn wounds: Analysis of rheological and sensory properties. **Processes**, v. 8, n. 11, p. 1416, 2020.

MICHALAK, Monika. Plant-derived antioxidants: Significance in skin health and the ageing process. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 2, p. 585, 2022.

MILUTINOV, Jovana et al. The Potential of Natural Compounds in UV Protection Products. **Molecules**, v. 29, n. 22, p. 5409, 2024.

MISRA, Biswapriya B. New software tools, databases, and resources in metabolomics: Updates from 2020. **Metabolomics**, v. 17, n. 5, p. 49, 2021.

MOHIMANI, Hosein et al. Dereplication of microbial metabolites through database search of mass spectra. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 4035, 2018.

MOHSENISOLTANI, Danial et al. The effects of toxin binders and prebiotics on performance, intestinal microbial population, stress and antioxidant indexes of broiler chicks fed diets contaminated with aflatoxin B1. **Journal of Animal Production**, Print ISSN: 2008-6776., Online ISSN: 2382-994X, v. 23, n. 3, p. 409-420, 2021.

MONDAL, Subhodip; ACHARJEE, Animesh; SAHA, Bidyut. Utilization of natural surfactants: an approach towards sustainable universe. **Vietnam Journal of Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 1-14, 2022.

MONSALVE-BUSTAMANTE, Yessica Andrea; PUERTAS-MEJIA, Miguel Angel; MEJIA-GIRALDO, Juan Camilo. Comparison of the photoprotective effect between hydrolyzed and aglycones flavonoids as sunscreen: A systematic review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 10, n. 1, p. 116-123, 2020.

MOON, Seonyun; SABOE, Anna; SMANSKI, Michael J. Using design of experiments to guide genetic optimization of engineered metabolic pathways. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 51, p. kuae010, 2024.

MORAIS, Gabriela Corrêa; RESENDE, Rafael Tassinari; CHAVES, Lázaro José. Reproductive patterns, morpho-agronomic variability and selection for breeding *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae). **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 71, n. 5, p. 2173-2188, 2024.

MORANTE-CARRIEL, Jaime et al. Prenylated flavonoids of the Moraceae family: A comprehensive review of their biological activities. **Plants**, v. 13, n. 9, p. 1211, 2024.

MOREHOUSE, Nicholas J. et al. Annotation of natural product compound families using molecular networking topology and structural similarity fingerprinting. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 308, 2023.

MOSCHOPOULOS, Pantelis et al. The concept of elasto-visco-plasticity and its application to a bubble rising in yield stress fluids. **Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics**, v. 297, p. 104670, 2021.

MOSKOVETS, Eugene; BUDNIK, Bogdan. Improving throughput in Orbitrap using the ion funnel with orthogonal injection and observation of chemical noise in high-resolution MS instruments. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 500, p. 117230, 2024.

MOTA, Milleno Dantas et al. Quantifying the innovation of cosmetic formulations that contains phenolic rich fruit extracts as fotoprotective bioactives. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 20, n. 1, p. 5-13, 2021.

MOURA, Mariana de Souza et al. Uso de redes moleculares para anotações de compostos em metabolômica. **Revista Virtual de Química**, v. 14, p. 214, 2022.

MUNTEANU, Irina Georgiana; APETREI, Constantin. Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 7, p. 3380, 2021.

NABOUT, Joao Carlos et al. The impact of global climate change on the geographic distribution and sustainable harvest of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) in Brazil. **Environmental Management**, v. 57, p. 814-821, 2016.

NAIDOO, Clarissa Marcelle et al. Chemistry, biological activities, and uses of latex from selected species of apocynaceae. In: Gums, resins and latexes of plant origin: chemistry, biological activities and uses. **Cham: Springer International Publishing**, 2022. p. 845-868.

NAIR, Aswati Ravindranathan; DIVAKARAN, Keerthi; PILLAI, Padmesh. Evidence for methylerythritol pathway (MEP) contributions to zerumbone biosynthesis as revealed by expression analysis of regulatory genes and metabolic inhibitors studies. **Plant Molecular Biology Reporter**, v. 38, p. 370-379, 2020.

NALIYADHARA, Nikunj et al. Pulsed electric field (PEF): Avant-garde extraction escalation technology in food industry. **Trends in Food Science & Technology**, v. 122, p. 238-255, 2022.

NANI, Bruno Dias et al. A study on the Anti-NF- $\kappa$ B, anti-candida, and antioxidant activities of two natural plant hormones: gibberellin A4 and A7. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, p. 1347, 2022.

NARAIN, Narendra; FRANÇA, Fernanda RM; NETA, Maria TSL. Mangaba—*Hancornia speciosa*. In: Exotic fruits. **Academic Press**, 2018. p. 305-318.

NASCIMENTO, Roxana SM; CARDOSO, José A.; COCOZZA, Fabio DM. Caracterização física e físico-química de frutos de mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes) no oeste da Bahia. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 18, p. 856-860, 2014.

NEAGU, Anca-Narcisa et al. Applications of tandem mass spectrometry (MS/MS) in protein analysis for biomedical research. **Molecules**, v. 27, n. 8, p. 2411, 2022.

NENNI, Merve; KARAHUSEYIN, Secil. Natural Production, Extraction, and Quantification of Secondary Metabolites with Antiallergy Properties. In: Propagation to Pharmacopeia. **CRC Press**, 2024. p. 93-158.

NESKE, Adriana et al. Acetogenins from Annonaceae family. Their potential biological applications. **Phytochemistry**, v. 174, p. 112332, 2020.

NEVES, Edvaldo Oliveira; DE SALES, Paloma Michelle; SILVEIRA, Damaris. Pharmacopeial specifications and analytical data from post-marketing quality sampling and testing programs: a perspective beyond out-of-specification results. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 178, p. 112935, 2020.

NEVES, Edvaldo Oliveira; SALES, Paloma Michelle de; SILVEIRA, Damaris. Pharmacopeial specifications and analytical data from post-marketing quality sampling and testing programs: a perspective beyond out-of-specification results. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 178, p. 112935, 2020.

NIMSE, Satish Balasaheb; PAL, Dilipkumar. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. **RSC advances**, v. 5, n. 35, p. 27986-28006, 2015.

NITULESCU, Georgiana et al. Ultraviolet filters for cosmetic applications. **Cosmetics**, v. 10, n. 4, p. 101, 2023.

NIU, C.; GILBERT, E. S. Colorimetric method for identifying plant essential oil components that affect biofilm formation and structure. **Applied and environmental microbiology**, v. 70, n. 12, p. 6951-6956, 2004.

NOBILE, V.; BURIOLO, A.; YU, S.; ZHIFENG, S.; CESTONE, E.; INSOLIA, V.; ZACCARIA, V.; MALFA, G. Photoprotective and antiaging effects of a standardized red orange (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) extract in Asian and Caucasian subjects: a randomized, double-blind, controlled study. **Nutrients**, v. 14, 2022.

NONGLAIT, Donald Lyngdoh; GOKHALE, Jyoti S. Review insights on the demand for natural pigments and their recovery by emerging microwave-assisted extraction (MAE). **Food and Bioprocess Technology**, v. 17, n. 7, p. 1681-1705, 2024.

NOTHIAS, Louis-Félix et al. Feature-based molecular networking in the GNPS analysis environment. **Nature methods**, v. 17, n. 9, p. 905-908, 2020.

NOVILLO-VILLEGAS, Sylvia et al. Sustaining the Path for Innovation Capability from a Developing Country Perspective: A Conceptual Framework. **Sustainability**, v. 14, n. 19, p. 12807, 2022.

NUNES, Valdinete Vieira et al. Pharmaceutical, food potential, and molecular data of *Hancornia speciosa* Gomes: a systematic review. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 69, n. 2, p. 525-543, 2022.

NUZZO, D. et al. Heat-Resistant Aphanizomenon flos-aquae (AFA) Extract (Klamin®) as a Functional Ingredient in Food Strategy for Prevention of Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, n. 1, p. 9481390, 2019.

O'SHEA, Keiron; MISRA, Biswapriya B. Software tools, databases and resources in metabolomics: updates from 2018 to 2019. **Metabolomics**, v. 16, n. 3, p. 36, 2020.

OH, Seon-Woo et al. Approach strategies and application of metabolomics to biotechnology in plants. **Frontiers in Plant Science**, v. 14, p. 1192235, 2023.

OHIAGU, Franklyn Okechukwu; CHIKEZIE, Paul Chidoka; CHIKEZIE, Chinwendu Maureen. Toxicological significance of bioactive compounds of plant origin. **Pharmacognosy Communications**, v. 11, n. 2, p. 67-77, 2021.

OLIVEIRA, Kívia Soares de; ALOUFA, Magdi Ahmed Ibrahim. Knowledge, use, and management of magaba (*Hancornia speciosa* Gomes) by extrativist communities on the coast of Rio Grande do Norte, Northeast Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 35, n. 2, p. 276-289, 2021.

OLIVEIRA-MARTINS, Domingos Tabajara de et al. The historical development of pharmacopoeias and the inclusion of exotic herbal drugs with a focus on Europe and Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 240, p. 111891, 2019.

OLIVIRA, Ananda Regita et al. Basic Principle of Plants Bioactive Compounds Extraction Using Various Extraction Methods. **Nusantara Science and Technology Proceedings**, p. 97-108, 2023.

OLLA, Stefania et al. Inhibitory effect of quercetin on oxidative endogen enzymes: a focus on putative binding modes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15391, 2023.

ONUKEI, Yoshinori et al. Magnetic resonance imaging of the phase separation in mixed preparations of moisturizing cream and steroid ointment after centrifugation. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 63, n. 5, p. 377-383, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.c15-00088>

ORHAN, İlkay Erdoğan; DENİZ, Fatma Sezer Şenol. Imperative Role of Natural Product Chemistry in Cosmeceutical R&D-Phytonanocosmeceuticals. **Current Perspectives on Medicinal and Aromatic Plants**, v. 6, n. 2, p. 138-144.

OSAWA, Ayako et al. Hydroxy-3, 4-dehydro-apo-8 [variant prime]-lycopene and methyl hydroxy-3, 4-dehydro-apo-8 [variant prime]-lycopenoate, novel C30 carotenoids produced by a mutant of marine bacterium *Halobacillus halophilus*. **Journal of Antibiotics**, v. 63, n. 6, p. 291, 2010.

OSORIO, Mauricio et al. Prenylated flavonoids with potential antimicrobial activity: Synthesis, biological activity, and in silico study. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 11, p. 5472, 2021.

OTONI, Caio Gomide; DE-AZEREDO, Henriette Monteiro Cordeiro. Nanoemulsões Poliméricas. In: Nanotecnologia aplicada a polímeros. **Blucher Open Access**, 2023. p. 171-196.

OTTAVIANO, Emerenziana et al. *Candida albicans* biofilm inhibition by two vaccinium macrocarpon (Cranberry) urinary metabolites: 5-(3', 4'-dihydroxyphenyl)- $\gamma$ -valerolactone and 4-hydroxybenzoic acid. **Microorganisms**, v. 9, n. 7, p. 1492, 2021.

PANDEY, Saumi; KANNAUJIYA, Vinod K. Photoprotective Compounds: Diversity, Biosynthetic Pathway and Genetic Regulation. In: Photoprotective Green Pharmacology: Challenges, Sources and Future Applications. Singapore: **Springer Nature Singapore**, 2023. p. 83-100.

PANG, Zhiqiang et al. Linking plant secondary metabolites and plant microbiomes: a review. **Frontiers in plant science**, v. 12, p. 621276, 2021.

PANONTIN, Juliane Farinelli et al. Chemical composition, antioxidant activity and development of a facial serum formulation from the extract of *Hancornia speciosa*. **Natural Product Research**, v. 36, n. 23, p. 6121-6125, 2022.

PAPACCIO, Federica et al. Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging. **Antioxidants**, v. 11, n. 6, p. 1121, 2022.

PAPAGEORGIOU, Costas S. et al. High-yield production of a rich-in-hydroxytyrosol extract from olive (*Olea europaea*) leaves. **Antioxidants**, v. 11, n. 6, p. 1042, 2022.

PARCHETA, Monika et al. Recent developments in effective antioxidants: The structure and antioxidant properties. **Materials**, v. 14, n. 8, p. 1984, 2021.

PARK, Joon-Ha et al. Neuroprotective effects of salicin in a gerbil model of transient forebrain ischemia by attenuating oxidative stress and activating PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway. **Antioxidants**, v. 10, n. 4, p. 629, 2021.

PARREIRAS, Paola Machado et al. Desenvolvimento de sorvete de kefir com polpa de manga: avaliação sensorial, físico-química e de bactérias ácido lácticas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 40, n. 1, p. 109-118, 2019.

PARWAIZ, Shaikh; KHAN, Mohammad Mansoob. Recent developments in tuning the efficacy of different types of sunscreens. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 46, n. 12, p. 1711-1727, 2023.

PAUL, Vaishali Nitin; MEHTA, Arundhati; MUDALIAR, Shivangi. Essential Bioentrepreneurial Characteristics: A Walk Down the Lane Learning the Attributes of a Successful Bioentrepreneur. In: Bioentrepreneurship and Transferring Technology Into Product Development. **IGI Global**, 2021. p. 59-76.

PAYA, C. et al. Papel primario del metabolismo secundario en la respuesta defensiva de las plantas. *Fitopatologia*, - **Omicas e Fitopatologia**, n. 6, ed. 1, 2021.

PERALTA, Mariana Andrea et al. The antioxidant activity of a prenyl flavonoid alters its antifungal toxicity on *Candida albicans* biofilms. **Food and Chemical Toxicology**, v. 114, p. 285-291, 2018.

PEREIRA, Margarete Aparecida et al. Perspectivas da aplicação de nanociência à produção de fotoprotetores. **Conjecturas**, v. 22, n. 8, p. 1056-1076, 2022.

PEREIRA, Patrícia et al. Redox Homeostasis Disclosed in the Saltmarsh Plant *Halimione portulacoides* upon Short Waterborne Exposure to Inorganic Mercury. **Toxics**, v. 12, n. 3, p. 211, 2024.

PERERA, Wilmer H. et al. Anti-inflammatory, antidiabetic properties and in silico modeling of cucurbitane-type triterpene glycosides from fruits of an Indian cultivar of *Momordica charantia* L. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 1038, 2021.

PERES, Lilian Pauline de Araújo; DIAS, Iara Lúcia Tescarollo. Desenvolvimento e avaliação de formulações em gel para veiculação de ácido salicílico. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 3, n. 5, p. 26-36, 2011.

PEREZ-DE-SOUZA, Leonardo et al. Ultra-high-performance liquid chromatography high-resolution mass spectrometry variants for metabolomics research. **Nature Methods**, v. 18, n. 7, p. 733-746, 2021.

PERON, Gregorio et al. Antiadhesive activity and metabolomics analysis of rat urine after cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) administration. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 28, p. 5657-5667, 2017.

PERRUCHON, Olivier et al. Combination of UHPLC-MS/MS-molecular networking approach and FTICR-MS for the metabolic profiling of *Saccharomyces cerevisiae*. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 195, p. 113857, 2021.

PEVZNER, L. M.; PETROV, M. L.; STEPANOV, A. V. Adamantylfuroylphosphonates: Synthesis and Further Transformations. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 95, n. 5, p. 1093-1103, 2025.

PICCININ, Isadora N.; ZIELINSKI, Acacio AF; KUHNEN, Shirley. Invasive plant *Bidens pilosa* as an ecofriendly antibiofilm-antimicrobial against *Staphylococcus aureus* for bovine mastitis control. **Organic Agriculture**, v. 13, n. 1, p. 73-82, 2023.



PICO, Joana et al. Systematic evaluation of the Folin–Ciocalteu and Fast Blue BB reactions during the analysis of total phenolics in legumes, nuts and plant seeds. **Food & function**, v. 11, n. 11, p. 9868-9880, 2020.

PIETIÄINEN, Milla et al. Two polyketide synthases are necessary for 4-hydroxy-5-methylcoumarin biosynthesis in *Gerbera hybrida*. **The Plant Journal**, v. 87, n. 6, p. 548-558, 2016.

PILON, Alan C. et al. Redes moleculares: Uma análise sobre anotações e descoberta de novos ativos. **Química Nova**, v. 44, p. 1168-1179, 2021.

PINTO, Aline Ferreira et al. Tannic acid as a precipitating agent of human plasma proteins. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 138, p. 105018, 2019.

PIVA, Raul Cremonezi; VERDAN, Maria Helena; CARDOSO, Claudia Andrea Lima. Antioxidant and photoprotective potentials and chemical comparison of three species of *Ocimum*. **Journal of Biologically Active Products from Nature**, v. 12, n. 3, p. 243-253, 2022.

PORTILHO, Lucas et al. Effectiveness of sunscreens and factors influencing sun protection: a review. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. e20693, 2023.

PRÁ, V.; LUNELLI, F.; VENDRUSCOLO, R.; MARTINS, R.; WAGNER, R.; LAZZARETTI, A.; FREIRE, D.; ALEXANDRI, M.; KOUTINAS, A.; MAZUTTI, M.; ROSA, M. Ultrasound-assisted extraction of bioactive compounds from palm pressed fiber with high antioxidant and photoprotective activities. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 36, p. 362-366, 2017.

PRADO, Júlio César Sousa. Desenvolvimento, caracterização e avaliação antifúngica de nanoemulsões contendo óleo essencial de *Lippia origanoides* Kunth frente a *Candida albicans* na forma planctônica e de biofilme. 2023.

PROENÇA, Carina et al. Evidence of phenolic compounds as modulators of ChREBP and NRF2 in type 2 diabetes: a review of their potential for drug development. **Phytochemistry Reviews**, p. 1-47, 2025.

PRUSS, Kali M. et al. Host-microbe co-metabolism via MCAD generates circulating metabolites including hippuric acid. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 512, 2023.

PULLURU, Yashwanth et al. Seizure due to pyridoxine deficiency in Parkinson's disease. Seizure: **European Journal of Epilepsy**, 2024.

QIN, Guo-Fei et al. MS/MS-based molecular networking: an efficient approach for natural products Dereplication. **Molecules**, v. 28, n. 1, p. 157, 2022.

QUINTELLA, C. M. et al. Coronavírus (SARS-COV-2) e COVID-19: mapeamento de testes clínicos. **Cadernos de prospecção**, v. 13, n. 2, p. 397-397, 2020.

RACKHAM, Benjamin V. et al. The effect of stellar contamination on low-resolution transmission spectroscopy: needs identified by NASA's Exoplanet Exploration Program Study Analysis Group 21. **RAS Techniques and Instruments**, v. 2, n. 1, p. 148-206, 2023.

RAFFAELLI, Andrea; SABA, Alessandro. Ion scanning or ion trapping: Why not both?. *Mass Spectrometry Reviews*, v. 42, n. 4, p. 1152-1173, 2023.

RAHMAN, Hafiz Muhammad Abdur et al. Effects of long-term *Ailanthus altissima* extract supplementation on fear, cognition and brain antioxidant levels. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 31, n. 2, p. 191-206, 2023.

RAMOS, Marina et al. Emulsions incorporated in polysaccharide-based active coatings for fresh and minimally processed vegetables. **Foods**, v. 10, n. 3, p. 665, 2021.

RAMOS, Patrícia AB et al. Chemical characterisation, antioxidant and antibacterial activities of *Pinus pinaster* ait. And *Pinus pinea* L. Bark polar extracts: Prospecting forestry by-products as renewable sources of bioactive compounds. **Applied Sciences**, v. 12, n. 2, p. 784, 2022.

RAMOS, Ygor Jessé et al. Obtenção e avaliação de sistemas micelares contendo extrato de frutos do oiti (*Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch). **Revista Fitos**, v. 14, n. 1, p. 88-102, 2020.

RAO, Monica RP et al. Phyto-cosmeceutical gel containing curcumin and quercetin loaded mixed micelles for improved anti-oxidant and photoprotective activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 237, p. 113837, 2024.

RATHEE, Priyanka et al. Polyphenols: natural preservatives with promising applications in food, cosmetics and pharma industries; problems and toxicity associated with synthetic preservatives; impact of misleading advertisements; recent trends in preservation and legislation. **Materials**, v. 16, n. 13, p. 4793, 2023.

RAVEAU, Robin; FONTAINE, Joël; LOUNÈS-HADJ SAHRAOUI, Anissa. Essential oils as potential alternative biocontrol products against plant pathogens and weeds: A review. **Foods**, v. 9, n. 3, p. 365, 2020.

REKHA, Rokeya Sultana et al. The di-leucine motif in the host defense peptide LL-37 is essential for initiation of autophagy in human macrophages. **Cell Reports**, v. 44, n. 1, 2025.

RENAI, Lapo et al. Combining feature-based molecular networking and contextual mass spectral libraries to decipher nutrimentalomics profiles. **Metabolites**, v. 12, n. 10, p. 1005, 2022.

RESENDE, Diana ISP et al. Up-to-Date overview of the use of natural ingredients in sunscreens. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 3, p. 372, 2022.

RESINA, Leonor et al. Electroresponsive and pH-sensitive hydrogel as carrier for controlled chloramphenicol release. **Biomacromolecules**, v. 24, n. 3, p. 1432-1444, 2023.

REVATHI, Seemaisamy et al. Anti-cancer, anti-microbial and anti-oxidant properties of *Acacia nilotica* and their chemical profiling. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 11, p. 322-329, 2017.

RICCI, Agnese et al. Lipid Nanovesicles for Antioxidant Delivery in Skin: Liposomes, Ufasomes, Ethosomes, and Niosomes. **Antioxidants**, v. 13, n. 12, p. 1516, 2024.

RICO, Felipe et al. Meta-Analysis and Analytical Methods in Cosmetics Formulation: A Review. **Cosmetics**, v. 11, n. 1, p. 1, 2023.

ROBERTO, C. A. H.; MARINHO, Emmanuel Silva; CAMPOS, Othon Souto. Neochlorogenic acid: Conformational and molecular analysis by semi-empirical methods. **Int. J. Recent Res. Rev**, v. 12, n. 2, p. 21-26, 2019.

ROCCHETTI, Gabriele et al. Functional implications of bound phenolic compounds and phenolics–food interaction: A review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 21, n. 2, p. 811-842, 2022.

ROCHA, Renan Rhonalty et al. Comparative study of the chemical composition, antibacterial activity and synergic effects of the essential oils of *Croton tetradenius* baill. and *C. pulegioides* baill. against *Staphylococcus aureus* isolates. **Microbial Pathogenesis**, v. 156, p. 104934, 2021.

ROCHMAN, Mark et al. The minichromosome maintenance complex drives esophageal basal zone hyperplasia. **JCI insight**, v. 8, n. 17, p. e172143, 2023.

ROMEO, Flora Valeria et al. Characterization and antimicrobial activity of alkaloid extracts from seeds of different genotypes of *Lupinus* spp. **Sustainability**, v. 10, n. 3, p. 788, 2018.

ROMSON, Joakim; EMMER, Åsa. Mass calibration options for accurate electrospray ionization mass spectrometry. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 467, p. 116619, 2021.

ROSA-HERNANDEZ, Martina et al. Biotechnological Cost-Effective Processes for the Extraction of Bioactive Compounds. In: Food Byproducts Management and Their Utilization. **Apple Academic Press**, 2024. p. 169-199.

ROSÁRIO, Marcelino Santos do et al. Estudo de estabilidade de emulsão cosmética com potencial de creme hidratante para o tratamento da xerose cutânea utilizando o óleo de babaçu (*Orbignya phalerata* martius). **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 29552-29570, 2021.

ROSIC, Nedeljka et al. Exploring mycosporine-like amino acid UV-absorbing natural products for a new generation of environmentally friendly sunscreens. **Marine drugs**, v. 21, n. 4, p. 253, 2023.

RUAN, Ting et al. Identification and prioritization of environmental organic pollutants: from an analytical and toxicological perspective. **Chemical Reviews**, v. 123, n. 17, p. 10584-10640, 2023.

RUDT, E. et al. Comparison of data-dependent acquisition, data-independent acquisition, and parallel reaction monitoring in trapped ion mobility spectrometry–time-of-flight tandem mass spectrometry-based lipidomics. **Analytical Chemistry**, v. 95, n. 25, p. 9488-9496, 2023.

RUFINO, M. do S. M.; ALVES, R. E.; BRITO, E. S. de; MORAIS, S. M. de; SAMPAIO, C. de G.; PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; SAURA-CALIXTO, F. D. Metodologia científica: determinação da atividade antioxidante total em frutas pelo método de redução do ferro (FRAP). Fortaleza: **Embrapa Agroindústria Tropical**, 2006a. 4 p. (Embrapa Agroindústria Tropical. Comunicado Técnico, 125).

RUFINO, M. S. M. et al. Metodologia científica: determinação da atividade antioxidante total em frutas pela captura do radical livre DPPH. Fortaleza: **Embrapa Agroindústria Tropical**, 2007. 4 p. (Embrapa Agroindústria Tropical. Comunicado Técnico online, 127).

RUFINO, M. S. M. et al. Metodologia científica: determinação da atividade antioxidante total em frutas no sistema  $\beta$ -caroteno/ácido linoléico. Fortaleza: **Embrapa Agroindústria Tropical**, 2006b. 4 p. (Embrapa Agroindústria Tropical. Comunicado Técnico online, 126).

RUMPF, Jessica; BURGER, René; SCHULZE, Margit. Statistical evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin-Ciocalteu assays to assess the antioxidant capacity of lignins. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 233, p. 123470, 2023.

SABAA, Marwa et al. Anticancer activity of salicin and fenofibrate. Naunyn-Schmiedeberg's **Archives of Pharmacology**, v. 390, p. 1061-1071, 2017.

SABOON et al. Natural compounds extracted from medicinal plants and their applications. Natural Bio-active Compounds: Volume 1: **Production and Applications**, p. 193-207, 2019.

ŞAHİN, Hasan. In-vitro anti-diabetic, anti-Alzheimer, anti-tyrosinase, antioxidant activities of selected coumarin and dihydroisocoumarin derivatives. **International Journal of Secondary Metabolite**, v. 10, n. 3, p. 361-369, 2023.

SAHU, Ram Kumar et al. Formulation and development of facial cream containing natural products. **Journal of Research in Topical and Cosmetic Sciences**, v. 1, pp. 16-19, 2012. SAHU, Sunil Kumar et al. Algae biotechnology: current status, potential and impediments. **Encyclopedia of Marine Biotechnology**, v. 1, p. 1-31, 2020.

SAINI, Nancy et al. Exploring phenolic compounds as natural stress alleviators in plants-a comprehensive review. **Physiological and Molecular Plant Pathology**, p. 102383, 2024.

SAINI, Ramesh Kumar et al. Bioactive compounds of citrus fruits: A review of composition and health benefits of carotenoids, flavonoids, limonoids, and terpenes. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, p. 239, 2022.

SALAZAR, Francisco; ORTIZ, Aurelio; SANSINENEA, Estibaliz. A strong antifungal activity of 7-O-Succinyl Macrolactin A vs Macrolactin A from *Bacillus amyloliquefaciens* ELI149. **Current microbiology**, v. 77, n. 11, p. 3409-3413, 2020.

SALIAN, Ashritha et al. A roadmap to UV-protective natural resources: Classification, characteristics, and applications. **Materials Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 21, p. 7696-7723, 2021.

SANTIAGO, Elsy et al. Digestibility of (poly) phenols and antioxidant activity in raw and cooked cactus cladodes (*Opuntia ficus-indica*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 23, p. 5832-5844, 2018.

SANTIESTEBAN-ROMERO, Berenice et al. Microalgae photo-protectants and related bio-carriers loaded with bioactive entities for skin applications—an insight of microalgae biotechnology. **Marine Drugs**, v. 20, n. 8, p. 487, 2022.

SANTOS, Albert C. dos et al. Essential Oils of *Duguetia* Species A. St. Hill (Annonaceae): Chemical Diversity and Pharmacological Potential. **Biomolecules**, v. 12, n. 5, p. 615, 2022.

SANTOS, Rafaela et al. Emulgels containing propolis and curcumin: The effect of type of vegetable oil, poly (acrylic acid) and bioactive agent on physicochemical stability, mechanical and rheological properties. **Gels**, v. 7, n. 3, p. 120, 2021.

SANTOS, Uilson Pereira dos et al. Physicochemical characterization, microbiological quality and safety, and pharmacological potential of *Hancornia speciosa* Gomes. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, n. 1, p. 2976985, 2018.

SANTOS-ARRAES, Débora Regina dos et al. Bioactive alkaloids from the venom of *Dendrobatoidea* Cope, 1865: a scoping review. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, v. 27, n. 1, p. 1-20, 2024.

SÃO-JOSÉ, Nashwa et al. Antimicrobial and cytotoxic activities of natural (Z)-13-docosenamide derived from *Penicillium chrysogenum*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 15, p. 1529104, 2025.

SAWADA, Tetsuji et al. Inhibition of L-leucine methyl ester mediated killing of THP-1, a human monocytic cell line, by a new anti-inflammatory drug, T614. **Immunopharmacology**, v. 49, n. 3, p. 285-294, 2000.

SAYRE, Robert M. et al. A comparison of in vivo and in vitro testing of sunscreens formulas. **Photochemistry and Photobiology**, v. 29, n. 3, p. 559-566, 2019.

SAYRE, Robert M. et al. Simplified method to substantiate SPF labeling for sunscreen products. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 19, n. 5, p. 254-260, 2003.

SCHMID, Jon; FAJEBE, Ayodeji. Variation in patent impact by organization type: An investigation of government, university, and corporate patents. **Science and Public Policy**, v. 46, n. 4, p. 589-598, 2019.

SCHMID, Robin et al. Ion identity molecular networking for mass spectrometry-based metabolomics in the GNPS environment. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 3832, 2021.

SCHNEIDE, Paul-Albert; MUNK-KRONIK, Oskar. Signal Processing Workflow for Suspect Screening in LC× LC-HRMS: **Efficient Extraction of Pure Mass Spectra for**

**Identification of Suspects in Complex Samples Using a Mass Filtering Algorithm. Analytical Chemistry**, 2025.

SCHNEIDER, Samantha L.; LIM, Henry W. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 35, n. 6, p. 442-446, 2019.

SEQUEIRA, João C. et al. UPIMAPI, reCOGnizer and KEGGCharter: Bioinformatics tools for functional annotation and visualization of (meta)-omics datasets. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 20, p. 1798-1810, 2022.

SERRA, Mónica et al. Revealing the beauty potential of grape stems: harnessing phenolic compounds for cosmetics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 14, p. 11751, 2023.

SETHI, Sonia; BHATTI, Gokulendra Singh. Biotechnology of Extremophiles: Advances and Challenges. **Trends in Biotechnology of Polyextremophiles**, p. 417-440, 2024.

SHA, Yuanyuan et al. Advances in metabolic engineering for enhanced acetyl-CoA availability in yeast. **Critical Reviews in Biotechnology**, p. 1-19, 2024.

SHAH, S. H. H. et al. Prosumption: bibliometric analysis using HistCite and VOSviewer. **Kybernetes**, v. 49, n. 3, p. 1020-1045, 2020.

SHAHBAZ, Muhammad et al. Anticancer, antioxidant, ameliorative and therapeutic properties of kaempferol. **International Journal of Food Properties**, v. 26, n. 1, p. 1140-1166, 2023.

SHANMUGAM, Muthu K. et al. Potential role of genipin in cancer therapy. **Pharmacological research**, v. 133, p. 195-200, 2018.

SHANNON, Paul et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome research**, v. 13, n. 11, p. 2498-2504, 2003.

SHARIFI, Fatemeh et al. Nature-derived Alkaloids as a Promising Bioactive Compound in Drug Discovery to Meet Global Leishmania Needs. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 21, n. 1, p. 34-61, 2024.

SHARMA, Hemant Kumar; DWIVEDI, Abhinay Kumar. Avaliação do potencial antioxidante e antibacteriano do creme poli herbal para cuidados com a pele. **Revista de Plantas Medicinais**, v. 11, n. 1, pág. 130-134, 2023.

SHARMA, Laxmi et al. Exogenous ascorbic acid application ameliorates drought stress through improvement in morpho-physiology, nutrient dynamics, stress metabolite production and antioxidant activities recovering cellulosic fibre production in jute (*Corchorus olitorius* L.). **Industrial Crops and Products**, v. 217, p. 118808, 2024.

SHARMA, Priyanka et al. A comprehensive review of the molecular mechanisms driving skin photoaging and the recent advances in therapeutic interventions involving natural polyphenols. **South African Journal of Botany**, v. 166, p. 466-482, 2024.

SHEKHOVA, Elena; KNIEMEYER, Olaf; BRAKHAGE, Axel A. Induction of mitochondrial reactive oxygen species production by itraconazole, terbinafine, and amphotericin B as a mode of action against *Aspergillus fumigatus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 11, p. 10.1128/aac. 00978-17, 2017.

SHELDON, Roger A.; BRADY, Dean. Green chemistry, biocatalysis, and the chemical industry of the future. **ChemSusChem**, v. 15, n. 9, p. e202102628, 2022.

SHI, Linghong et al. Extraction and characterization of phenolic compounds and their potential antioxidant activities. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, n. 54, p. 81112-81129, 2022.

SHIKOV, Alexander N. et al. Methods of extraction of medicinal plants. In: Evidence-Based Validation of Herbal Medicine. **Elsevier**, 2022. p. 771-796.

SHINDE, Subhashini et al. Identification and comparative analysis of differential proteins expression in rice under biotic stress by protein sequencing. **Cereal Research Communications**, v. 52, n. 4, p. 1587-1598, 2024.

SIBRI, Jean François et al. Phytochemical Evaluation and Determination of the Content of Some Natural Antioxidants (Polyphenols and Flavonoids) from *Ficus Capensis*, *Newbouldia laevis* and *Carpolobia lutea*. **Asian Journal of Biology**, v. 19, n. 4, p. 29-37, 2023.

SILVA, Bárbara Jael do Nascimento et al. Determinação do fator de fotoproteção solar do óleo essencial *Thymus vulgaris*: um estudo in silico e in vitro. **Observatório De La Economía Latinoamericana**, v. 22, n. 11, p. e7747-e7747, 2024.

SILVA, Edson Ferreira da et al. Genetic resources of mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes) in protected areas in Brazil. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 44, p. e-834, 2022.

SILVA, K.; VASCONCELLOS, A. Academic inventors and patent rights: structure of collaboration in academic patents and university patents in Brazil. **Molecular Microbiology**, p. 21-33, 2018.

SILVA, L. N. et al. Hydrolyzable tannins from *Poincianella* (*Caesalpinia*) *microphylla* fruits: Metabolite profiling and anti-*Trichomonas vaginalis* activity. **Food Research International**, v. 134, p. 109236, 2020.

SILVA, Mauricio dos Santos da et al. Avaliação e seleção de linhagens de mamoneira ao alumínio tóxico em solução nutritiva. **Agrarian**, v. 12, n. 44, p. 137-148, 2019.

SILVA, Michael Jackson Ferreira da et al. Development and characterization of a babassu nut oil-based moisturizing cosmetic emulsion with a high sun protection factor. **RSC advances**, v. 10, n. 44, p. 26268-26276, 2020.

SILVA, P.; SILVA-MANN, R.; SANTOS, C. Determinantes da propensão das empresas a patentear. **Revista Internacional de Educação e Pesquisa em Inovação**, 2019.

SILVA, Robson Almeida; GONZAGA, Fabiany Cruz. Prospecção tecnológica: mapeamento patentário aos processos da biotecnologia sobre vírus ssRNA (+) para o direcionamento de vacinas a SARS-CoV-2: Technological prospecting: patent mapping of biotechnological processes on ssRNA viruses (+) for SARS-CoV-2

vaccines directions. **Revista Ensino, Saúde e Biotecnologia da Amazônia**, p. 21-34, 2020.

SILVA, Sônia et al. Metabolomics as a tool to understand nano-plant interactions: The case study of metal-based nanoparticles. *Plants*, v. 12, n. 3, p. 491, 2023.

SIMCIC, Jurij et al. Quadrupole Ion Trap Mass Spectrometer for ice giant atmospheres exploration. *Space Science Reviews*, v. 217, p. 1-27, 2021.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (Orgs.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 1128 p.

SINGH, Pinki Kumari et al. Purification and characterization of 3-O-methyl-D-glucose from the seed coat of *Vigna mungo* (L.) Hepper. **Process Biochemistry**, v. 143, p. 83-97, 2024.

SINGH, Rishi Devendra et al. A review on green nanoemulsions for cosmetic applications with special emphasis on microbial surfactants as impending emulsifying agents. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 25, n. 3, p. 303-319, 2022.

SIQUEIRA, Ingrid Borges et al. In vitro antibacterial activity of essential oils of *Croton tetradenius* Baill. from the Brazilian Caatinga Biome and its synergistic effect with ciprofloxacin and meropenem. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 24, n. 1, p. 12-21, 2021.

SIRBESCU-STANLEY, David V. et al. A simplified coaxial ion trap mass analyzer: Characterization of the simplified toroidal ion trap with a rectilinear ion guide. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 506, p. 117353, 2024.

SIVADASAN, Durgaramani et al. Application of 32 factorial design for loratadine-loaded nanosponge in topical gel formulation: comprehensive in-vitro and ex vivo evaluations. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 6361, 2024.

SKROVANKOVA, Sona; MLCEK, Jiri. Antioxidant Potential and Its Changes Caused by Various Factors in Lesser-Known Medicinal and Aromatic Plants. **Horticulturae**, v. 11, n. 1, p. 104, 2025.

SKROZA, Danijela et al. Investigation of antioxidant synergisms and antagonisms among phenolic acids in the model matrices using FRAP and ORAC methods. **Antioxidants**, v. 11, n. 9, p. 1784, 2022.

SŁAWIŃSKA, Natalia; KRUPA, Renata. Molecular aspects of senescence and organismal ageing—DNA damage response, telomeres, inflammation and chromatin. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 2, p. 590, 2021.

SMAOUI, Slim et al. Development and stability studies of sunscreen cream formulations containing three photo-protective filters. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S1216-S1222, 2017.

SMITH, R.M. Understanding mass spectra, a basic approach. 2.ed. Nova York: **John Wiley and Sons**, 2004.



SOLANA-MANRIQUE, Cristina et al. Antioxidant and neuroprotective effects of carnosine: therapeutic implications in neurodegenerative diseases. **Antioxidants**, v. 11, n. 5, p. 848, 2022.

SOLIMAN, Hanaa M. Synthesis, Evaluation, and Application of a Novel Antioxidant Emulsifier Utilizing Mango Kernel Oil, Gluconic Acid, and Quercetin. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 68, n. 3, p. 681-702, 2025.

SORBO, Angela et al. Food safety assessment: overview of metrological issues and regulatory aspects in the European Union. **Separations**, v. 9, n. 2, p. 53, 2022.

SOUSA, Ana M.; PEREIRA, Maria J.; MATOS, Henrique A. Oil-in-water and water-in-oil emulsions formation and demulsification. **Journal of Petroleum Science and Engineering**, v. 210, p. 110041, 2022.

SOUSA, Daniel et al. Evaluation of biotechnological processing through solid-state fermentation of oilseed cakes on extracts bioactive potential. **Biotechnology Letters**, v. 45, n. 10, p. 1293-1307, 2023.

SOUSA, Edinaira Sulany Oliveira de et al. Factors influencing susceptibility testing of antifungal drugs: a critical review of document M27-A4 from the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 51, p. 1791-1800, 2020

SOUTO, Luís Fernando L. et al. Dereplication of calystegines in food plants and wild Solanum Brazilian fruits. **Food Chemistry**, v. 446, p. 138808, 2024.

SOUZA, Alicia Ludymilla Cardoso de et al. **Chromatographic Methods for Separation and Identification of Bioactive Compounds**. In: Drug Discovery and Design Using Natural Products. Cham: Springer Nature Switzerland, 2023. p. 153-176.

SOUZA, Ércia Xavier Novais de. **Desenvolvimento e avaliação de lipossomas com bioativos de uva (Vitis vinífera) para medicamentos e cosméticos**. Dissertação de Mestrado, PPGBIOTEC - UFBA, 2017.

SOUZA-FARIAS, Sergio Antonio; COSTA, Kauê Santana; MARTINS, Joao BL. Analysis of conformational, structural, magnetic, and electronic properties related to antioxidant activity: revisiting flavan, anthocyanidin, flavanone, flavonol, isoflavone, flavone, and flavan-3-ol. **ACS omega**, v. 6, n. 13, p. 8908-8918, 2021.

SRIVASTAVA, Upasna et al. Types of omics data: Genomics, metagenomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and phenomics. In: Integrative Omics. **Academic Press**, p. 13-34, 2024.

STASZEK, Pawel et al. ROS metabolism perturbation as an element of mode of action of allelochemicals. **Antioxidants**, v. 10, n. 11, p. 1648, 2021.

STILINOVIĆ, Nebojša et al. Chemical composition, nutritional profile and in vivo antioxidant properties of the cultivated mushroom *Coprinus comatus*. **Royal Society open science**, v. 7, n. 9, p. 200900, 2020.

ST-PIERRE, Annabelle et al. Study of antioxidant properties of thylakoids and application in UV protection and repair of UV-induced damage. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 6, p. 1980-1991, 2019.

STRUS, Oksana; POLOVKO, NATALYA; PLASKONIS, YULIYA. The investigation of the development of a cream composition with the sapropel extract. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 11, n. 7, p. 147-150, 2018.

STRYNAR, Mark et al. Practical application guide for the discovery of novel PFAS in environmental samples using high resolution mass spectrometry. **Journal of exposure science & environmental epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 575-588, 2023.

SUH, Dong Ho et al. Characterization of metabolic changes under low mineral supply (N, K, or mg) and supplemental LED lighting (red, blue, or red–blue combination) in *Perilla frutescens* using a metabolomics approach. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4714, 2020.

SUHERY, W.; LESTARI, H.; FERNANDO, A.; ARYANI, F.; NOVITA, G. Formulation and antioxidant activity test of rice bran extract cream from two varieties of white rice. **Majalah Obat Tradisional**, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.22146/mot.84715>. Acesso em: 12 nov. 2024.

SUN, He et al. Characterization and identification of the wide-polarity multicomponents from *Prunella vulgaris* by offline two-dimensional liquid chromatography and hydrophilic interaction chromatography coupled to ion mobility-quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1732, p. 465233, 2024.

SUN, Wenli; SHAHRAJABIAN, Mohamad Hesam. Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants—Natural health products for human health. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1845, 2023.

SUNMUGAM, THIVIYA et al. influence of the oil phase on the wound healing activity of sea cucumber extract-Based cream formulations. **Sains Malaysiana**, v. 50, n. 3, p. 839-47, 2021.

SUPIATI, S. et al. The Quality of Cream Formulated From Gambier Leaf Extract. In: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. **IOP Publishing**, 2022. p. 012010. DOI: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1024/1/012010>

SURBER, Christian et al. Past, present, and future of sun protection metrics. **Challenges in sun protection**, v. 55, p. 170-187, 2021.

TAHERI, Zahra; HAJIMOLAAI, Mohammad; VAFAEI, Matin. Anti-diabetic, anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, antimicrobial, and tissue engineering applications of genipin compound in micro-and nanoformulations: A mini-review. **Micro Nano Bio Aspects**, v. 3, n. 4, p. 13-18, 2024.

TAN, Hong Chang et al. The impact of obesity-associated glycine deficiency on the elimination of endogenous and exogenous metabolites via the glycine conjugation pathway. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1343738, 2024.

TANAKA, Koko et al. Comparative Study of General Notices in Pharmacopoeias in Japan, the United States, and Europe. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 71, n. 1, p. 41-51, 2023.

TĂNASE, Maria Antonia et al. Mixed pluronic—Cremophor polymeric micelles as nanocarriers for poorly soluble antibiotics—The influence on the antibacterial activity. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 4, p. 435, 2021.

TANG, Dingtao et al. Prenylation of Flavanones by an Aromatic Prenyltransferase from *Fusarium globosum*. **Molecules**, v. 30, n. 7, p. 1558, 2025.

TEIXEIRA, A. et al. Mechanical properties of topical anti-psoriatic medicines: Implications for patient satisfaction with treatment. *AAPS PharmSciTech*, v. 20, p. 1-10, 2019.

TEIXÉ-ROIG, Júlia et al. Emulsion-based delivery systems to enhance the functionality of bioactive compounds: towards the use of ingredients from natural, sustainable sources. **Foods**, v. 12, n. 7, p. 1502, 2023.

TENG, Hui et al. Enhancement of bioavailability and bioactivity of diet-derived flavonoids by application of nanotechnology: A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 63, n. 3, p. 378-393, 2023.

TERTO, Jackeline et al. The genetic structure of *Hancornia speciosa* (Apocynaceae) reveals two botanical varieties. **Plant Systematics and Evolution**, v. 310, n. 5, p. 35, 2024.

THOMAS, Stefani N. et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for clinical diagnostics. **Nature Reviews Methods Primers**, v. 2, n. 1, p. 96, 2022.

TIAN, Yuqing et al. Glycosylation of flavonoids by sucrose- and starch-utilizing glycoside hydrolases: A practical approach to enhance glycodiversification. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 64, n. 21, p. 7408-7425, 2024.

TIAN, Zhitao et al. Strategies for structure elucidation of small molecules based on LC–MS/MS data from complex biological samples. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 20, p. 5085-5097, 2022.

TIWARI, Ruchi et al. Formulation and Evaluation of Herbal Sunscreens: An Assessment Towards Skin Protection from Ultraviolet Radiation. **Pharmacophore**, v. 13, n. 3-2022, p. 41-49, 2022.

TIZIANI, Raphael et al. Drought, heat, and their combination impact the root exudation patterns and rhizosphere microbiome in maize roots. **Environmental and Experimental Botany**, v. 203, p. 105071, 2022.

TORRES, Rogil Jose de Almeida et al. Carnosine supplementation and retinal oxidative parameters in a high-calorie diet rat model. **BMC ophthalmology**, v. 23, n. 1, p. 502, 2023.

TORRES-CONTRERAS, Ana Mariel et al. Plant secondary metabolites against skin photodamage: Mexican plants, a potential source of uv-radiation protectant molecules. **Plants**, v. 11, n. 2, p. 220, 2022.

TRAVASAROU, Aikaterini et al. Bioactive metabolites of the stem bark of *Strychnos aff. darinensis* and evaluation of their antioxidant and UV protection activity in human skin cell cultures. **Cosmetics**, v. 6, n. 1, p. 7, 2019.

TRUYOLS-VIVES, Joan et al. Antimicrobial activity of safe concentrations of ozone, hydrogen peroxide, and triethylene glycol in air and surfaces. *Environmental Science: Atmospheres*, v. 4, n. 6, p. 620-633, 2024.

TSAKALOF, Andreas et al. Current Role and Potential of Triple Quadrupole Mass Spectrometry in Biomedical Research and Clinical Applications. *Molecules*, v. 29, n. 23, p. 5808, 2024.

TSAY, G.; LIN, S.; LI, C.; MAU, J.; TSAI, S. Comparison of single and combined use of ergothioneine, ferulic acid, and glutathione as antioxidants for the prevention of ultraviolet B radiation-induced photoaging damage in human skin fibroblasts. *Processes*, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/PR9071204>. Acesso em: 12 nov. 2024.

TSIARA, Ioanna et al. Characterizing the sulfated and glucuronidated (poly) phenol metabolome for dietary biomarker discovery. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 73, n. 11, p. 6702-6710, 2025.

TUMILAAAR, Sefren Geiner et al. A Comprehensive Review of Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants: Overview, Clinical Applications, Global Perspectives, Future Directions, and Mechanisms of Antioxidant Activity of Flavonoid Compounds. *Journal of Chemistry*, v. 2024, n. 1, p. 5594386, 2024.

TUMILAAAR, Sefren Geiner et al. A comprehensive review of free radicals, oxidative stress, and antioxidants: Overview, clinical applications, global perspectives, future directions, and mechanisms of antioxidant activity of flavonoid compounds. *Journal of Chemistry*, v. 2024, n. 1, p. 5594386, 2024.

TWILLEY, Danielle et al. Ethanolic extracts of South African plants, *Buddleja saligna* Willd. and *Helichrysum odoratissimum* (L.) Sweet, as multifunctional ingredients in sunscreen formulations. *South African Journal of Botany*, v. 137, p. 171-182, 2021.

UGOLNIKOV, V.; IVANOV, Y. Competitiveness of Russian biotechnological products on the international market. *Экономическая наука сегодня*, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.21122/2309-6667-2022-16-121-126>. Acesso em: 12 nov. 2024.

VALACCHI, Giuseppe; FERRARA, Francesca. Adverse Health Effects of UVR on Skin and Other Organs. In: *Environmental Stressors and OxInflammatory Tissues Responses*. **CRC Press**, p. 219-234, 2024.

VALLI, M.; RUSSO, H.; BOLZANI, V. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 90, n. 1 Supl 1, p. 763-778, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170653>.

VANINI, Gabriela et al. Characterization of nonvolatile polar compounds from Brazilian oils by electrospray ionization with FT-ICR MS and Orbitrap-MS. *Fuel*, v. 282, p. 118790, 2020.

VASILCHENKO, Alexey S. et al. Macrolactin a is an inhibitor of protein biosynthesis in bacteria. *Biochimie*, 2025.

VAŠKOVÁ, Janka et al. Therapeutic Uses of Retinol and Retinoid-Related Antioxidants. *Molecules*, v. 30, n. 10, p. 2191, 2025.

VENKATACHALAM, Saravanakumar et al. Exploring the Fluorescence Bioactive Compounds in the Coelomic Fluid of Earthworms: Insights into Their Structural, Spectroscopic, and Functional Properties for Biomedical Applications. **Journal of Oleo Science**, v. 74, n. 2, p. 203-220, 2025.

VIJAYAKUMAR, Elamana. New Drugs: Fenoldopam Mesylate, Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists, and K<sup>+</sup> ATP-Channel Agonists. **International anesthesiology clinics**, v. 40, n. 1, p. 35-60, 2002.

VIŠNJEVEC, Ana Miklavčič et al. Pressurized liquid extraction for the determination of bioactive compounds in plants with emphasis on phenolics. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 173, p. 117620, 2024.

VOLLMER, Michael. Physics of the electromagnetic spectrum. **Electromagnetic technologies in food science**, p. 1-32, 2021.

VUKAŠINOVIĆ, Mila et al. Development of a “Green” Emulsion with a Milk Protein Hydrolysate: An Evaluation of Rheology, Texture, In Vitro Bioactivity, and Safety. **Cosmetics**, v. 10, n. 6, p. 162, 2023.

WANG, Junbo; WU, Chunchi; ZHONG, Xiaoling. Prospect theory and stock returns: Evidence from foreign share markets. **Pacific-Basin Finance Journal**, v. 69, p. 101644, 2021.

WANG, Mingxun et al. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. **Nature biotechnology**, v. 34, n. 8, p. 828-837, 2016.

WANG, Peiqiang et al. Functional demonstration of plant flavonoid carbocations proposed to be involved in the biosynthesis of proanthocyanidins. **The Plant Journal**, v. 101, n. 1, p. 18-36, 2020.

WANG, Yuting et al. Antifungal activity and potential mechanism of action of caspofungin in combination with ribavirin against *Candida albicans*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 61, n. 3, p. 106709, 2023.

WAQAS, Muhammad K. et al. Formulation and characterization of a cream containing extract of fenugreek seeds. **Acta Pol Pharm**, v. 67, n. 2, p. 173-8, 2010. Disponível em:

[https://www.academia.edu/download/41682078/Formulation\\_and\\_characterization\\_of\\_a\\_cr20160128-30786-45wq5a.pdf](https://www.academia.edu/download/41682078/Formulation_and_characterization_of_a_cr20160128-30786-45wq5a.pdf)

WASER, Mario; RINNER, Uwe. Monoterpenes and iridoids. From Biosynthesis to Total Synthesis: **Strategies and Tactics for Natural Products**, p. 196-235, 2016.

WATERHOUSE, Andrew L. Determination of total phenolics. **Current protocols in food analytical chemistry**, v. 6, n. 1, p. 11. 1.1-11. 1.8, 2002.

WAWROSCH, Christoph; ZOTCHEV, Sergey B. Production of bioactive plant secondary metabolites through in vitro technologies—status and outlook. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 18, p. 6649-6668, 2021.

WEI, Min et al. Role of reactive oxygen species in ultraviolet-induced photodamage of the skin. **Cell division**, v. 19, n. 1, p. 1, 2024.

WICHITNITHAD, Wisut et al. Development of a sensitive headspace gas chromatography–mass spectrometry method for the simultaneous determination of nitrosamines in losartan active pharmaceutical ingredients. **ACS omega**, v. 6, n. 16, p. 11048-11058, 2021.

WILLEMS, Anke P. et al. A one-year pilot study comparing direct-infusion high resolution mass spectrometry based untargeted metabolomics to targeted diagnostic screening for inherited metabolic diseases. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, p. 1283083, 2023.

WILSON, Jason; SIMPSON, Travis; SPELMAN, Kevin. Total cannabidiol (CBD) concentrations and yields from traditional extraction methods: Percolation vs. maceration. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 886993, 2022.

WINDARSIH, Anjar et al. The metabolomics approaches based on LC-MS/MS for analysis of non-halal meats in food products: a review. **Agriculture**, v. 12, n. 7, p. 984, 2022.

WINK, Michael. Quinolizidine and pyrrolizidine alkaloid chemical ecology—a mini-review on their similarities and differences. **Journal of Chemical Ecology**, v. 45, n. 2, p. 109-115, 2019.

WISHART, David S. et al. HMDB 5.0: the human metabolome database for 2022. **Nucleic acids research**, v. 50, n. D1, p. D622-D631, 2022.

WISHART, David S. et al. NMR and metabolomics—A roadmap for the future. **Metabolites**, v. 12, n. 8, p. 678, 2022.

WOLFENDER, Jean-Luc et al. Accelerating metabolite identification in natural product research: toward an ideal combination of liquid chromatography–high-resolution tandem mass spectrometry and NMR profiling, in silico databases, and chemometrics. **Analytical Chemistry**, v. 91, n. 1, p. 704-742, 2018.

WONG, Fai-Chu et al. Advances on the antioxidant peptides from edible plant sources. **Trends in Food Science & Technology**, v. 99, p. 44-57, 2020.

WYNN, Martin George. Technology transfer projects at the university-industry interface: a case study analysis from the UK. In: Current Issues and Trends in Knowledge Management, Discovery, and Transfer. **IGI Global**, 2020. p. 272-304.

XIAO, Zhengcao et al. Relationships between structure and antioxidant capacity and activity of glycosylated flavonols. **Foods**, v. 10, n. 4, p. 849, 2021.

XIE, Yujie et al. Camellia oleifera seeds cake: Polyphenol profile and in vitro antioxidant activities as determined by different harvest periods. **Food Bioscience**, v. 55, p. 103081, 2023.

XIN, Ying-Ji et al. Anti-Inflammatory Activity and Mechanism of Isookanin, Isolated by Bioassay-Guided Fractionation from Bidens pilosa L. **Molecules**, v. 26, n. 2, p. 255, 2021.

XU, Yadong et al. Phase-separated porous nanocomposite with ultralow percolation threshold for wireless bioelectronics. **Nature Nanotechnology**, p. 1-10, 2024.

XUE, Jingchuan et al. Single quadrupole multiple fragment ion monitoring quantitative mass spectrometry. **Analytical chemistry**, v. 93, n. 31, p. 10879-10889, 2021.

YAGMUR, Mervé et al. Towards sustainable cosmetic Ingredients: A Simplified in silico approach for selecting Innovative natural mixtures as solvents in biomass extraction. **Separation and Purification Technology**, p. 133343, 2025.

YAKOUBI, R.; MEGATELI, S.; SADOK, T.; GALI, L. Photoprotective, antioxidant, anticholinesterase activities and phenolic contents of different Algerian Mentha pulegium extracts. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, 2021.

YAN, Xiao-ting et al. Technical overview of orbitrap high resolution mass spectrometry and its application to the detection of small molecules in food (update since 2012). **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 593-626, 2022.

YANG, Mengyu et al. A review of recent advances on cyanidin-3-glucoside: the biotransformation, absorption, bioactivity and applications of nano-encapsulation. **Food & Function**, v. 14, n. 14, p. 6320-6345, 2023.

YANG, Yan et al. Hippuric acid alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis via suppressing inflammatory activity and modulating gut microbiota. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 710, p. 149879, 2024.

YANG, Zijun et al. Untargeted metabolomics analysis of the anti-diabetic effect of Red ginseng extract in Type 2 diabetes Mellitus rats based on UHPLC-MS/MS. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112495, 2022.

YAO, J.; WENG, Y.; DICKEY, A.; WANG, K. Plantas como fábricas de produtos farmacêuticos humanos: aplicações e desafios. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 16, p. 28549-28565, 2015.

YAO, Jiacheng et al. Research Progress on the Structure–activity Relationship and Mechanism of Flavonoid Derivatives in the Treatment of Lung Cancer. **Molecules**, v. 30, n. 8, p. 1827, 2025.

YAYLI, Nurettin et al. Molecular docking, synthesis and biological evaluation (enzyme inhibition, antimicrobial and antioxidant) of methoxy benzoin/benzil/stilbenoid derivatives. **Organic Communications**, v. 15, n. 2, 2022.

YESHI, Karma et al. Plant secondary metabolites produced in response to abiotic stresses has potential application in pharmaceutical product development. **Molecules**, v. 27, n. 1, p. 313, 2022.

YILDIZ, Elif; ÇABUK, Hasan. Miniaturized matrix solid-phase dispersion coupled with supramolecular solvent-based microextraction for the determination of paraben preservatives in cream samples. **Journal of separation science**, v. 41, n. 13, p. 2750-2758, 2018.

YOLCI-OMEROGLU, Perihan et al. Extraction techniques for plant-based bio-active compounds. **Natural Bio-active Compounds: Volume 2: Chemistry, Pharmacology and Health Care Practices**, p. 465-492, 2019.

YONGUEP, Edith et al. Formation, stabilization and chemical demulsification of crude oil-in-water emulsions: A review. **Petroleum Research**, v. 7, n. 4, p. 459-472, 2022.

YOU, H.; LI, M.; HIPEL, K.; JIANG, J.; GE, B.; DUAN, H. Development trend forecasting for coherent light generator technology based on patent citation network analysis. **Scientometrics**, v. 111, p. 297-315, 2017.

YUE, Y.; FANG, Y.; JIA, R.; CAO, K.; CHEN, X.; XIA, H.; CHENG, Z. Study on the antioxidant effect of shikonin-loaded  $\beta$ -cyclodextrin forming host–guest complexes that prevent skin from photoaging. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, 2023.

ZAGOSKINA, Natalia V. et al. Polyphenols in plants: Structure, biosynthesis, abiotic stress regulation, and practical applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 18, p. 13874, 2023.

ZAHRA, Mehak; ABRAHAMSE, Heidi; GEORGE, Blassan P. Flavonoids: Antioxidant Powerhouses and Their Role in Nanomedicine. **Antioxidants**, v. 13, n. 8, 2024.

ZANDI, Peiman; SCHNUG, Ewald. Reactive oxygen species, antioxidant responses and implications from a microbial modulation perspective. **Biology**, v. 11, n. 2, p. 155, 2022.

ZARROUK, Eliès et al. High-resolution mass spectrometry: Theoretical and technological aspects. **Toxicologie Analytique et Clinique**, v. 34, n. 1, p. 3-18, 2022.

ZEKI, Özge Cansin et al. Integration of GC–MS and LC–MS for untargeted metabolomics profiling. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 190, p. 113509, 2020.

ZHANG, C. et al. Effect of L-theanine on the growth performance, immune function, and jejunum morphology and antioxidant status of ducks. **Animal**, v. 13, n. 6, p. 1145-1153, 2019.

ZHANG, Chenwei et al. Gibberellin positively regulates tomato resistance to tomato yellow leaf curl virus (TYLCV). **Plants**, v. 13, n. 9, p. 1277, 2024.

ZHANG, Feng et al. Understanding the role of solvent polarity in the molecular self-assembly process of etoricoxib solvates. **Crystal Growth & Design**, v. 20, n. 6, p. 3650-3662, 2020.

ZHANG, Kaixiang et al. Physiological and morphological response of *Aphanizomenon flos-aquae* to watermelon (*Citrullus lanatus*) peel aqueous extract. **Aquatic Toxicology**, v. 225, p. 105548, 2020.

ZHANG, Liwei; LIU, Zhihui. Research on technology prospect risk of high-tech projects based on patent analysis. **PLoS One**, v. 15, n. 10, p. e0240050, 2020.

ZHANG, Mengjie et al. Extraction and analysis of chemical compositions of natural products and plants. **Separations**, v. 10, n. 12, p. 598, 2023.

ZHANG, Shasha et al. Metabolic engineering for efficient supply of acetyl-CoA from different carbon sources in *Escherichia coli*. **Microbial Cell Factories**, v. 18, p. 1-11, 2019.



ZHAO, Xiaoyan et al. Combination of untargeted metabolomics approach and molecular networking analysis to identify unique natural components in wild *Morchella* sp. by UPLC-Q-TOF-MS. **Food Chemistry**, v. 366, p. 130642, 2022.

ZHAO, Yang et al. Evolution of mass spectrometry instruments and techniques for blood proteomics. **Journal of Proteome Research**, v. 22, n. 4, p. 1009-1023, 2023.

ZHONG, Jiayi et al. Targeted identification of glycosylated flavones and isomers in green tea through integrated ion-filtering strategy and mass-fragmentation characteristics based on the UPLC-Q-Orbitrap-MS/MS platform. **Food Chemistry**, v. 377, p. 131901, 2022.

ZHOU, Binbin et al. Inhibition of Alzheimer's A $\beta$ 1-42 Fibrillogenesis and Removal of Copper Ions by Polypeptides Modified Gold Nanoparticles. **Chemistry & Biodiversity**, v. 19, n. 11, p. e202200342, 2022.

ZULFIQAR, Saima et al. Role of carotenoids in photosynthesis. **Carotenoids: Structure and function in the human body**, p. 147-187, 2021.

## APÊNDICE

**Apêndice 1** – Tabela de dados estatísticos referentes a superfície de resposta do FPS.

Fator	Soma dos quadrados	Grau de Liberdade	Média dos quadrados	Valor de F	Valor de p
(1)POLAWAX (%) (L)	34,574	1	34,5740	0,239177	0,658325
POLAWAX (%) (Q)	380,177	1	380,1768	2,629999	0,203313
(2)ATIVO (%) (L)	0,992	1	0,9924	0,006865	0,939184
ATIVO (%) (Q)	321,883	1	321,8827	2,226730	0,232459
1L by 2L	0,162	1	0,1619	0,001120	0,975404
Error	433,662	3	144,5540		
Total SS	1179,753	8			

**Apêndice 2** – Tabela de dados estatísticos referentes a superfície de resposta do pH.

Fator	Soma dos quadrados	Grau de Liberdade	Média dos quadrados	Valor de F	Valor de p
(1)Polawax (%) (L)	0,022991	1	0,022991	0,82022	0,431878
Polawax (%) (Q)	0,080000	1	0,080000	2,85404	0,189726
(2)Ativo (%) (L)	0,992267	1	0,992267	35,39965	0,009495

<b>Ativo (%) (Q)</b>	0,510675	1	0,510675	18,21859	0,023600
1L by 2L	0,590175	1	0,590175	21,05483	0,019443
Erro puro	0,084091	3	0,028030		
Total SS	2,450800	8			
R <sup>2</sup>	0,8958				

**Apêndice 3** – Tabela de dados estatísticos referentes a superfície de resposta do DPPH.

Fator	Soma dos quadrados	Grau de Liberdade	Média dos quadrados	Valor de F	Valor de p
(1)POLAWAX (%) (L)	149,768	1	149,768	0,318325	0,612045
POLAWAX (%) (Q)	684,292	1	684,292	1,454437	0,314255
(2) <b>ATIVO</b> (%) (L)	271,501	1	271,501	0,577066	0,502705
<b>ATIVO</b> (%) (Q)	2054,760	1	2054,760	4,367316	0,127800
1L by 2L	177,059	1	177,059	0,376333	0,582951
Error	1411,457	3	470,486		
Total SS	4634,870	8			

**Apêndice 4** – Tabela de dados estatísticos referentes a superfície de resposta do FRAP.

Fator	Soma dos quadrados	Grau de Liberdade	Média dos quadrados	Valor de F	Valor de p
(1)POLAWAX (%) (L)	1165	1	1165	0,000811	0,979075
POLAWAX (%) (Q)	205868	1	205868	0,143228	0,730287
(2) <b>ATIVO</b> (%) (L)	417	1	417	0,000290	0,987485
<b>ATIVO</b> (%) (Q)	457900	1	457900	0,318574	0,611913
1L by 2L	42832	1	42832	0,029799	0,873936
Error	4312029	3	1437343		
Total SS	5030972	8			

**Apêndice 5** – Exsicata de *Hancornia speciosa* Gomes coletada em Camaçari (BA) depositada no ALCB (UFBA).



**Apêndice 6 – Rotaevaporação e obtenção de frações de mangaba.**



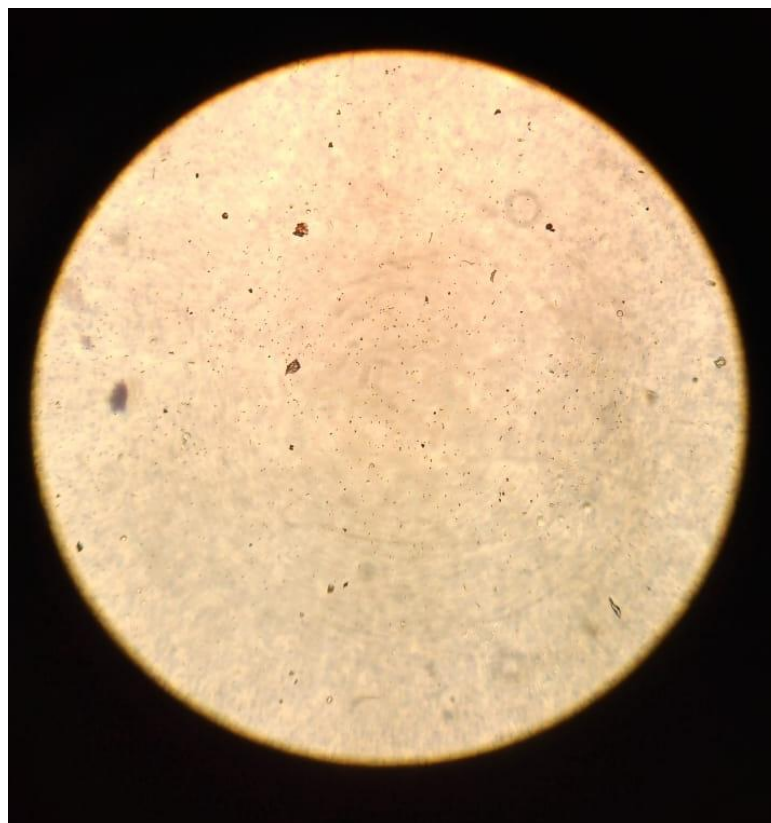
**Apêndice 7 – Preparo de Amostras para UHPLC-MS/Q-TOF no CETAB.**



**Apêndice 8** – *Artemia salina* sob análise toxicológica dos extratos e formulações.



**Apêndice 9** – Microscopia óptica de formulação Branco – sem extrato.





**Apêndice 10** – Resumo de atividades biológicas e obtenção de base galênica.



**Apêndice 11 – Processo de Maceração do caule de mangaba.**



**Apêndice 12** – Diluição seriada com amostras.





**Apêndice 13 – Atividade antimicrobiana por turbidez.**



