

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 17/09/2023.

UNESP - UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CÂMPUS DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ANA CAROLINE ZANATTA SILVA

Abordagem multidisciplinar e multicomponente aplicada à
caracterização e desenvolvimento de fitopreparados de
Byrsonima intermedia, *Serjania marginata* e *Terminalia*
catappa



Araraquara
2021

ANA CAROLINE ZANATTA SILVA

Abordagem multidisciplinar e multicomponente aplicada à
caracterização e desenvolvimento de fitopreparados de
Byrsonima intermedia, *Serjania marginata* e *Terminalia*
catappa

Tese apresentada ao Instituto de
Química, Universidade Estadual
Paulista, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutor em
Química.

Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas

Co-orientador: Prof. Dr. Daniel Rinaldo

Araraquara
2021

FICHA CATALOGRÁFICA

S586a Silva, Ana Caroline Zanatta
Abordagem multidisciplinar e multicomponente aplicada à
caracterização e desenvolvimento de fitopreparados de
Byrsonima intermedia, *Serjania marginata* e *Terminalia catappa* /
Ana Caroline Zanatta Silva. – Araraquara : [s.n.], 2021
202 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de
Química
Orientador: Wagner Vilegas
Coorientador: Daniel Rinaldo

1. Plantas medicinais. 2. Controle de qualidade.
3. Espectrometria de massa. 4. Química verde.
5. Beta-ciclodextrina. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Abordagem multidisciplinar e multicomponente aplicada à caracterização e desenvolvimento de fitopreparados de *Byrsonima intermedia*, *Serjania marginata* e *Terminalia catappa*

AUTORA: ANA CAROLINE ZANATTA SILVA

ORIENTADOR: WAGNER VILEGAS

COORIENTADOR: DANIEL RINALDO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. WAGNER VILEGAS (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Biológicas e Ambientais / Instituto de Biociências - UNESP - São Vicente



Prof. Dra. CLAUDIA MARIA FURLAN (Participação Virtual)
Departamento de Botânica / Instituto de Biociências - USP São Paulo



Prof. Dr. JOÃO HENRIQUE GHILARDI LAGO (Participação Virtual)
Centro de Ciências Naturais e Humanas / Universidade Federal do ABC



Prof.ª Dr.ª ISABELE RODRIGUES NASCIMENTO (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. ÁDLEY ANTONINI NEVES DE LIMA (Participação Virtual)
Departamento de Farmácia / Centro De Ciências da Saúde - UFRN - Natal

Araraquara, 17 de setembro de 2021

Dados curriculares

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Ana Caroline Zanatta Silva

Nome em citações bibliográficas: Silva, A. C. Z.; SILVA, ANA C.Z.; Zanatta, A. C.; Zanatta, Ana C.; Zanatta, Ana Caroline; ZANATTA, A. C.

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

08/2016 – 08/2021 **Doutorado em Química**

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil

Título da tese: “Abordagem multidisciplinar e multicomponente aplicada à caracterização e desenvolvimento de fitopreparados de *Byrsonima intermedia*, *Serjania marginata* e *Terminalia catappa*”

Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas

Co-orientador: Prof. Dr. Daniel Rinaldo

Bolsas:

período 08/2016 – 09/2016: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES);

período 10/2016 – 11/2017: Conselho Nacional de Conhecimento Científico e Tecnológico (CNPq);

período 12/2017 – 06/2021: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), No. do processo: 2016/21044-4.

03/2014 – 06/2016 **Mestrado em Química**

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil

Título da dissertação: “Padronização dos extratos polares das partes aéreas de *Actinocephalus divaricatus* (Körn.) Sano (Eriocaulaceae)”.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos.

Bolsas:

período 03/2014 – 05/2014: Conselho Nacional de Conhecimento Científico e Tecnológico (CNPq);

período 06/2014 – 06/2016: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), No. do processo: 2014/04593-9.

03/2009 – 12/2013 **Dupla Licenciatura em Química**

Dupla titulação entre a Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil e Universidade de Coimbra (UC), Coimbra, Portugal

Bolsa no exterior: *período 09/2010 – 07/2012:* Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Programa de Licenciaturas Internacionais (PLI).

Prêmio: 3% dos Melhores Estudantes no ano letivo 2011/2012, Universidade de Coimbra.

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

01/2020 – 10/2020 Estágio no exterior

University of Strathclyde, Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences (SIPBS), Glasgow, Reino Unido

Título do projeto: “*Metabolomic study of Brazilian plants used in the treatment of chronic diseases*”.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. RuAngelie Edrada-Ebel.

Bolsa: FAPESP – Bolsa de Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE), No. do processo: 2019/18673-8.

02/2017 – 07/2017 Estágio de docência

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências - Câmpus do Litoral Paulista, São Vicente, SP, Brasil

Curso de Graduação em: Ciências Biológicas – Bacharelado.

Nome da Disciplina: Química.

Carga Horária Total: 60 horas.

Professor Responsável pela Disciplina: Prof. Ari José Scattone Ferreira.

04/2015 – 07/2015 Estágio no exterior

Università degli Studi di Salerno (UniSa), Departamento de Farmácia (DIFARMA), Fisciano, Itália

Título do projeto: “*Metabolite fingerprinting of aerial parts of Actinocephalus divaricatus (Koern.) Sano (Eriocaulaceae) by LC-ESI-MS*”.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Sonia Piacente.

Bolsista: FAPESP – Bolsa de Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE), No. do processo: 2015/00809-0.

04/2013 – 12/2013 Iniciação científica

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil

Título do projeto: “*Estudo dos extratos de Actinocephalus divaricatus (Koern.) Sano (Eriocaulaceae) pelo HPLC-PDA*”

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lourdes Campaner dos Santos.

Bolsa: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), No. do processo: 2013/01227-9.

02/2012 – 07/2012 Estágio Laboratorial

Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Título do projeto: “*Caracterização estrutural de anti-inflamatórios não-esteróides por espectroscopia de infravermelho*”.

Título monografia: “*Análise estrutural e pesquisa de co-cristais de 1,1'-Bi-2-naftol com compostos de interesse farmacêutico*”.

Orientador: Prof. Dr. Mário Túlio dos Santos Rosado.

03/2009 – 07/2010 Iniciação científica
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil

Título do projeto: “Uso sustentável da biodiversidade brasileira – prospecção químico-farmacológica em plantas superiores: *Pouteria* ssp. (Sapotaceae)”.

Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas.

Bolsa: *período 08/2009 – 07/2010*: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC/CNPq.

2007 – 2008 Técnico em Química
Escola Municipal Adelino Bordinon, Matão, SP, Brasil

Prêmio: Melhor aluno do curso de Técnico em Química em 2007-2008, Conselho Regional de Química - IV Região.

Estágio em Instituto de Química - UNESP Araraquara: *período 10/2007 – 12/2008*:

Título do projeto: “Uso sustentável da biodiversidade brasileira – prospecção químico-farmacológica em plantas superiores: *Pouteria* ssp. (Sapotaceae)”.

Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas.

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

02/2019 – 07/2019 Atividade de docência
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, Brasil

Participou do Programa de Aperfeiçoamento e Apoio à Docência no Ensino Superior – PAADES.

Curso de Graduação em: Licenciatura em Química.

Nome da Disciplina: Química Orgânica II (curso teórico).

Carga Horária Total: 60 horas.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos

1. ZANATTA, A. C.; VILEGAS, W.; EDRADA-EBEL, R. UHPLC-(ESI)-HRMS and NMR-based metabolomics approach to access the seasonality of *Byrsonima intermedia* and *Serjania marginata* from Brazilian Cerrado flora diversity. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 534, 2021.

2. ALMEIDA, A. A.; LIMA, G. D.; EITERER, M.; RODRIGUES, L. A.; DO VALE, J. A.; ZANATTA, A. C.; BRESSAN, G. C.; DE OLIVEIRA, L. L.; LEITE, J. P. A Withanolide-rich Fraction of *Athenaea velutina* Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Melanoma B16F10 Cells. **Planta Medica**, 2021.

3. DANTAS-MEDEIROS, R.; **ZANATTA, A. C.**; DE SOUZA, L. B. F. C.; FERNANDES, J. M.; AMORIM-CARMO, B.; TORRES-RÊGO, M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.; VILEGAS, W.; ARAÚJO, T. A. S.; MICHEL, S.; GROUGNET, R.; CHAVES, G. M.; ZUCOLOTTI, S. M. Antifungal and Antibiofilm Activities of B-Type Oligomeric Procyanidins From *Commiphora leptophloeos* Used Alone or in Combination With Fluconazole Against *Candida* spp. **Frontiers in microbiology**, v. 12, p. 613155, 2021.
4. BORGES, M. S.; **ZANATTA, A. C.**; SOUZA, O. A.; PELISSARI, J. H.; CAMARGO, J. G.; CARNEIRO, R. L.; FUNARI, C. S.; BOLZANI, V. S.; RINALDO, D. A green and sustainable method for monitoring the chemical composition of soybean: an alternative for quality control. **Phytochemical Analysis**, p. pca.3006, 2020.
5. DANTAS-MEDEIROS, R.; FURTADO, A. A.; **ZANATTA, A. C.**; TORRES-RÊGO, M.; LOURENÇO, E. M. G.; ALVES, J. S. F.; GALINARI, H. A. O. R.; GUERRA, B. G. C.; VILEGAS, W.; ARAÚJO, A. S.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.; ZUCOLOTTI, S. M. Mass spectrometry characterization of *Commiphora leptophloeos* leaf extract and preclinical evaluation of toxicity and anti-inflammatory potential effect. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 264, p. 113229, 2021.
6. VALERINO-DÍAZ, A. B.; ZANATTA, A. C.; GAMIOTEA-TURRO, D.; CANDIDO, A. C. B. B.; MAGALHÃES, L. G.; VILEGAS, W.; DOS SANTOS, L. C. An enquiry into antileishmanial activity and quantitative analysis of polyhydroxylated steroidal saponins from *Solanum paniculatum* L. leaves. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 191, p. 113635, 2020.
7. SALLES, T. H. C.; VOLPE-ZANUTTO, F.; DE OLIVEIRA SOUSA, I. M.; MACHADO, D.; **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W.; LANCELLOTTI, M.; FOGGIO, M. A.; D'ÁVILA, M. A. Electrospun PCL-based nanofibers *Arrabidaea chica* Verlot – *Pterodon pubescens* Benth loaded: synergic effect in fibroblast formation. **Biomedical Materials**, v. 15, n. 6, p. 065001, 2020.
8. DEL ROSARIO, X. T.; CASAO, L.; PINHEIRO, C. G.; SARANDY, M.; **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W.; DIAS NOVAES, R.; GONÇALVES, R.V.; LEITE, J. P. V. Croton urucurana Baillon stem bark ointment accelerates the closure of cutaneous wounds in knockout IL-10 mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 261, p. 113042, 2020.
9. ALMEIDA, A. A.; LIMA, G. D.; SIMÃO, M. V.; MOREIRA, G. A.; SIQUEIRA, R. P.; **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W.; MACHADO-NEVES, M.; BRESSAN, G. C.; LEITE, J. P. Screening of plants from the Brazilian Atlantic Forest led to the identification of *Athenaea velutina* (Solanaceae) as a novel source of antimetastatic agents. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 101, n. 3-4, p. 106-121, 2020.
10. OHARA, R.; PÉRICO, L. L.; RODRIGUES, V. P.; BUENO, G.; **ZANATTA, A. C.**; DOS SANTOS, L. C.; VILEGAS, W.; CONSTATINO, F. B.; JUSTULIN, L. A.; HIRUMA-LIMA, C. A. Terminalia catappa L. infusion accelerates the healing process of gastric ischemia-reperfusion injury in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 256, p. 112793, 2020.
11. DE ALMEIDA, G. V. B.; ARUNACHALAM, K.; BALOGUN, S. O.; PAVAN, E.; ASCÊNCIO, S. D.; SOARES, I. M.; **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W.; MACHO, A.; MARTINS, D. T. O. Chemical characterization and evaluation of gastric antiulcer properties of the hydroethanolic extract of the stem bark of *Virola elongata* (Benth.) Warb. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 231, p. 113-124, 2019.

12. DOS SANTOS, R. D. C.; BONAMIN, F.; PÉRICO, L. L.; RODRIGUES, V. P.; **ZANATTA, A. C.**; RODRIGUES, C. M.; SANNOMIYA M.; RAMOS, M. A. S.; BONIFÁCIO, B. V.; BAUAB, T. M.; TAMASHIRO, J.; ROCHA, L. R. M.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A. *Byrsonima intermedia* A. Juss partitions promote gastroprotection against peptic ulcers and improve healing through antioxidant and anti-inflammatory activities. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 1112-1123, 2019.
13. BENTO, C.C.; TANGERINA, M. M. P.; ZANATTA, A. C.; SARTORI, Â. L. B.; FRANCO, D. M.; HIRUMA-LIMA, C. A.; VILEGAS, W.; DE ALMEIDA, L. F. R.; SANNOMIYA M. Chemical constituents and allelopathic activity of *Machaerium eriocarpum* Benth. **Natural product research**, p. 1-5, 2018.
14. VALERINO-DÍAZ, A. B.; GAMIOTEA-TURRO, D.; **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W.; GOMES MARTINS, C. H.; DE SOUZA SILVA, T.; RASTRELLI, L.; SANTOS, L. C. New polyhydroxylated steroidal saponins from *Solanum paniculatum* L. leaf alcohol tincture with antibacterial activity against oral pathogens. **Journal of Agricultural and Food chemistry**, v. 66, n. 33, p. 8703-8713, 2018.
15. SOARES, A. M. S.; OLIVEIRA, J. T. A.; ROCHA, C. Q.; FERREIRA, A. T. S.; PERALES, J.; **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W.; SILVA, C. R.; COSTA-JÚNIOR, L. M. Myracrodruon urundeuva seed exudates proteome and anthelmintic activity against *Haemonchus contortus*. **PLoS ONE**, v. 13, n. 17, p. 1-12, 2018.
16. **ZANATTA, A. C.**; MARI, A.; MASULLO, M.; CARLOS, I. Z.; VILEGAS, W. PIACENTE, S.; SANTOS, L. C. Chemical metabolome assay by high-resolution Orbitrap mass spectrometry and assessment of associated antitumoral activity of *Actinocephalus divaricatus*. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 32, n. 3, p. 241-250, 2018.
17. COSTA, D. L. M. G.; RINALDO, D.; VARANDA, E. A.; SOUSA, J. F.; NASSER, A. L. M.; **SILVA, A. C. Z.**; BALDOQUI, D. C.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C. Flavonoid detection in hydroethanolic extract of *Pouteria torta* (Sapotaceae) leaves by HPLC-DAD and the determination of its mutagenic activity. **Journal of Medicinal Food**, v. 17, n. 10, p. 1103-12, 2014.

Apresentação de trabalho e/ou palestra

• Apresentação de trabalho (comunicação oral)

1. **ZANATTA, A. C.** Molecular Networking as a Tool in Plant Extract Analysis. In: Universidad de la Habana, Havana, Cuba, 2019 (Palestra).
2. **SILVA, A. C.** Estudo fitoquímico do extrato metanólico das folhas e avaliação da atividade antioxidante das partes aéreas de *Actinocephalus divaricatus* (Eriocaulaceae). In: 54º Congresso Brasileiro de Química, Natal - RN, 2014.

• Apresentação de trabalho (pôster)

1. **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W.; EDRADA-EBEL, R. UHPLC-DAD-(ESI)-HRMS and NMR-based metabolomics approach to access the seasonality of *Terminalia catappa* L. from Brazilian biodiversity. In: 16th Annual Conference of the Metabolomics Society, Metabolomics 2020 Online, Online, 2020.

2. **ZANATTA, A. C.**; VIEIRA, N. C.; VILEGAS, W. Molecular networking based-analysis and assessment of total flavonoid content of *Byrsonima intermedia*. In: XXVIII Congress of the Italo-Latinamerican of Ethnomedicine (SILAE), Havana, Cuba, 2019.
3. COSTA, G. M.; LAVEZZO, G. A.; **ZANATTA, A. C.**; DOS SANTOS, L. C.; VILEGAS, W. Evaluation of the effect of the solvent on the determination of punicalagin in *T. catappa* leaves using mixtures design. In: 7th Brazilian Conference on Natural Product e XXXIII RESEM, Rio de Janeiro, Brasil, 2019.
4. LAVEZZO, G. A.; COSTA, G. M.; **ZANATTA, A. C.**; DOS SANTOS, L. C.; VILEGAS, W. Development of green method extraction of leaves of *Serjania marginata* Casar. using mixture design. In: 7th Brazilian Conference on Natural Product e XXXIII RESEM, Rio de Janeiro, Brasil, 2019.
5. **ZANATTA, A. C.**; RUSSO, H. M.; MEDEIROS, R. D.; RINALDO, D.; VILEGAS, W. Perfil químico e screening de atividades biológicas para os extratos de *Byrsonima intermedia*, *Serjania marginata* e *Terminalia catappa*. In: XII Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e XVII Simpósio Latino Americano de Farmacobotânica, Petrópolis, Brazil, 2019.
6. BASTOS, R. G.; SALLES, B. C. C.; OLIVEIRA, C. M.; MICHELONI, A. L. C.; SILVA, P. H. C.; SOBRAL, M. E. G.; ROCHA, C. Q.; **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W.; PAULA, F. B. A.; SILVA, G. A.; SILVA, M. A. Extrato de *Eugenia sonderiana* (Myrtaceae): Fitoquímica e efeitos sobre o estresse oxidativo in vivo em ratos Wistar diabéticos. In: XII Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e XVII Simpósio Latino Americano de Farmacobotânica, Petrópolis, Brasil, 2019.
7. BORGES, M. S.; **ZANATTA, A. C.**; CARNEIRO, R. L.; FUNARI, C. S.; RINALDO, D. Novo método de análise de soja por HPLC: uma alternativa de baixo custo e baixo impacto ambiental. In: XII Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e XVII Simpósio Latino Americano de Farmacobotânica, Petrópolis, Brasil, 2019.
7. BRITTO, I. O.; PINHEIRO, C. G.; ALMEIDA, A. A; GONÇALVES, R. G.; SOUZA, M. M. S.; VILEGAS, W.; **ZANATTA, A. C.**; ALVARENGA, A. P.; LEITE, J. P. V. Caracterização química por LC/MS e atividade antioxidante in vivo de extratos etanólicos de casca e látex de *Croton urucurana* Baillon. In: XII Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e XVII Simpósio Latino Americano de Farmacobotânica, Petrópolis, Brazil, 2019.
5. SILVA, M. A.; SILVA, G. A.; PAULA, F. B. A.; BASTOS, R. G.; SALLES, B. C. C.; OLIVEIRA, C. M; SANTOS, L. L.; BINI, I. F.; CASTALDINI, L. P.; SILVA, L. C. D.; VILELA, A. A.; SILVA, G. M.; SOBRAL, M. E. G.; ROCHA, C. Q.; **ZANATTA, A. C.**; VILEGAS, W. Estudo de *Eugenia florida* (Myrtaceae) sobre os parâmetros bioquímicos em ratos diabéticos crônicos. In: XII Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e XVII Simpósio Latino Americano de Farmacobotânica, Petrópolis, Brazil, 2019.
7. **ZANATTA, A. C.**; BORGES, M. S.; RINALDO, D.; VILEGAS, W. HPLC-PDA green chromatographic method for the standardization of *Serjania marginata* extracts. In: XXVII Congress of the Italo-Latinamerican of Ethnomedicine (SILAE), Milazzo, Itália, 2018.
8. FIGUEIREDO, B.; **ZANATTA, A. C.**; PRATA, L. N.; VILEGAS, W. Perfil químico do extrato das folhas de *Serjania marginata*. In: XXV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, São Paulo, Brazil, 2018.

9. SANNOMYIA, M.; TINO, R. A.; TANGERINA, M. M. P.; **SILVA, A. C. Z.**; SARTORI, A. L. B.; SANTOS, L. C.; ALMEIDA, L. F. R.; VILEGAS, W. Chemical and allelopathic effects of *Machaerium* extracts. In: 46th World Chemistry Congress, 40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly, São Paulo, Brazil, 2017.
10. **SILVA, A. C. Z.**; SANTOS, L. C. Quantificação de flavonoides das partes aéreas de *Actinocephalus divaricatus* por HPLC-PAD. In: XI Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e XVI Simpósio Latino Americano de Farmacobotânica, Curitiba, Brazil, 2017.
11. MARCONDES, T. H.; TURRO, D. G.; **SILVA, A. C. Z.**; SANTOS, L. C. Avaliação do potencial antirradicalar e determinação do teor de flavonoides totais das frações acetato de etila e *n*-butanol das folhas de *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) coletadas em Havana, Cuba. In: VI Congresso Farmacêutico da Unesp e II Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2016, Araraquara. Suplemento 1-QM-Química. Araraquara: Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2016. v.37.
12. SOUZA, T. P.; **SILVA, A. C. Z.**; SANTOS, L. C. Estudo fitoquímico, determinação do teor de fenóis e flavonoides totais e avaliação do potencial antirradicalar da fração acetato de etila das folhas de *Actinocephalus divaricatus* (Eriocaulaceae) In: VI Congresso Farmacêutico da Unesp e II Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2016, Araraquara. Suplemento 1-QM-Química. Araraquara: Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2016. v.37.
13. AMORIM, M. R.; BOTERO, W. B.; **SILVA, A. C. Z.**; ARAUJO, A. R.; CARLOS, I. Z.; SANTOS, L. C. Cytotoxic activities of endophytic fungi extracts from *Paepalanthus planifolius*: A Brazilian evergreen. In: 9th Joint Natural Products Conference, Copenhagen, Denmark, 2016.
14. **SILVA, A. C. Z.**; SANTOS, L. C. Metabolite profiling of the aerial parts of *Actinocephalus divaricatus* (Koern.) Sano (Eriocaulaceae) by LC-ESI-MS. In: 5th Natural Products and the XXX Meeting on Micromolecular, Evolution, Brazilian Conference on Systematic and Ecology (RESEM), Atibaia, Brazil, 2015.
15. WYREPKOWSKI, C. C.; SINHORIN, A. P.; **SILVA, A. C. Z.**; COSTA, D. L. G.; SANTOS, L. C. Avaliação da atividade antiradicalar, fenóis e flavonoides totais das cascas do caule de *Caesalpinia férrea*. In: 54º Congresso Brasileiro de Química, Natal, Brazil, 2014.
16. COSTA, D. L. G.; RINALDO, D.; NASSER, A. L. M.; **SILVA, A. C. Z.**; BALDOQUI, D. C.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C. Quantification of flavonoids from the leaves of *Pouteria torta* (Sapotaceae) by HPLC-PAD. In: 4th Natural Products and the XXX Meeting on Micromolecular, Evolution, Brazilian Conference on Systematic and Ecology (RESEM), Natal, Brazil, 2013.
17. **SILVA, A. C. Z.**; LIMA NETO, J. S.; COSTA, D. L. G.; SANO, P. T.; SANTOS, L. C. Scale up from analytical HPLC to preparative MPLC for the separation of flavonoid from *Actinocephalus divaricatus* leaves. In: 4th Natural Products and the XXX Meeting on Micromolecular, Evolution, Brazilian Conference on Systematic and Ecology (RESEM), Natal, Brazil, 2013.
18. **SILVA, A. C. Z.**; LIMA NETO, J. S.; SANTOS, L. C. Scale-up de HPLC analítico para MPLC preparativo para a separação de flavonoide das folhas de *Actinocephalus divaricatus* (Eriocaulaceae). In: XXV CIC - Congresso de Iniciação Científica da UNESP e I Fórum Internacional de Iniciação Científica da UNESP, Barra Bonita, Brazil, 2013.

19. **SILVA, A. C. Z.**; RODRIGUES, C. M.; VILEGAS, W. Isolamento e identificação de flavonoides de espécies do gênero *Byrsonima* (Malpighiaceae) por HPLC-PAD. In: 57ª Jornada Farmacêutica da Unesp, Araraquara, Brazil, 2010.
20. NASSER, A. L. M.; SILVA, A. C. Z.; TOZZO, J. G.; SANTOS, R. C.; HIRUMA-LIMA, C. A.; Tamashiro, J. Y.; Vilegas, W. Phenolic compounds obtained by HSCCC from *Pouteria torta* leaves and their antioxidant activity In: 7th International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP 2009), Ribeirão Preto, Brazil, 2009.
21. **SILVA, A. C. Z.**; VILEGAS, W.; RODRIGUES, C. M. Predição estrutural de flavonóides baseada em dados de HPLC-PAD. In: 17º Encontro Regional da SBQ - Regional IPWS, Araraquara, Brazil, 2009.
22. **SILVA, A. C. Z.**; BORGES, M. S.; NASSER, A. L. M.; VILEGAS, W. Isolamento e identificação de flavonóides em *Pouteria torta*. In: XXI Congresso de Iniciação Científica, São José do Rio Preto, Brazil, 2009.
23. **SILVA, A. C. Z.**; VILEGAS, W.; NASSER, A. L. M.; SILVA, M. A. Estudo fitoquímico de *Pouteria torta* utilizando cromatografia em contra corrente de alta velocidade. In: XXXVIII Semana da Química, Araraquara, Brazil, 2008.

PARTICIPAÇÃO EM BANCAS

Curso de aperfeiçoamento/especialização

1. **SILVA, A. C. Z.**, AMARAL, F. P., SEVERI, J. A. Participação em banca de Émerson Gálio. **Análise de Tintas**, (Técnico em Química) E.M. Adelino Bordignon, Matão – SP, 2009.
2. **SILVA, A. C. Z.**, AMARAL, F. P., SEVERI, J. A. Participação em banca de Genildo Sirineu Tomé. **Extração de metabólitos**, (Técnico em Química) E.M. Adelino Bordignon, Matão – SP, 2009.
3. **SILVA, A. C. Z.**, AMARAL, F. P., SEVERI, J. A. Participação em banca de Matheus dos Santos Alves. **Tintas Emulsionadas**, (Técnico em Química) E.M. Adelino Bordignon, Matão – SP, 2009.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

1. **16th Annual Conference of the Metabolomics Society – Metabolomics 2020 Online**, Online, 27 a 29 de outubro de 2020. (Conferência)
2. **VII Workshop Etnofarmacologia: Desafios fundamentais**, Cuiabá-MT, Brasil, 18 a 29 de novembro de 2019. Curso “*Utilização da Plataforma Global Natural Products Social Molecular Networking (GNPS)*”, proferido pelo Dr. Andres Mauricio Caraballo Rodriguez (University of California San Diego), carga horária 32 horas. (Workshop; Curso de curta duração)
3. **XXVIII Congreso Internacional de la Sociedad Italo-Latinoamericana de Etnomedicina**, Havana, Cuba, 16 a 20 de setembro de 2019. (Congresso)
4. **12º Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e 17º Simpósio Latinoamericano de Farmacobotânica**, Petrópolis-RJ, Brasil, 07 a 10 de maio de 2019. (Simpósio)

5. **Workshop Bioenergia e Quimiometria**, Araraquara-SP, Brasil, 18 a 20 de fevereiro de 2019. Disciplina “*Calibração multivariada de segunda ordem*”, proferida pelo Prof. Dr. Alejandro Olivieri (Universidad Nacional de Rosario), carga horária 30 horas. (Workshop; Curso de curta duração)
6. **27th Congress of the Italo-Latinamerican Asian & African Society Of Ethnomedicine (SILAE)**, Milazzo, Sicília, Itália, 09 a 13 de setembro de 2018. (Congresso)
7. **XI Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e XVI Simpósio Latino-americano de Farmacobotânica**, Curitiba-PR, Brasil, 09 a 11 de agosto de 2017. (Simpósio)
8. **5th Natural Products and the XXX Meeting on Micromolecular, Evolution, Brazilian Conference on Systematic and Ecology (RESEM)**, Atibaia-SP, Brasil, 26 a 29 de outubro de 2015. (Congresso)
9. **54º Congresso Brasileiro de Química**, Natal-RN, Brasil, 03 a 07 de novembro de 2014. (Congresso)
10. **4th Natural Products and the XXX Meeting on Micromolecular, Evolution, Brazilian Conference on Systematic and Ecology (RESEM)**, Natal-RN, Brasil, 28 a 31 de outubro de 2013. (Congresso)
11. **XXV CIC - Congresso de Iniciação Científica da UNESP e I Fórum Internacional de Iniciação Científica da UNESP**, Barra Bonita-SP, Brasil, 10 a 12 de novembro de 2013. (Congresso)
12. **X Evento de Educação em Química - A Química como Ferramenta Interdisciplinar**, Araraquara-SP, Brasil, 29 a 31 de agosto de 2012. (Outra)
13. **3rd Portuguese Young Chemists Meeting**, Porto, Portugal, 09 a 11 de maio de 2012. (Encontro)
14. **III Congresso de Investigação Criminal - Novas Perspectivas e Desafios**, Figueira da Foz, Portugal, 29 e 30 de março de 2012. (Congresso)
15. **57ª Jornada Farmacêutica da Unesp**, Araraquara-SP, Brasil, 21 a 27 de agosto de 2010. (Outra)
16. **XV Encontro Nacional de Ensino de Química**, Brasília-DF, Brasil, 21 a 24 de julho de 2010. (Encontro)
17. **XXI Congresso de Iniciação Científica**, São José do Rio Preto-SP, 03 a 07 de novembro de 2009. (Congresso)
18. **17º Encontro Regional da SBQ - Regional IPWS**, Araraquara-SP, Brasil, 18 a 20 de outubro de 2009. (Encontro)
19. **XXXIX Semana da Química**, Araraquara-SP, Brasil, 18 a 23 de outubro de 2009. (Outra)
20. **VII Evento de Educação em Química - Materiais Didáticos: Suas Aplicações**, Araraquara-SP, Brasil, 27 a 30 de agosto de 2009. (Outra)
21. **XXXVIII Semana da Química**, Araraquara-SP, Brasil, 05 a 10 de outubro de 2008. (Outra)

22. **VI Simpósio e VI Reunião de Avaliação do Programa Biota/Fapesp**, Araraquara-SP, Brasil, 08 a 12 de julho de 2008. (Simpósio)

ORGANIZAÇÃO DE EVENTO

1. **SILVA, A. C. Z. et al.** VIII Evento de Educação em Química - Os Instrumentos de Avaliação no Ensino de Química, Araraquara – SP, 2010.

2. **SILVA, A. C. Z. et al.** XXXIX Semana da Química, Araraquara – SP, 2009.

SUPERVISÃO CIENTÍFICA

Iniciação científica

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil

Título do projeto: Estudo das frações polares de *Actinocephalus divaricatus* (Koern.) Sano (Eriocaulaceae) por HPLC-PDA.

Aluna: Thais Pezza (Graduanda em Bacharel em Química, Instituto de Química - UNESP Araraquara).

Bolsista: PIBIC/CNPq Pró-reitoria; período: agosto/2015 a dezembro/2016.

Título do projeto: Desenvolvimento tecnológico do extrato vegetal das folhas de *Serjania marginata* Casar. (Sapindaceae)

Aluna: Gabriela Aparecida Lavezzo (Graduanda em Licenciatura em Química, Instituto de Química - UNESP Araraquara).

Bolsista: Não bolsista; período: janeiro/2019 a dezembro/2019.

Título do projeto: Estudo fitoquímico do extrato hidroalcóolico das folhas de *Serjania marginata*

Aluna: Gisla Maria Costa (Graduanda em Licenciatura em Química, Instituto de Química - UNESP Araraquara).

Bolsista: Não bolsista; período: janeiro/2019 a dezembro/2019.

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, São Vicente, SP, Brasil

Título do projeto: *Serjania marginata*: isolamento de substâncias marcadoras e desenvolvimento de um fitopreparado

Aluna: Luciana Nogueira Prata (Graduanda em Biomedicina, Universidade Paulista – UNIP Santos).

Bolsista: PIBIC/CNPq; período: agosto/2017 a janeiro/2018.

Aluna: Bruna Figueiredo Daniel (Graduanda em Biomedicina, Universidade Paulista – UNIP Santos).

Bolsista: PIBIC/CNPq, período: janeiro/2018 a agosto/2018.

Dedico este trabalho a todas aquelas pessoas que me apoiaram e encorajaram durante todo o meu caminho até aqui, em especial a meus pais, família, amigos e aos professores Wagner e Lourdes.

Agradecimentos

À UNESP e ao Instituto de Química (UNESP Araraquara) e ao Instituto de Biociências (UNESP São Vicente) pela oportunidade de realizar o meu Doutorado.

Ao meu orientador Prof. Dr. Wagner Vilegas, pela oportunidade, confiança e ensinamentos durante todos esses anos. Muito obrigada por me inspirar e me mostrar a beleza dos produtos naturais! Ao meu co-orientador Prof. Dr. Daniel Rinaldo por toda a ajuda e ensinamento durante a realização deste trabalho.

À minha orientadora de coração Profa. Dra. Lourdes Campaner dos Santos pela amizade, confiança, por acreditar sempre em mim e por me incentivar sempre.

Ao Jardim Botânico Municipal de Bauru pela autorização concedida para a realização das coletas de *Byrsonima intermedia* e à Dra. Viviane Camila de Oliveira por todo auxílio e identificação botânica.

À Maiara Borges por ter me ajudado nas coletas no Jardim Botânico e nas análises de quimiometria e à Natália Vieira por toda a ajuda nas análises de espectrometria de massas; agradeço a vocês principalmente pela amizade e por todo apoio e incentivo em todos os momentos.

À Silvia Heredia Vieira por toda ajuda nas coletas da espécie *Serjania marginata* e a Profa. Dra. Maria José do Carmo pela identificação botânica.

À Carol Costa por ter me ajudado nas coletas na orla de Santos, por toda troca de conhecimento, por ter me ensinado tanto sobre a Biologia e principalmente por todo seu apoio, incentivo e sua incrível amizade.

À Camila Cunha pela sua amizade e por ter sido extremamente solícita sempre que precisei. Aos meus amigos do grupo de pesquisa do Laboratório de Bioprospecção de Produtos Naturais – LBPN (UNESP São Vicente). Agradeço em especial ao Douglas e ao Marcelo pelo acolhimento, pela colaboração, pela amizade, pelas risadas e pelas trocas de conhecimento.

À pesquisadora Cris Haridoim pela amizade, conselhos, convivência e colaboração.

Às meninas Bruna, Gabriela, Gislá e Luciana pelo trabalho de iniciação científica.

Aos amigos do Departamento de Orgânica (UNESP Araraquara) pela amizade e convivência, em especial ao Wesley, Alexander, Daylin, Tony, Maria, Isabela, Tiago, Rafael, Marcus e Helena pelo companheirismo e ajuda.

Ao meu grande amigo Renato Dantas, pela constante colaboração e por sempre me ajudar em todos os momentos.

Ao grupo da *University of Strathclyde*, Dana, Flore, Ignacio, Katharina e Saif pela amizade, acolhida e convivência.

À Profa. Dra. RuAngelie Edrada-Ebel pela oportunidade, por ter me recebido em seu grupo de uma maneira tão acolhedora e pela sua gentileza em compartilhar seus conhecimentos.

Aos amigos, professores e funcionários do Departamento de Química Orgânica, em especial ao Professor Ian Castro-Gamboa por ter me recebido tão gentilmente em seu grupo de pesquisa.

Ao Dr. Nivaldo Boralle, pela amizade e pelas análises de RMN.

Às funcionárias da biblioteca e da pós-graduação pela dedicação, competência e por serem sempre tão prestativas.

Aos funcionários do Instituto de Química da UNESP de Araraquara e do Instituto de Biociências da UNESP de São Vicente que contribuíram direta ou indiretamente com esse trabalho. Em especial à Zilá (UNESP São Vicente) pela sua amizade, caronas e por ter sempre me socorrido nas prestações de contas.

Ao Prof. Dr. Adley Lima e ao aluno de Doutorado Renato Dantas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN Natal) pela colaboração no desenvolvimento da pré-formulação dos extratos com as ciclodextrinas.

Ao Prof. Dr. Flavio Junior Caires (Faculdade de Ciências – UNESP Bauru) e ao aluno Bruno Ekawa (Instituto de Química – UNESP Araraquara) pela colaboração nas análises de caracterização dos sistemas complexos.

À CAPES e ao CNPq através dos financiamentos de pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelas bolsas concedidas no país, processo nº 2016/21044-4 e no exterior (BEPE) processo nº 2019/18673-8.

*“Não tenha medo de pensar diferente dos outros,
tenha medo de pensar igual e descobrir que
todos estão errados!”*

(Eça de Queiroz)

RESUMO

Este trabalho descreve o estudo dos extratos das plantas medicinais *Byrsonima intermedia* A. Juss. (Malpighiaceae), *Serjania marginata* Casar. (Sapindaceae) e *Terminalia catappa* L. (Combretaceae) a fim de permitir o desenvolvimento e caracterização de fitopreparações que possam ser utilizadas no tratamento de doenças crônicas. Para isso, foi fundamental aprofundar o conhecimento da composição química, avaliar a sazonalidade, aperfeiçoar os métodos analíticos para o controle de qualidade da matéria-prima vegetal e desenvolver complexos de inclusão para a incorporação dos extratos. No estudo da sazonalidade, os extratos foram analisados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acoplada à espectrometria de massas em tandem (HPLC-ESI-MS/MS). As amostras foram coletadas bimestralmente durante os períodos do verão, outono, inverno e primavera. Os dados de HPLC-MS/MS foram analisados na plataforma GNPS (*Global Natural Products Social Molecular Networking*), que permitiu a anotação de 39 substâncias nos extratos de *B. intermedia*, 38 substâncias nos extratos de *S. marginata* e 42 substâncias nos extratos de *T. catappa*. Os agrupamentos das amostras nas redes moleculares mostraram que os fatores sazonais desempenharam um papel importante na produção de metabólitos em cada espécie vegetal, sendo as condições de temperatura, seca e radiação solar os principais fatores que afetaram a variabilidade das substâncias em cada espécie. O conteúdo de flavonoides totais, capacidade antioxidante e antiglicante também foram determinados para ajudar a estudar a variabilidade química sazonal dessas espécies. A fim de contribuir para a sustentabilidade ambiental, para a padronização do extrato de *S. marginata* foi desenvolvido um método cromatográfico verde por HPLC-PDA utilizando apenas etanol e água como solventes, seguindo um planejamento fatorial fracionário na triagem das variáveis e aplicando a matriz de Doehlert foi utilizada no procedimento de otimização. O método verde desenvolvido foi comparado com o método da literatura, e o desempenho cromatográfico e o impacto ambiental de ambos foram avaliados por meio de métricas, como GCFR (*Green Chromatographic Fingerprinting Response*), HPLC-EAT (EAT - *Environmental Assesment Tool*) e AGREE (*Analytical GREENness metric*). O método foi validado através da avaliação dos parâmetros de seletividade, linearidade, limites de detecção e quantificação, precisão e robustez. A padronização do extrato foi realizada pela quantificação do ácido protocatecuico e derivados de (+)-catequina, (-)-epicatequina e apigenina. O método desenvolvido foi preciso e robusto e combinado com os princípios que regem a Química Verde foi considerado ambientalmente amigável. Finalmente, para conferir melhorias nas propriedades químicas e biológicas dos ingredientes ativos dos extratos, investigamos a complexação de cada um deles com β -ciclodextrina por mistura física e malaxagem. A caracterização dessas amostras por espectroscopia na região do infravermelho, análise térmica, difração de raios X, microscopia eletrônica de varredura e ressonância magnética nuclear, permitiu propor a complexação parcial dos metabólitos dos extratos na cavidade da β -ciclodextrina. Assim, este estudo traz novas informações sobre o potencial dos extratos de *B. intermedia*, *S. marginata* e *T. catappa* contribuindo para aperfeiçoar o controle químico de qualidade do material vegetal, para aumentar seu potencial de aplicação como um futuro fitoterápico e colaborando para a implementação de marchas analíticas ambientalmente mais amigáveis.

Palavras-chave: *Byrsonima intermedia*; *Serjania marginata*; *Terminalia catappa*; metabolômica; química verde; complexos de inclusão.

ABSTRACT

This work describes the study of the extracts of the medicinal plants *Byrsonima intermedia* A. Juss. (Malpighiaceae), *Serjania marginata* Casar. (Sapindaceae) and *Terminalia catappa* L. (Combretaceae) in order to allow the development and characterization of phytopreparations that can be used in the treatment of chronic diseases. For this, it was fundamental to deepen the knowledge of the chemical composition, to evaluate the seasonality, to improve the analytical methods for the quality control of the vegetal raw material and to develop inclusion complexes for the incorporation of the extracts. In the seasonality study, the extracts were analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled to tandem mass spectrometry (HPLC-ESI-MS/MS). The samples were collected bimonthly during the summer, autumn, winter and spring periods. The HPLC-MS/MS data were analyzed in the GNPS (Global Natural Products Social Molecular Networking) platform, which allowed the annotation of 39 compounds in *B. intermedia* extracts, 38 compounds in *S. marginata* extracts and 42 compounds in *T. catappa* extracts. The clustering of the samples in the molecular networks showed that seasonal factors played an important role in the production of metabolites in each plant species, with temperature, drought and solar radiation conditions being the main factors that affected the variability of substances in each species. The content of total flavonoids, antioxidant and antiglycant capacity were also determined to help study the seasonal chemical variability of these species. In order to contribute to environmental sustainability, for the standardization of *S. marginata* extract, a green chromatographic method by HPLC-PDA was developed using only ethanol and water as solvents, following a fractional factorial planning in the screening of variables and applying Doehlert matrix was used in the optimization procedure. The developed green method was compared with the literature method, and the chromatographic performance and environmental impact of both were evaluated using metrics, such as GCFR (Green Chromatographic Fingerprinting Response), HPLC-EAT (EAT - Environmental Assessment Tool) and AGREE (Analytical GREENness metric). The method was validated through the evaluation of the parameters of selectivity, linearity, detection and quantification limits, precision and robustness. The standardization of the extract was performed by quantification of protocatechuic acid and (+)-catechin, (-)-epicatechin and apigenin derivatives. The developed method was accurate and robust and combined with the principles of Green Chemistry was found to be environmentally friendly. Finally, to confer improvements in the chemical and biological properties of the active ingredients of the extracts, we investigated the complexation of each of them with β -cyclodextrin by physical mixing and malaxation. The characterization of these samples by spectroscopy in the infrared region, thermal analysis, X-ray diffraction, scanning electron microscopy and nuclear magnetic resonance, allowed to propose the partial complexation of the metabolites of the extracts in the cavity of β -cyclodextrin. Thus, this study brings new information about the potential of the extracts of *B. intermedia*, *S. marginata* and *T. catappa* contributing to improve the chemical quality control of the vegetal material, to increase its potential of application as a future phytomedicine and collaborating to the implementation of more environmentally friendly analytical methods.

Key words: *Byrsonima intermedia*; *Serjania marginata*; *Terminalia catappa*; metabolomics, green chemistry; inclusion complexes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Detalhes das espécies de estudo: (A) <i>Byrsonima intermedia</i> ; (B) <i>Serjania marginata</i> ; (C) <i>Terminalia catappa</i>	29
Figura 2 - Exemplos de alguns metabólitos encontrados nas espécies <i>Byrsonima intermedia</i> , <i>Serjania marginata</i> e <i>Terminalia catappa</i>	31
Figura 3 - Estrutura química da β -ciclodextrina (BCD) (A) e forma de cone truncado da BCD (B)....	39
Figura 4 - Cromatogramas do pico base por HPLC-ESI-MS no modo positivo para os extratos de <i>Byrsonima intermedia</i>	62
Figura 5 - Cromatogramas do pico base por LC-ESI-MS no modo positivo para os extratos de <i>Serjania marginata</i>	63
Figura 6 - Cromatogramas do pico base por LC-ESI-MS no modo positivo para os extratos de <i>Terminalia catappa</i>	63
Figura 7 - Mapa das redes moleculares geradas pelo GNPS para os extratos de <i>Byrsonima intermedia</i>	65
Figura 8 - Representação de parte do <i>cluster</i> para os flavonoides glicosilados em <i>Byrsonima intermedia</i> e espectros de massas MS/MS	67
Figura 9 - Representação dos <i>clusters</i> para os flavonoides glicosilados com substituição do grupo galoil em <i>Byrsonima intermedia</i> e espectros de massas MS/MS	68
Figura 10 - Representação dos <i>clusters</i> para as proantocianidinas e os derivados galato em <i>Byrsonima intermedia</i> e espectros de massas MS/MS	70
Figura 11 - Representação dos <i>clusters</i> para os ésteres de galato do ácido quínico em <i>Byrsonima intermedia</i> e espectros de massas MS/MS	72
Figura 12 - Representação de parte do <i>cluster</i> para os ésteres do ácido galoil e coumaroil em <i>Byrsonima intermedia</i> e espectros de massas MS/MS	73
Figura 13 - Mapa das redes moleculares geradas pelo GNPS para os extratos de <i>Serjania marginata</i>	77
Figura 14 - Representação do <i>cluster</i> para flavonoides glicosilados em <i>Serjania marginata</i> . (A) flavonas di-C-glicosiladas; (B) flavonóis e flavonas contendo pelo menos um açúcar hexose e (C) flavonóis e flavonas contendo pelo menos um açúcar deoxihexose	78
Figura 15 - Espectros de massas MS/MS representativos do cluster dos flavonoides glicosilados em <i>Serjania marginata</i> . (A) flavonoides di-C-glicosilados (fragmentação cruzada do glicosídeo e eliminação de água); (B) flavonoides contendo pelo menos um açúcar hexose (perdas de 162 Da) e (C) flavonoides contendo pelo menos um açúcar deoxihexose (perdas de 146 Da)	79
Figura 16 - Mecanismo de fragmentação de perda de molécula de água em flavonoides C-glicosilados e representação do equilíbrio ceto-enólico	80
Figura 17 - Ampliação dos espectros de segunda ordem na região de m/z 200-400 para os íons precursores de flavonoides C,O-diglicosilados.....	81
Figura 18 - Representação do <i>cluster</i> para as proantocianidinas em <i>Serjania marginata</i> e espectros de massas MS/MS	83
Figura 19 - Representação do <i>cluster</i> para as saponinas em <i>Serjania marginata</i> e espectros de massas MS/MS	85
Figura 20 - Mapa das redes moleculares geradas pelo GNPS para os extratos de <i>Terminalia catappa</i>	89
Figura 21 - Representação de parte do <i>cluster</i> para os galotaninos e elagitaninos em <i>Terminalia catappa</i> e espectros de massas MS/MS.....	92
Figura 22 - Representação do <i>cluster</i> para flavonas C-glicosiladas em <i>Terminalia catappa</i> e espectros de massas MS/MS. (A) apigenina-8-C-hexose (B) apigenina-6-C-hexose (C) luteolina-8-C-hexose (D) luteolina-6-C-hexose	94
Figura 23 - Representação do <i>cluster</i> para flavonas C-glicosiladas e O-galoil flavonas em <i>Terminalia catappa</i> e espectros de massas MS/MS.....	95

Figura 24 - Curva para o padrão quercetina	104
Figura 25 - Teores de flavonoides expressos em mg g ⁻¹ de quercetina nos extratos de <i>Byrsonima intermedia</i> , <i>Serjania marginata</i> e <i>Terminalia catappa</i>	105
Figura 26 - Capacidade antioxidante (ensaio DPPH [•] , ABTS ^{•+} , ROO [•]) dos extratos de (A) <i>Byrsonima intermedia</i> , (B) <i>Serjania marginata</i> e (C) <i>Terminalia catappa</i>	107
Figura 27 - Porcentagem de inibição dos extratos de <i>Byrsonima intermedia</i> , <i>Serjania marginata</i> e <i>Terminalia catappa</i> na formação de produtos avançados de glicação (AGEs).....	110
Figura 28 - Gráfico de Pareto dos principais efeitos obtidos para o planejamento fracionário (2 ^v ⁷⁻²) para (A) número de bandas e (B) GCFR.....	115
Figura 29 - Valores preditos <i>versus</i> valores observados para as respostas (a) e (b).....	119
Figura 30 - Superfície de resposta para o modelo otimizado que representa o número de picos (n) (A) e GCFR (B) em função da vazão (mL min ⁻¹), % final de EtOH e tempo de análise (min).....	120
Figura 31 - Perfis para os valores previstos e de desejabilidade para as respostas número de bandas cromatográficas (a) e GCFR (b) considerando: (A) o valor <i>D</i> ótimo e (B) os níveis de ajuste especificados pelo usuário para a % final de EtOH (X ₅).....	123
Figura 32 - Perfil cromatográfico por HPLC-PDA utilizando o método otimizado verde na análise do extrato etanólico 70% das folhas de <i>Serjania marginata</i> . (A) Cromatograma em λ = 270 nm. (B) Espectro de absorção UV: banda 1, ácido fenólico; bandas 2 a 10, derivados de catequina/epicatequina; bandas 11 e 13, derivados de flavonóis; bandas 12, 14, 15 a 23, derivados de flavonas; bandas 24 a 28, não identificado.....	125
Figura 33 - Perfil cromatográfico por HPLC-PDA do extrato etanólico 70% das folhas de <i>Serjania marginata</i> . (A) Cromatograma em λ = 270 nm, de acordo com o método de referência desenvolvido por VIEIRA (2014). (B) Espectro de absorção UV: picos 1 a 9, derivados de catequina/epicatequina; 10, derivados de flavonas; estão abaixo do limite de detecção	126
Figura 34 - Gráfico pictograma gráfico da análise pela métrica AGREE para o (A) método verde otimizado e para o (B) método da literatura.....	128
Figura 35 - Espectros no infravermelho para: (A) extrato hidroetanólico das folhas de <i>Byrsonima intermedia</i> (BIEH), β-ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (BIEH-MF) e MAL (BIEH-MAL); (B) extrato hidroetanólico das folhas de <i>Serjania marginata</i> (SMEH), β-ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (SMEH-MF) e MAL (SMEH-MAL); (C) extrato etanólico das folhas de <i>Terminalia catappa</i> (TCEE), β-ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (TCEE-MF) e MAL (TCEE-MAL)	141
Figura 36 - Curvas TG-DSC simultâneas para: (A) amostras de <i>Byrsonima intermedia</i> ; (B) amostras de <i>Serjania marginata</i> e (C) amostras de <i>Terminalia catappa</i> . (I) extrato, (II) β-ciclodextrina e os complexos obtidos por (III) MF e (IV) MAL.....	143
Figura 37 - Difrátogramas de raios X para: (A) extrato hidroetanólico das folhas de <i>Byrsonima intermedia</i> (BIEH), β-ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (BIEH-MF) e MAL (BIEH-MAL); (B) extrato hidroetanólico das folhas de <i>Serjania marginata</i> (SMEH), β-ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (SMEH-MF) e MAL (SMEH-MAL); (C) extrato etanólico das folhas de <i>Terminalia catappa</i> (TCEE), β-ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (TCEE-MF) e MAL (TCEE-MAL)	145
Figura 38 - Eletromicrografias das superfícies extrato hidroetanólico das folhas de <i>Byrsonima intermedia</i> (BIEH), β-ciclodextrina (BCD) e os complexos entre BIEH e BCD. (A) BIEH (200x); (B) BIEH (1000x); (C) BCD (200x); (D) BCD (1000x); (E) complexo BCD-BIEH por MF (200x); (F) complexo BCD-BIEH por MF (1000x); (G) complexo BCD-BIEH por MAL (200x); (H) complexo BCD-BIEH por MAL (1000x)	147
Figura 39 - Eletromicrografias das superfícies extrato hidroetanólico das folhas de <i>Serjania marginata</i> (SMEH), β-ciclodextrina (BCD) e os complexos entre SMEH e BCD. (A) SMEH (200x); (B) SMEH (1000x); (C) BCD (200x); (D) BCD (1000x); (E) complexo BCD-SMEH por MF (200x); (F) complexo BCD-SMEH por MF (1000x); (G) complexo BCD-SMEH por MAL (200x); (H) complexo BCD-SMEH por MAL (1000x)	148

Figura 40 - Eletromicrografias das superfícies extrato etanólico das folhas de <i>Terminalia catappa</i> (TCEE), β -ciclodextrina (BCD) e os complexos entre TCEE e BCD. (A) TCEE (200x); (B) TCEE (1000x); (C) BCD (200x); (D) BCD (1000x); (E) complexo BCD-TCEE por MF (200x); (F) complexo BCD-TCEE por MF (1000x); (G) complexo BCD-TCEE por MAL (200x); (H) complexo BCD-TCEE por MAL (1000x).....	149
Figura 41 - Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 14,1 T) do extrato hidroetanólico das folhas de <i>Byrsonima intermedia</i> (BIEH), β -ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (BIEH-MF) e MAL (BIEH-MAL).....	151
Figura 42 - Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 14,1 T) do extrato hidroetanólico das folhas de <i>Serjania marginata</i> (SMEH), β -ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (SMEH-MF) e MAL (SMEH-MAL).....	152
Figura 43 - Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 14,1 T) do extrato etanólico das folhas de <i>Terminalia catappa</i> (TCEE), β -ciclodextrina (BCD) e os complexos obtidos por MF (TCEE-MF) e MAL (TCEE-MAL).....	153
Figura 44 - Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 14,1 T) com expansão na região de δ 5,85-8,00 para o extrato hidroetanólico das folhas de <i>Byrsonima intermedia</i> (BIEH) e os complexos obtidos por MF (BIEH-MF) e MAL (BIEH-MAL).....	156
Figura 45 – Estruturas das substâncias fenólicas identificadas no extrato hidroetanólico de <i>Byrsonima intermedia</i> . (A) derivados de quercetina; (B) derivados de catequina; (C) derivados do ácido gálico (ésteres galato).....	157
Figura 46 - Representação do possível mecanismo de interação para a inclusão de derivados de quercetina glicosilados presentes nos extratos de <i>Byrsonima intermedia</i> na cavidade da BCD.....	158
Figura 47 - Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 14,1 T) com expansão na região de δ_{H} 6,00 a δ_{H} 9,00 para o extrato hidroetanólico das folhas de <i>Serjania marginata</i> (SMEH) e os complexos de obtidos por MF (SMEH -MF) e MAL (SMEH -MAL).....	160
Figura 48 - Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 14,1 T) com expansão na região de δ_{H} 6,00 a δ_{H} 8,50 para o extrato hidroetanólico das folhas de <i>Terminalia catappa</i> (TCEE) e os complexos obtidos por MF (TCEE-MF) e MAL (TCEE-MAL).....	161

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição química e atividade biológica das folhas das espécies <i>Byrsonima intermedia</i> , <i>Serjania marginata</i> e <i>Terminalia catappa</i>	32
Tabela 2 - Período de coleta das espécies vegetais estudadas	44
Tabela 3 - Fatores e níveis investigados no planejamento fracionário	51
Tabela 4 - Parâmetros analíticos e variações para a avaliação da robustez do método otimizado	56
Tabela 5 - Combinação fatorial dos parâmetros analíticos para avaliação da robustez do método otimizado pelo teste de Youden	56
Tabela 6 - Proposta de identificação dos principais metabólitos dos extratos de <i>Byrsonima intermedia</i> , através da combinação das redes moleculares - GNPS e espectrometria de massas	74
Tabela 7 - Proposta de identificação dos principais metabólitos dos extratos de <i>Serjania marginata</i> , através da combinação das redes moleculares - GNPS e espectrometria de massas	86
Tabela 8 - Proposta de identificação dos principais metabólitos do extrato etanólico de <i>Terminalia catappa</i> , através da combinação das redes moleculares - GNPS e espectrometria de massas	96
Tabela 9 - Características climáticas para Bauru-SP no ano de 2017: temperatura média, radiação solar, umidade do ar e precipitação	99
Tabela 10 - Características climáticas para Dourados-MS no ano de 2017: temperatura média, radiação solar, umidade do ar e precipitação	100
Tabela 11 - Características climáticas para Santos-SP no ano de 2017: temperatura média, radiação solar, umidade do ar e precipitação	100
Tabela 12 - Teores de flavonoides expressos em mg g ⁻¹ de quercetina nos extratos de <i>Byrsonima intermedia</i> , <i>Serjania marginata</i> e <i>Terminalia catappa</i>	104
Tabela 13 - Capacidade antioxidante (ensaios DPPH [•] , ABTS ^{•+} , ROO [•]) dos extratos de <i>Byrsonima intermedia</i> , <i>Serjania marginata</i> e <i>Terminalia catappa</i> e dos padrões quercetina e ácido gálico	106
Tabela 14 - Planejamento fatorial fracionário com 2 níveis e 5 fatores (2 ^v ⁷⁻²) e as respostas obtidas para cada análise	113
Tabela 15 - Variáveis e as respostas obtidas para cada análise de acordo com o modelo Doehlert	117
Tabela 16 - Análise de variância (ANOVA) para o modelo representando a resposta número de bandas cromatográficas (a) de acordo com o planejamento Doehlert	118
Tabela 17 - Análise de variância (ANOVA) para o modelo representando a resposta GCFR de acordo com o planejamento Doehlert	118
Tabela 18 - Critérios avaliados e classificação para o método verde otimizado e o método da literatura pelo software AGREE	129
Tabela 19 - Valores de escores obtidos nas métricas verdes para a avaliação dos impactos dos procedimentos analíticos	130
Tabela 20 - Curvas de calibração, faixa linear, dados LD e LQ, para os padrões de referência determinados por HPLC-PDA	131
Tabela 21 - Análise de variância (ANOVA) para o modelo de regressão linear para os padrões de referência	132
Tabela 22 - Resultados de robustez do método para tempo de retenção (t _r) e área de pico (A)	133
Tabela 23 - Teores para o ácido protocatecuico e derivados de catequina, epicatequina e apigenina no extrato hidroetanólico das folhas de <i>S. marginata</i>	135
Tabela 24 - Percentuais de retenção no tamis para determinação da granulometria dos pós vegetais	138
Tabela 25 - Quantidade obtida dos extratos preparados das espécies vegetais	138
Tabela 26 - Deslocamentos químicos dos ¹ H da β-ciclodextrina (BCD) e a diferença nos complexos para <i>Byrsonima intermedia</i> obtidos por MF (BIEH-MF) e MAL (BIEH-MAL)	154
Tabela 27 - Deslocamentos químicos dos ¹ H da β-ciclodextrina (BCD) e a diferença nos complexos para <i>Serjania marginata</i> obtidos por MF (SMEH-MF) e MAL (SMEH-MAL)	154

Tabela 28 - Deslocamentos químicos dos ^1H da β -ciclodextrina (BCD) e a diferença nos complexos para <i>Terminalia catappa</i> obtidos por MF (TCEE-MF) e MAL (TCEE-MAL)	155
Tabela 29 - Deslocamentos químicos dos ^1H aromáticos dos metabólitos de interesse no extrato hidrotetanólico de <i>Byrsonima intermedia</i> (BIEH) e a diferença nos complexos obtidos por MF (BIEH-MF) e MAL (BIEH-MAL).....	157

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGREE	<i>Analytical GREENness metric</i> (Métrica de Analítica Verde)
BCD	β -ciclodextrina
d.i.	Diâmetro interno
EAT	<i>Environmental Assesment Tool</i> (Ferramenta de avaliação ambiental)
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESI	<i>Electrospray ionization</i> (Ionização por <i>electrospray</i>)
EtOH	Etanol
GAC	<i>Green Analytical Chemistry</i>
GCFR	<i>Green Chromatographic Fingerprinting Response</i> (Resposta de Impressão Digital Cromatográfica Verde)
GNPS	<i>Global Natural Products Social Molecular Networking</i>
kJ/m^2	Quilojoule por metro quadrado (intensidade de radiação, quantidade de energia radiante por unidade de área)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)
HPLC-PDA	<i>High Performance Liquid Chromatography - Photodiode Array Detector</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada com Detector de Arranjo de Fotodiodos)
MAL	Malaxagem
m/z	Relação massa carga
MeOH	Metanol
MF	Mistura física
MS	<i>Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas)
MS/MS	<i>Tandem mass spectrometry</i>
Ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
rpm	Rotações por minuto
®	Marca registrada
SPE	<i>Solid Fase Extraction</i> (Extração em fase sólida)
t_R	Tempo de retenção
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	27
1.1 As espécies vegetais de estudo	28
1.2 Padronização de extratos vegetais	32
2 OBJETIVOS	40
3 PARTE EXPERIMENTAL	41
3.1 Materiais, reagentes e soluções	41
3.2 Instrumentação e procedimentos gerais	41
3.3 Metodologia	44
3.3.1 PARTE A: Estudo sazonal das espécies vegetais	44
3.3.1.1 Coletas do material vegetal	44
3.3.1.2 Preparação dos extratos vegetais	45
3.3.1.3 Dados meteorológicos	45
3.3.1.4 Análises LC-MS e MS/MS	45
3.3.1.5 Processamento dos dados e construção das redes moleculares (molecular networking)	46
3.3.1.6 Determinação do teor de flavonoides totais	47
3.3.1.7 Avaliação da capacidade antioxidante	47
3.3.1.8 Avaliação da atividade antiglicante	49
3.3.2 PARTE B: Caracterização qualitativa e quantitativa do extrato de <i>S. marginata</i> usando princípios da Química Verde	49
3.3.2.1 Obtenção e preparo da amostra	50
3.3.2.2 Análises por HPLC-PDA	50
3.3.2.3 Triagem e otimização do método cromatográfico verde	51
3.3.2.4 Métrica para o método cromatográfico verde	54
3.3.2.5 Validação do método cromatográfico verde	54
3.3.2.6 Análises por UFLC-ESI-IT-MS e MS/MS	57
3.3.3 PARTE C: Desenvolvimento de complexos com ciclodextrina	57
3.3.3.1 Determinação da granulometria dos pós vegetais	57
3.3.3.2 Preparação dos extratos	58
3.3.3.3 Preparação dos sistemas complexos	58
3.3.3.4 Análises de caracterização dos extratos vegetais e complexos sólidos	59
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	61
4.1 PARTE A: Estudo sazonal das espécies vegetais	61
4.1.1 Anotação do perfil de metabólitos por espectrometria de massas	61
4.1.1.1 Análise da rede molecular para <i>B. intermedia</i>	64
4.1.1.2 Análise da rede molecular para <i>S. marginata</i>	76
4.1.1.3 Análise da rede molecular para <i>T. catappa</i>	88
4.1.2 Avaliação da composição química e sazonalidade com base na análise das redes moleculares	98
4.1.3 Determinação do teor de flavonoides totais	103
4.1.4 Avaliação das atividades antioxidantes	105
4.1.5 Avaliação da atividade antiglicante	109
4.2 PARTE B: Caracterização qualitativa e quantitativa do extrato de <i>S. marginata</i> usando princípios da Química Verde	111

4.2.1 Triagem das variáveis.....	111
4.2.2 Otimização do método cromatográfico	116
4.2.3 Função desejabilidade.....	120
4.2.4 Avaliação do desempenho e do impacto ambiental do método desenvolvido	126
4.2.5 Validação do método otimizado	131
4.2.6 Aplicação do método otimizado na análise qualitativa e quantitativa de <i>S. marginata</i>	134
4.3 PARTE C: Desenvolvimento de pré-formulações com ciclodextrina.....	136
4.3.1 Determinação granulométrica dos pós vegetais e rendimento de extração	137
4.3.2 Caracterização dos extratos vegetais e complexos sólidos.....	138
4.3.2.1 Espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	139
4.3.2.2 Termogravimetria simultânea e calorimetria de varredura diferencial (TG-DSC)	142
4.3.2.3 Difração de Raio X (DRX).....	144
4.3.2.4 Microscopia de varredura eletrônica (MEV).....	146
4.3.2.5 Análise ¹ H-RMN	150
5 CONCLUSÕES.....	162

1 INTRODUÇÃO

Os produtos naturais derivados do metabolismo secundário vegetal têm desempenhado um papel essencialmente importante no tratamento de doenças e enfermidades ao longo da história de vida dos seres humanos. Por milênios, as plantas medicinais têm sido uma fonte valiosa de agentes terapêuticos, e os progressos na terapêutica moderna tem estimulado o uso de produtos naturais em todo o mundo (CRAGG; NEWMAN, 2013; KATZ; BALTZ, 2016).

A diversidade de estruturas moleculares e a capacidade de a natureza fornecer moléculas de complexidades estruturais dificilmente imaginadas ou elaboradas por síntese é o resultado de vias biossintéticas diferentes que estão envolvidas na produção dos metabólitos secundários de uma planta, e o que também leva esses metabolitos a exibir vasta gama de atividades biológicas (BERNARDINI *et al.*, 2018; HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015).

A produção de metabólitos secundários por plantas é caracterizada pela individualidade da espécie vegetal e é considerada uma resposta adaptativa essencialmente relevante em termos de lidar com estímulos ambientais e/ou externos aos quais as plantas estão expostas (GHORBANPOUR; VARMA, 2017). Além disso, esses metabólitos desempenham um papel fundamental na regulação do crescimento, desenvolvimento e defesa das plantas, bem como na mediação das interações planta-ambiente, incluindo a proteção contra várias condições de mudança ambiental estressantes e desafiadoras (ERB; KLIEBENSTEIN, 2020; ISAH, 2019; PANDEY; SENTHIL-KUMAR, 2019; RAI; SAITO; YAMAZAKI, 2017).

Nas últimas décadas, tem havido um interesse científico cada vez maior em obter um entendimento abrangente a respeito das mudanças no metabolismo secundário vegetal, e um número considerável de estudos tem sido conduzido com o objetivo de investigar os efeitos das mudanças nos fatores ambientais (por exemplo, temperatura, mudança climática, precipitação, seca, salinidade, radiação UV, luz e umidade) e sazonalidade (de acordo com as estações do ano) na biossíntese e acúmulo de metabólitos especializados em plantas medicinais (BERINI *et al.*, 2018; SAMPAIO; EDRADA-EBEL; DA COSTA, 2016; YANG *et al.*, 2018).

Devido a vários fatores, o teor de metabólitos secundários pode variar qualitativa e/ou quantitativamente nas espécies de plantas. Como muitos desses metabólitos são princípios ativos, essa variação pode eventualmente alterar a resposta terapêutica da planta medicinal quando aplicada para fins farmacológicos específicos. Em vista disso, estudar os efeitos de fatores que podem determinar ou modificar a concentração dessas substâncias nas plantas, tais como condições de cultivo e/ou coleta, estação e hora do dia, é extremamente importante caso se pretenda obter produtos de boa qualidade à base de plantas com concentrações desejáveis de

princípios ativos (KUNLE; EGHAREVBA; AHMADU, 2012; LIEBELT; JORDAN; DOHERTY, 2019).

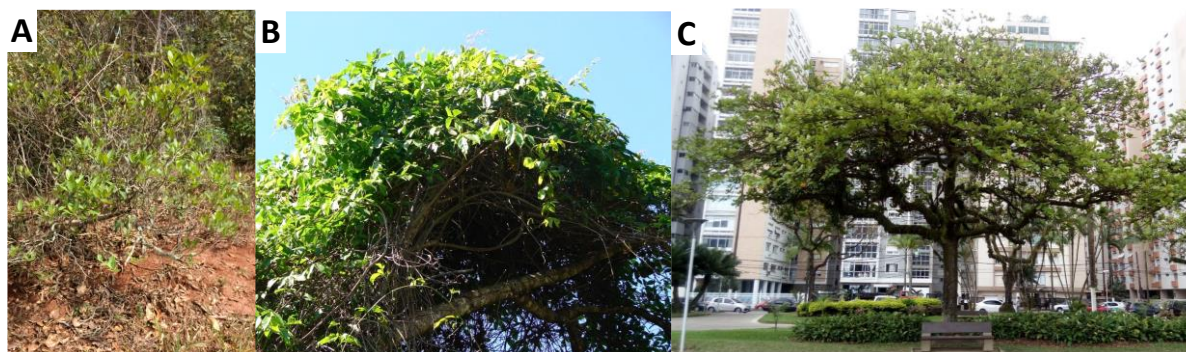
1.1 As espécies vegetais de estudo

Dentro do contexto do trabalho realizado pelo grupo nos últimos anos em pesquisas desenvolvidas nos projetos temáticos do programa Biota/FAPESP: (I) “Uso sustentável da biodiversidade brasileira: Prospecção químico-farmacológica de plantas superiores” e (II) “Extratos padronizados para o tratamento de doenças crônicas”, foi possível selecionar algumas espécies para a continuidade dos estudos com vistas à obtenção de fitopreparados padronizados, de forma a complementar as opções de tratamento a partir de plantas medicinais, para além daquelas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

As espécies foram selecionadas segundo os critérios preconizados pelo Ministério da Saúde: ampla distribuição geográfica, disponibilidade atual, facilidade de cultivo, produtividade e identificação botânica, baixa toxicidade, baixa incidência de efeitos colaterais, caracterização química qualitativa e quantitativa e propriedades terapêuticas cientificamente avaliadas (BRASIL, 2006b). Assim para o desenvolvimento desse trabalho, foram selecionadas as espécies *Byrsonima intermedia* A.Juss. (Malpighiaceae), *Serjania marginata* Casar. (Sapindaceae) e *Terminalia catappa* L. (Combretaceae) (Figura 1) que apresentam características etnofarmacológicas similares e se mostraram promissoras para aplicação futura de fitoterapia para o tratamento de doenças inflamatórias.

Os extratos alcóolicos obtidos das folhas de cada uma dessas espécies demonstraram potencial efeito gastroprotetor (ARRUDA *et al.*, 2009; DOS SANTOS *et al.*, 2019; OHARA *et al.*, 2020; PÉRICO *et al.*, 2015; PINHEIRO SILVA *et al.*, 2015), anti-inflamatório (MOREIRA *et al.*, 2011; SALINAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2017), antioxidante (CHYAU; KO; MAU, 2006; GUILHON-SIMPLICIO *et al.*, 2017; HEREDIA-VIEIRA *et al.*, 2015), analgésico (DI STASI *et al.*, 1988; HAÏDARA *et al.*, 2020; VERDAM *et al.*, 2017) e ausência de toxicidade nos modelos agudos avaliados (DOS SANTOS *et al.*, 2019; MININEL *et al.*, 2014; PÉRICO *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2012).

Figura 1 - Detalhes das espécies de estudo: (A) *Byrsonima intermedia*; (B) *Serjania marginata*; (C) *Terminalia catappa*



Fonte: Foto (A): Maiara Stefanini Borges Caires; Foto (B): Silvia Cristina Heredia Vieira; Foto (C): Carolina Mendes Costa.

(A) Jardim Botânico de Bauru-SP; (B) Fazenda Santa Madalena, Dourados-MS; (C) Orla de Santos-SP.

A espécie *B. intermedia* (Figura 1A) é popularmente conhecida como murici-do-cerrado, cajuzinho do cerrado ou murici-mirim. Esse nome, murici, que significa pequena árvore em língua tupi guarani, foi dado à espécie pelos povos indígenas. Ela é nativa do Cerrado brasileiro, e como o nome indica, tem características semelhantes a arbustos e geralmente atinge uma altura máxima de 1,60 m. A população local do cerrado usa a casca e as folhas de *B. intermedia* como infusões, as quais são relatadas como tendo propriedades anti-sépticas, antimicrobianas, anti-hemorragicas, cicatrizantes e anti-inflamatórias (NOGUEIRA *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2007).

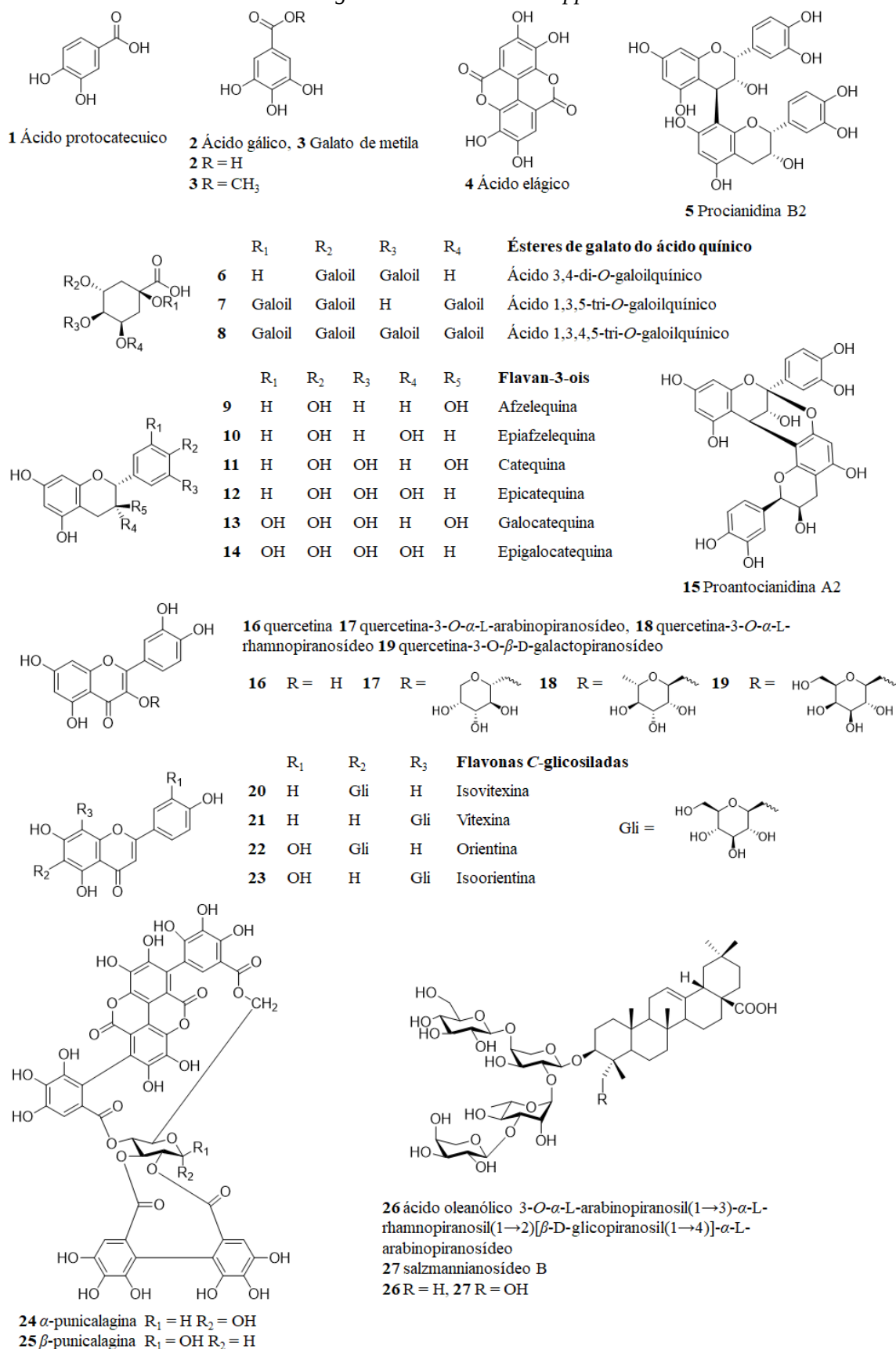
A espécie *S. marginata* (Figura 1B) é uma planta trepadeira popularmente conhecida como cipó-uva, cipó-timbó ou barbasco, cujas folhas são utilizadas na medicina popular na forma de infusão ou suco para o tratamento de dores de estômago (ARRUDA *et al.*, 2009). Essa espécie é considerada nativa do Brasil, Paraguai, Bolívia e Argentina. No Brasil, está presente em florestas decíduas, campos inundáveis e na região de Chaquenha no Mato Grosso do Sul, bem como em 18 fragmentos florestais no noroeste do Estado de São Paulo e na densa floresta do Estado de Pernambuco (MOREIRA *et al.*, 2013; RODAL; NASCIMENTO, 2002; SPRENGEL-LIMA; REZENDE, 2013). Seu cultivo agrônomo demonstrou que o rendimento e a composição química do extrato das espécies cultivadas foram similares aos das espécies nativas, comprovando que a planta pode ser cultivada *ex situ* (TABALDI *et al.*, 2012; VIEIRA, 2014). Além disso, o cultivo reduz o uso contínuo de plantas nativas, preservando assim seu habitat natural, assim como é um fator relevante que permite a padronização dos rendimentos para obter um produto de qualidade uniforme e consistente (CANTER; THOMAS; ERNST, 2005; KUNLE; EGHAREVBA; AHMADU, 2012).

A espécie *T. catappa* (Figura 1C) pode ser encontrada em todas as regiões do Brasil, e especialmente na região sudeste do país devido ao clima quente nessa área, que é adequado para o desenvolvimento e crescimento da planta. As espécies do gênero *Terminalia* são predominantes tanto nas regiões tropicais como subtropicais do Brasil, e mais particularmente nas áreas costeiras, onde são conhecidas por sua extensa sombra ao longo da orla das praias do país. Ela é muito conhecida entre a população brasileira, que frequentemente atribui a ela diversos nomes, incluindo amendoeira-da-praia, cuca e chapéu de sol (THOMSON; EVANS, 2006). Além disso, as espécies do gênero *Terminalia* são amplamente utilizadas na medicina ayurvédica para tratar dores abdominais e nas costas, tosse e resfriados, conjuntivite, diarreia e disenteria, inflamação e úlceras (COCK, 2015).

Estudos fitoquímicos anteriores que analisaram os extratos de folhas das espécies vegetais acima mencionadas mostraram que *B. intermedia* tem como principais constituintes ácidos fenólicos, proantocianidinas oligoméricas e flavonoides glicosilados derivados de quercetina (FRAIGE *et al.*, 2018; MANNOCHIO-RUSSO *et al.*, 2020; PEREIRA; BOREL; SILVA, 2015; RODRIGUES, 2007; SANNOMIYA *et al.*, 2007; ZANATTA; VILEGAS; EDRADA-EBEL, 2021). *S. marginata* contém flavonoides C-glicosilados derivados de apigenina, proantocianidinas oligoméricas e saponinas (HEREDIA-VIEIRA *et al.*, 2015; VIEIRA, 2014; ZANATTA; VILEGAS; EDRADA-EBEL, 2021). *T. catappa* apresenta principalmente ácidos fenólicos, flavonoides e taninos hidrolisáveis (CHANG *et al.*, 2019; LIN; HSU, 1999; LIN *et al.*, 2000; MANDLOI *et al.*, 2013; MININEL, 2015; MININEL *et al.*, 2014; VENKATALAKSHMI P; VADIVEL V; BRINDHA P, 2016).

A Figura 2 e a Tabela 1 apresentam um panorama do estudo químico e biológico realizado com as espécies *B. intermedia*, *S. marginata* e *T. catappa*.

Figura 2 - Exemplos de alguns metabólitos encontrados nas espécies *Byrsonima intermedia*, *Serjania marginata* e *Terminalia catappa*



Fonte: próprio autor.

Tabela 1 - Composição química e atividade biológica das folhas das espécies *Byrsonima intermedia*, *Serjania marginata* e *Terminalia catappa*

Espécie	Composição química	Atividade biológica	Referências
<i>B. intermedia</i>	2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	anti-inflamatória, antiulcerogênica e anti-colite; antimutagênica	ESPANHA <i>et al.</i> , 2014; FRAIGE <i>et al.</i> , 2018; MANNOCHIO-RUSSO <i>et al.</i> , 2020; MOREIRA <i>et al.</i> , 2011; PEREIRA; BOREL; SILVA, 2015; RINALDO <i>et al.</i> , 2010; RODRIGUES, 2007; SANNOMIYA <i>et al.</i> , 2007; ZANATTA; VILEGAS; EDRADA-EBEL, 2021
<i>S. marginata</i>	1, 5, 12, 15, 17, 26, 27	ação protetora da mucosa gástrica e anti-inflamatória; efeito antimutagênico seletivo	HEREDIA-VIEIRA <i>et al.</i> , 2015; PÉRICO <i>et al.</i> , 2015; SERPELONI <i>et al.</i> , 2021; VIEIRA, 2014; ZANATTA; VILEGAS; EDRADA-EBEL, 2021
<i>T. catappa</i>	2, 3, 4, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 25	anti-inflamatória e anti-úlceras gástricas, com simultânea ação sobre <i>H. pylori</i>	CHANG <i>et al.</i> , 2019; COCK, 2015; LIN; HSU, 1999; LIN <i>et al.</i> , 2000; MANDLOI <i>et al.</i> , 2013; MININEL, 2015; MININEL <i>et al.</i> , 2014; OHARA <i>et al.</i> , 2020; PINHEIRO SILVA <i>et al.</i> , 2015; VENKATALAKSHMI; VADIVEL; BRINDHA, 2016

Fonte: próprio autor.

1.2 Padronização de extratos vegetais

O crescimento da fitoterapia nos últimos anos tem sido significativo, fazendo com que uma grande parte da população mundial utilize a medicina tradicional à base de plantas para tratar uma grande variedade de doenças. Isso decorre da crescente perda de credibilidade na medicina comum em relação aos efeitos adversos, da falta de acesso a medicamentos sintéticos e da baixa disponibilidade dos medicamentos distribuídos pela rede de saúde pública (BRASIL, 2019).

O mercado fitoterápico no Brasil e no mundo é muito promissor, e apenas a indústria farmacêutica movimenta bilhões de dólares anualmente. Atualmente, encontram-se no mercado mundial centenas de produtos à base de plantas medicinais que cobrem várias categorias terapêuticas e que são descritos em diferentes farmacopeias e monografias, tais como: o ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) que é usado como antiinflamatório, antioxidante, antibacteriano, antiviral e antifúngico (EMA, 2014a, 2014b; Formulário de Fitoterápicos, 2021; WHO, 2002);

hipericum (*Hypericum perforatum* L.) como antidepressivo (EMA, 2009; WHO, 2002); valeriana (*Valeriana officinalis* L.) como sedativo e no tratamento de distúrbios do sono (EMA, 2016; Formulário de Fitoterápicos, 2021; WHO, 1999); kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst) e passiflora ou flor da paixão (*Passiflora incarnata* L.) como tratamento natural para casos de instabilidade nervosa, insônia e ansiedade (EMA, 2014c; Formulário de Fitoterápicos, 2021; WHO, 2002, 2007); ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.) como anti-inflamatório e antioxidante e para tratar distúrbios do sistema nervoso central, como a doença de Alzheimer e déficits cognitivos (EMA, 2015; WHO, 1999); e o chá verde [*Camellia sinensis* (L.) Kuntze] como anti-inflamatório, anticancerígeno, antimicrobiano e hipolipidêmico (EMA, 2013a, 2013b). No comércio brasileiro também é possível encontrar muitos produtos à base de plantas nativas, como o guaraná (*Paullinia cupana* Kunth) que é usado para a fadiga, como estimulante e antidepressivo suave; a espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) como antidiarreico, antiácido e protetor da mucosa gástrica; a erva baleeira (*Cordia verbenaceae* DC.) como anti-inflamatório; o barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* Mart. Coville) como anti-séptico, anti-inflamatório, cicatrizante e antifúngico; o guaco (*Mikania glomerata* Spreng.) como expectorante, e muitas outras espécies medicinais (BRASIL, 2014a; Formulário de Fitoterápicos, 2021).

No entanto, dada a ampla tradição de uso de plantas medicinais para o tratamento de diversas enfermidades, difundiu-se a crença de que os medicamentos fitoterápicos, por serem considerados como uma “medicina verde”, são totalmente inofensivos e não tóxicos, levando a um consumo inadequado por grande parte da população. Isso pode resultar em potenciais riscos à saúde, os quais são ainda agravados pela dificuldade de acesso e até mesmo pela falta de informações confiáveis sobre possíveis efeitos tóxicos.

No Brasil, grande parte das espécies vegetais utilizadas pela população não possui ação farmacológica comprovada, composição química definida e nem mesmo estudos toxicológicos realizados. Isso é devido à falta de pesquisa e desenvolvimento, além da falta de investimentos na área de controle da qualidade, eficácia e segurança de produtos padronizados (DUTRA *et al.*, 2016).

Desse modo, o Ministério da Saúde deu início a ações para implementar políticas públicas destinadas a introduzir o uso de plantas medicinais e fitoterápicos à Fitoterapia no SUS, conhecida como “Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS”; assim como fomentado o desenvolvimento do setor ao longo de todo o processo produtivo. Essa política tem como diretrizes fundamentais promover a integração dos setores público e privado (universidades, centros de pesquisa e organizações não governamentais); incentivar o uso de

plantas medicinais e medicamentos caseiros; apoiar as boas práticas no cultivo e manuseio de plantas medicinais, bem como no manuseio e produção de medicamentos fitoterápicos; incentivar o uso sustentável da biodiversidade brasileira com a preservação e valorização dos benefícios decorrentes do conhecimento tradicional e do patrimônio genético associados; e, acima de tudo, garantir que a aquisição de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos seja realizada de forma segura, eficaz e de qualidade (BRASIL, 2006a, 2016).

As definições empregadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (RDC nº 26/2014) (BRASIL, 2014b) para fitoterápicos consideram duas categorias: o Medicamento Fitoterápico (MF) que é obtido com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade; e o Produto Tradicional Fitoterápico (PTF) que é obtido com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização. Adicionalmente, o PTF não pode se referir a doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves, não pode conter matérias-primas em concentração de risco tóxico conhecido e não deve ser administrado pelas vias injetável e oftálmica.

Tanto para MF quanto para PTF, fica clara a necessidade de se garantir a eficácia (avaliação farmacológica) e a segurança (avaliação toxicológica). Além disso, é fundamental o conhecimento da composição química (perfil cromatográfico), a determinação do marcador (qualidade), a avaliação da sazonalidade e o desenvolvimento de métodos analíticos quantitativos validados para o controle de qualidade da matéria prima vegetal (a própria planta ou derivados vegetais, tais como os extratos) e dos produtos acabados (MF e PTF). O conjunto de ensaios de qualidade envolve ainda a identificação botânica, os estudos de estabilidade e a conformidade com as normas para bulas e rótulos, entre outros (BRASIL, 2014b).

A padronização dos extratos vegetais é uma das etapas primordiais no desenvolvimento de um novo fitoterápico e requer muito cuidado e cumprimento rigoroso das diretrizes adequadas sugeridas por agências como a Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH*) (ICH, 2005) e a ANVISA (BRASIL, 2017).

Esse procedimento é essencial para analisar fatores que afetam significativamente a composição química e a eficácia da fitoterapia, tais como variações entre espécies ou

variedades, adulteração, mudanças ambientais durante o crescimento e coleta, tratamento pós-coleta, método de extração, e preparação de amostras, entre outros (SALEM *et al.*, 2020; YULIANA *et al.*, 2011). Para isso, tal padronização deve ser realizada com base no teor de uma substância marcadora presente no extrato, indicando que se a mesma estiver presente em quantidade apropriada também os demais componentes estarão igualmente representados (BRASIL, 2017; DAVID; NASCIMENTO; DAVID, 2004).

Nesse contexto, a determinação das substâncias marcadoras em extratos de espécies torna-se imprescindível. A RDC nº 26/2014 define marcador como uma substância ou classe de substâncias químicas presentes na matéria-prima vegetal com correlação com o efeito terapêutico (marcador ativo) ou não (marcador analítico) (BRASIL, 2014b).

Por outro lado, a abordagem multicomponente na investigação de plantas medicinais é apreciada por diferentes agências reguladoras internacionais, especialmente pela US Food and Drug Administration (FDA) (FDA *et al.*, 2016), pela Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency - EMA) (EMA, 2018) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1991, 2017), que sugerem que em vez de um marcador, o perfil químico qualitativo (identificação de seus componentes) e quantitativo (teor dos principais componentes da mistura) de uma planta pode ser mais apropriado para estabelecer o controle de qualidade químico dos preparados herbais, garantindo segurança e eficácia, assim como a padronização da consistência e reprodutibilidade dos princípios ativos e/ou marcadores químicos das espécies vegetais (KUNLE; EGHAREVBA; AHMADU, 2012; ORY *et al.*, 2019).

A realização de uma análise rápida, precisa e de alta qualidade dos constituintes químicos de uma matriz vegetal complexa é indispensável no sentido de que ela permite caracterizar os marcadores ativos na matriz e também facilita a compreensão da relação entre a composição química e a possível eficácia, toxicidade e o alvo terapêutico do produto à base de plantas (WOLFENDER *et al.*, 2019).

Um grande obstáculo para estabelecer uma estrutura confiável de controle de qualidade química de um extrato vegetal é que as plantas têm composição extremamente complexa com grande número de substâncias, das quais ainda há conhecimento muito limitado. A diversidade química das substâncias presentes nas plantas medicinais está diretamente associada à alta variabilidade das propriedades físico-químicas intrínsecas dos produtos naturais, e isto torna a separação, detecção e identificação dos substratos naturais das plantas tecnicamente desafiadora (DUNN *et al.*, 2011; WOLFENDER *et al.*, 2015).

Avanços significativos nas técnicas analíticas juntamente com novas ferramentas de bioinformática e análises estatísticas multivariadas contribuíram significativamente para o

avanço dos estudos químicos de amostras complexas. Abordagens metabolômicas que empregam técnicas de última geração, como a espectrometria de massas de alta resolução (*High Resolution Mass Spectrometry* - HRMS) e a espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) unidimensional e bidimensional, são formas rápidas e eficientes de maximizar os resultados da análise de impressões digitais de metabólitos de um grande número de conjuntos de dados (HAN *et al.*, 2018; HOURIET *et al.*, 2020; KELLOGG *et al.*, 2017; SUT *et al.*, 2019).

No desenvolvimento e otimização do método cromatográfico a ser utilizado nas análises quantitativas, o estabelecimento das condições apropriadas (tipo de fase estacionária, composição de fase móvel, pH, temperatura da coluna, volume de injeção, entre outras) é fundamental para se obter uma resposta ótima na separação e detecção de um maior número de componentes (FEKETE *et al.*, 2018). Para esse fim, os métodos de otimização multivariada podem ser considerados uma estratégia racional mais apropriada do que a tradicional abordagem “um fator de cada vez” (*one-factor-at-time* - OFAT) ou também conhecido como tentativa-e-erro. No método OFAT, os parâmetros são alterados um de cada vez, mantendo sempre os outros em níveis constantes. Dessa forma, não são consideradas quaisquer possíveis interações de fatores que influenciam a resposta final (BEZERRA *et al.*, 2019; MONTGOMERY, 2019).

A abordagem multivariada aplicada ao desenvolvimento de métodos analíticos oferece numerosas vantagens sobre os métodos tradicionais, como o uso de planejamento experimental (*Design of Experiments* - DoE) e de Metodologias de Superfície de Resposta (MSE), que promovem a otimização simultânea de respostas múltiplas com um número reduzido de experimentos, permitindo assim aos pesquisadores identificar interações entre fatores e desenvolver modelos de resposta que podem prever os parâmetros analíticos ideais dentro de faixas aceitáveis estabelecidas (BEZERRA *et al.*, 2008, 2019; FERREIRA *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2021). Além disso, com essa abordagem muitas vezes o tempo experimental é minimizado, o consumo de solventes utilizados e a geração de resíduos durante a análise são reduzidos, o que também reduz os custos de desenvolvimento do método analítico.

O planejamento experimental Doehlert é facilmente aplicado para otimizar variáveis, pois envolve número reduzido de experimento e é considerado mais eficiente na otimização das variáveis. Os níveis determinados pelo modelo Doehlert são atribuídos de acordo com a importância do efeito de cada variável, resultando na atribuição de mais níveis às variáveis com maior efeito sobre a resposta experimental. Tudo isso o torna mais vantajoso em relação aos planejamentos denominados Composto Central e Box-Behnken (ARAUJO; JANAGAP, 2012; FERREIRA *et al.*, 2004; MONTGOMERY, 2019).

Outro ponto a considerar é que a maioria dos estudos químicos que utilizam técnicas cromatográficas utilizam solventes orgânicos tóxicos e voláteis como fase móvel, tais como acetonitrila e metanol, gerando grandes quantidades de resíduos de solventes não amigáveis, bem como proporcionam riscos à saúde do analista, e exigem tratamentos dispendiosos para evitar maior contaminação do meio ambiente (PACHECO-FERNÁNDEZ; PINO, 2019).

Um dos principais objetivos dos estudos com plantas medicinais é fornecer alternativas naturais (de baixo custo e sustentáveis) para o tratamento de doenças. Nessa direção, percebe-se uma contradição: estudos visando alternativas naturais utilizam solventes/reagentes tóxicos que prejudicam os seres humanos e o meio ambiente. Essa contradição levou ao desenvolvimento de novas estratégias para estudos químicos, com a busca de alternativas que minimizem a produção de resíduos, chamada “química verde” (ANASTAS, 1999; ANASTAS; ZIMMERMAN, 2019).

Uma maneira de implementar a química verde durante as análises é realizar todo o processo de acordo com seus princípios, abordando aspectos fundamentais, como a redução do uso de reagentes e energia, bem como a eliminação de resíduos, riscos e perigos, além do uso de solventes verdes (GAŁUSZKA; MIGASZEWSKI; NAMIEŚNIK, 2013).

A substituição dos solventes nocivos, utilizados nas análises cromatográficas, por solventes mais verdes, como o etanol, tem sido uma boa estratégia devido à sua toxicidade relativamente baixa, fácil geração a partir de biomassa e biodegradabilidade (FUNARI *et al.*, 2014a; OLIVES; GONZÁLEZ-RUIZ; MARTÍN, 2017).

Atualmente, o número de estudos específicos sobre a aplicação da cromatografia verde na análise de extratos vegetais bioativos é muito menor do que o número total de estudos fitoquímicos publicados e a aplicação desse conceito nas indústrias fitoterápicas é inexistente. Alguns estudos têm demonstrado com sucesso o desenvolvimento de métodos de HPLC altamente robustos e ecologicamente corretos utilizando etanol como solvente orgânico na impressão digital de plantas e outras matrizes naturais complexas (BORGES *et al.*, 2021; FUNARI *et al.*, 2016; PELISSARI *et al.*, 2021; SOUZA *et al.*, 2018, 2021). Esses trabalhos demonstraram tanto boas seletividades e separação satisfatória cromatográfica satisfatória, quanto "verde" para o método de HPLC.

O uso de métricas pode ser uma abordagem muito adequada que pode fornecer critérios quantitativos para o desempenho analítico, bem como na determinação da natureza "verde" dos procedimentos analíticos realizados (TOBISZEWSKI, 2016). Como exemplo, a métrica HPLC-EAT (EAT - *Environmental Assesment Tool*) (GABER *et al.*, 2011) é usada principalmente para medir o impacto ambiental com base nas características dos solventes empregados como

fase móvel nas análises cromatográficas. Outra métrica que também pode ser usada para medir o impacto ambiental de um procedimento analítico é a Métrica de Analítica Verde - AGREE (AGREE - *Analytical GREEnness metric approach and software*) que é uma ferramenta para avaliar os riscos ambientais e ocupacionais de um procedimento analítico com base nos 12 princípios da Química Analítica Verde (GAC, *Green Analytical Chemistry*) (GAŁUSZKA; MIGASZEWSKI; NAMIEŚNIK, 2013; PENA-PEREIRA; WOJNOWSKI; TOBISZEWSKI, 2020).

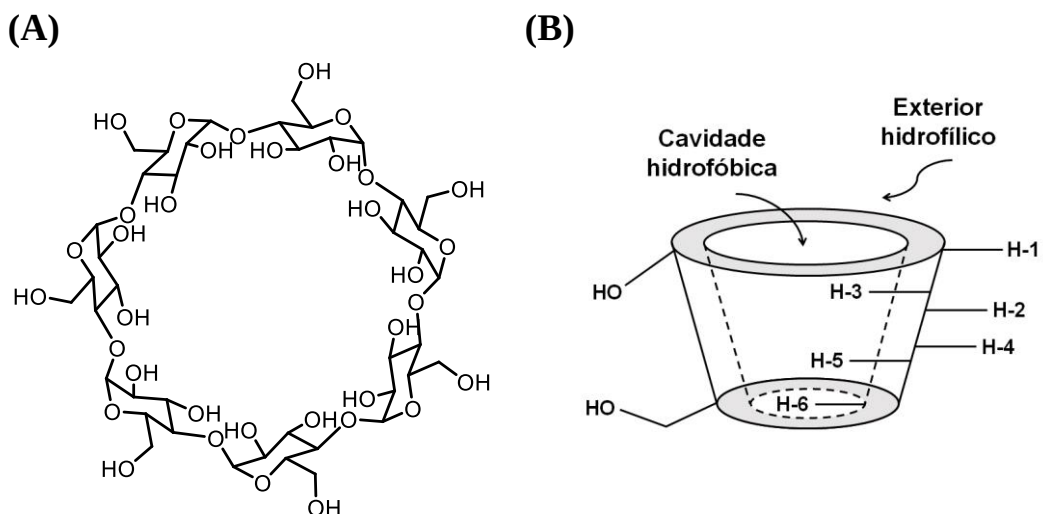
Um outro fator que coopera para otimizar a atividade e/ou a aplicação dos extratos é a tecnologia farmacêutica. A escolha do sistema de liberação mais apropriada para um fitomedicamento deve considerar a eficácia e a segurança do componente ativo e garantir sua qualidade. Portanto, sistemas de liberação devem incluir algumas propriedades fundamentais, tais como: facilitar a aplicação do medicamento, através da via de administração mais apropriada; contornar problemas de estabilidade; e orientar a entrega dos componentes ativos, seja em termos do local de absorção mais apropriado, seja em termos do perfil de liberação (DE TORRE *et al.*, 2020).

Nesse contexto, as ciclodextrinas têm sido consideradas como uma alternativa adequada para o uso como sistemas poliméricos de liberação, cujo principal objetivo é prevenir a oxidação, prolongar a estabilidade térmica/propriedades bioativas e melhorar a solubilidade das substâncias presentes no extrato vegetal, o que possivelmente resulta em sua maior biodisponibilidade (JASKI *et al.*, 2019; SUNG; KIM, 2020).

As unidades de açúcar nas ciclodextrinas formam macrociclos quirais, truncados em forma de cone, conhecidos por suas cavidades hidrofóbicas e por seu exterior hidrofílico (Figura 3). Seus complexos de inclusão fazem com que as moléculas de interesse fiquem temporariamente presas dentro da cavidade hospedeira, dando origem a modificações benéficas, tais como protegem a molécula contra eventuais interações com a microbiota intestinal e o aumentam a permeabilidade através dos tecidos da mucosa (DEL VALLE, 2004).

Dentre os vários tipos, a β -ciclodextrina (BCD) (Figura 3) é a mais indicada para o transporte de fármacos devido ao tamanho de sua cavidade, eficiência de complexação, fácil disponibilidade e custo relativamente baixo (SUNG; KIM, 2020). Algumas das principais propriedades da BCD referem-se à sua baixa absorção pelo trato intestinal, enquanto não sofrem qualquer metabolismo no organismo (DEL VALLE, 2004).

Figura 3 - Estrutura química da β -ciclodextrina (BCD) (A) e forma de cone truncado da BCD (B)



Fonte: adaptado de UPADHYAY, S. K.; KUMAR, G. NMR and molecular modelling studies on the interaction of fluconazole with β -cyclodextrin. **Chemistry Central Journal**, v. 3, n. 1, p. 9, 2009.

5 CONCLUSÕES

A análise dos extratos das folhas de *B. intermedia*, *S. marginata* e *T. catappa* por espectrometria de massas usando a abordagem de redes moleculares ou molecular networking permitiu uma rápida anotação dos metabólitos secundários presentes em cada espécie por comparação com a biblioteca de dados GNPS e pela similaridade apresentada no agrupamento dos padrões de fragmentação. Neste estudo foi possível a anotação de ácidos fenólicos derivados dos ácidos galoilquínico e chiquímico, proantocianidinas, flavonoides glicosilados, e outros fenóis em *B. intermedia*, substâncias derivadas do ácido quínico, de flavonoides glicosilados, de catequinas e proantocianidinas oligoméricas e de saponinas em *S. marginata* e taninos hidrolisáveis, flavonoides glicosilados e derivados do ácido elágico em *T. catappa*.

Considerando o perfil químico qualitativo dos extratos, não foram observadas variações sazonais marcantes dos principais metabólitos secundários. Entretanto, algumas diferenças encontradas no perfil metabólico podem estar relacionadas ao período de coleta e à influência das condições ambientais, que podem ter afetado a produção e/ou concentração de alguns metabólitos secundários envolvidos principalmente nos processos de regulação do crescimento, desenvolvimento e defesa das plantas contra fatores bióticos e abióticos. A seca, a radiação UV e a temperatura foram os principais fatores ambientais que afetaram a formação de EROs e o acúmulo de metabólitos secundários com capacidade antioxidante nessas plantas. A atividade antioxidante de muitos desses metabólitos presentes nessas plantas é uma indicação dos efeitos benéficos dessas plantas sobre a saúde humana. Os resultados deste estudo mostraram que as espécies de plantas aqui investigadas possuem propriedades medicinais adequadas que podem ser úteis para o tratamento de doenças inflamatórias.

Quanto às atividades antioxidante e antiglicante, as amostras apresentaram valores notavelmente próximos e os extratos poderiam ser considerados como o "ingrediente ativo total" da formulação, devido ao sinergismo das substâncias presentes.

A associação da análise cromatográfica com a quimiometria para o planejamento e otimização dos experimentos, nos ajudou a obter uma metodologia verde ótima nas análises qualitativa e quantitativa do extrato hidroetanólico das folhas de *S. marginata*. Os principais princípios que regem a Química Analítica Verde foram empregados desde a preparação das amostras até a otimização do método. Além disso, a abordagem sustentável levou ao desenvolvimento e validação de um método com melhor desempenho cromatográfico, mais barato e mais verde do que os métodos normalmente utilizados na literatura para a análise de substâncias fenólicas para *S. marginata*. Os resultados obtidos demonstraram que é possível

aplicar a filosofia da Química Verde em estudos fitoquímicos, abrindo caminho para outros estudos mais amigáveis ao meio ambiente. O método utilizado não exigiu investimentos dispendiosos, pois foi utilizada a instrumentação comum dos estudos fitoquímicos tradicionais, como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acoplada com detector de arranjo de fotodiodos (PDA). Entretanto, o método de estudo exigiu uma mudança na abordagem na qual a eficiência foi considerada em conjunto com os parâmetros ambientais.

Os resultados mostraram que o método desenvolvido é preciso e robusto e pode ser aplicado à padronização dos princípios ativos dessa espécie vegetal, sendo a determinação dos parâmetros de validação analítica extremamente importante para a avaliação do controle de qualidade de um produto fitoterápico.

O desenvolvimento da pré-formulação com a complexação dos extratos com β -ciclodextrina mostrou resultados bastante promissores da incorporação e interação das moléculas dos extratos com a molécula receptora. A formação desses sistemas complexos pode conferir melhorias nas propriedades químicas e biológicas dos princípios ativos complexados, além de proporcionar melhor solubilidade e estabilidade em solução aquosa.

As análises de caracterização físico-química e morfológica mostraram que houve mudanças significativas nas características dos extratos vegetais. Dentre os resultados obtidos, pode-se dizer que as substâncias presentes no extrato de *B. intermedia* foram parcialmente incorporadas à cavidade do β -ciclodextrina formando complexos de inclusão parcial. Para os extratos de *S. marginata* e *T. catappa*, foram encontradas indicações da interação das moléculas desses extratos e da formação de sistemas complexos, entretanto, outros experimentos precisam ser realizados para verificar o tipo de complexação que foi formada. Além disso, é necessário a realização de testes farmacológicos e toxicológicos de modo a garantir a eficácia e segurança do uso dessas formulações como produto medicinal.

Assim, este estudo traz novas informações para a caracterização dos extratos das espécies *B. intermedia*, *S. marginata* e *T. catappa* que podem ser úteis para estabelecer critérios de padronização para os extratos visando melhorar o controle de qualidade dessas plantas medicinais.

Como perspectivas futuras, em relação à padronização das preparações contendo extratos de *B. intermedia*, *S. marginata* e *T. catappa*, a variação no conteúdo de substâncias em cada coleta, causada principalmente pelos fatores ambientais, poderá eventualmente ser normalizada ajustando a concentração dessas substâncias com a adição de adjuvantes de formulação ou combinando extratos de diferentes coletas com menor e maior concentração das substâncias ativas, a fim de obter a dosagem terapêutica apropriada. Nesse caso, os órgãos que

regulamentam os produtos herbais recomendam o uso de marcadores químicos analíticos na avaliação do controle de qualidade.

Referências

- ABDULLA, R.; MANSUR, S.; LAI, H.; UBUL, A.; SUN, G.; HUANG, G.; AISA, H. A. Qualitative Analysis of Polyphenols in Macroporous Resin Pretreated Pomegranate Husk Extract by HPLC-QTOF-MS. **Phytochemical Analysis**, v. 28, n. 5, p. 465–473, 2017.
- ALMEIDA, T.; PINTO, G.; CORREIA, B.; GONÇALVES, S.; MEIJÓN, M.; ESCANDÓN, M. In-depth analysis of the *Quercus suber* metabolome under drought stress and recovery reveals potential key metabolic players. **Plant Science**, v. 299, p. 110606, 2020.
- ANAND, A. V.; DIVYA, N.; KOTTI, P. An updated review of *Terminalia catappa*. **Pharmacognosy Reviews**, v. 9, n. 18, p. 93, 2015.
- ANASTAS, P. T. Green Chemistry and the role of analytical methodology development. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 167–175, 1999.
- ANASTAS, P. T.; ZIMMERMAN, J. B. The periodic table of the elements of green and sustainable chemistry. **Green Chemistry**, v. 21, n. 24, p. 6545–6566, 2019.
- ANDRADE, B. S.; MATIAS, R.; CORRÊA, B. O.; OLIVEIRA, A. K. M.; GUIDOLIN, D. G. F.; ROEL, A. R. Phytochemistry, antioxidant potential and antifungal of *Byrsonima crassifolia* on soil phytopathogen control. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, n. 1, p. 140–146, 2017.
- ARAUJO, P.; JANAGAP, S. Doehlert uniform shell designs and chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 910, p. 14–21, 2012.
- ARRUDA, A. P. C. C. B. N.; COELHO, R. G.; HONDA, N. K.; FERRAZOLI, C.; POTT, A.; HIRUMA-LIMA, C. A. Gastroprotective Effect of *Serjania erecta* Radlk (Sapindaceae): Involvement of Sensory Neurons, Endogenous Nonprotein Sulfhydryls, and Nitric Oxide. **Journal of Medicinal Food**, v. 12, n. 6, p. 1411–1415, 2009.
- BAKOYIANNIS, I.; DASKALOPOULOU, A.; PERGIALIOTIS, V.; PERREA, D. Phytochemicals and cognitive health: Are flavonoids doing the trick? **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1488–1497, 2019.
- BARATTO, M. C.; TATTINI, M.; GALARDI, C.; PINELLI, P.; ROMANI, A.; VISIOLI, F.; BASOSI, R.; POGNI, R. Antioxidant Activity of Galloyl Quinic Derivatives Isolated from *P. lentiscus* Leaves. **Free Radical Research**, v. 37, n. 4, p. 405–412, 2003.
- BARRETO, J.; TITA, D.; ORLANDI, M. Development of an automated method to perform a quantitative study of particle size distribution and the effect of a conductive layer in scanning electron microscopy. **Química Nova**, v. 42, n. 4, p. 447–452, 2019.
- BELAZ, K. R. A.; PEREIRA-FILHO, E. R.; OLIVEIRA, R. V. Development of achiral and chiral 2D HPLC methods for analysis of albendazole metabolites in microsomal fractions using multivariate analysis for the in vitro metabolism. **Journal of Chromatography B**, v. 932, p. 26–33, 2013.

- BERINI, J. L.; BROCKMAN, S. A.; HEGEMAN, A. D.; REICH, P. B.; MUTHUKRISHNAN, R.; MONTGOMERY, R. A.; FORESTER, J. D. Combinations of Abiotic Factors Differentially Alter Production of Plant Secondary Metabolites in Five Woody Plant Species in the Boreal-Temperate Transition Zone. **Frontiers in Plant Science**, v. 9, 1257, 2018.
- BERNARDINI, S.; TIEZZI, A.; LAGHEZZA MASCI, V.; OVIDI, E. Natural products for human health: an historical overview of the drug discovery approaches. **Natural Product Research**, v. 32, n. 16, p. 1926–1950, 2018.
- BEZERRA, A. G.; NEGRI, G.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; SMAILI, S. S.; CARLINI, E. A. Phytochemical analysis of hydroethanolic extract of *Turnera diffusa* Willd and evaluation of its effects on astrocyte cell death. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 1, p. 56–63, 2016.
- BEZERRA, M. A.; FERREIRA, S. L. C.; NOVAES, C. G.; DOS SANTOS, A. M. P.; VALASQUES, G. S.; DA MATA CERQUEIRA, U. M. F.; DOS SANTOS ALVES, J. P. Simultaneous optimization of multiple responses and its application in Analytical Chemistry – A review. **Talanta**, v. 194, p. 941–959, 2019.
- BEZERRA, M. A.; SANTELLI, R. E.; OLIVEIRA, E. P.; VILLAR, L. S.; ESCALEIRA, L. A. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. **Talanta**, v. 76, n. 5, p. 965–977, 2008.
- BISWAS, T.; DWIVEDI, U. N. Plant triterpenoid saponins: biosynthesis, in vitro production, and pharmacological relevance. **Protoplasma**, v. 256, n. 6, p. 1463–1486, 2019.
- BORGES, M. S.; ZANATTA, A. C.; SOUZA, O. A.; PELISSARI, J. H.; CAMARGO, J. G. S.; CARNEIRO, R. L.; FUNARI, C. S.; BOLZANI, V. S.; RINALDO, D. A green and sustainable method for monitoring the chemical composition of soybean: an alternative for quality control. **Phytochemical Analysis**, v. 32, n. 4, p. 562–574, 2021.
- BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1995.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 6.ed. Brasília: ANVISA, 2019.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2.ed. Brasília: ANVISA, 2021.
- BRASIL. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. a.
- BRASIL. Instrução normativa nº 02 de 13 de maio de 2014. **Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado"**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014a.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014. b.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Diário Oficial da União nº 141, Brasília, DF, 25 jul. 2017.

BRASIL. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 4.ed. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Política e Programa nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

CANTER, P. H.; THOMAS, H.; ERNST, E. **Bringing medicinal plants into cultivation: Opportunities and challenges for biotechnology**, Elsevier Current Trends, 2005.

CASSIANO, N. M.; BARREIRO, J. C.; MARTINS, L. R. R.; OLIVEIRA, R. V.; CASS, Q. B. Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas moléculas em matrizes biológicas. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 1021–1030, 2009.

ÇELİK, S. E.; ÖZYÜREK, M.; GÜÇLÜ, K.; APAK, R. Antioxidant capacity of quercetin and its glycosides in the presence of β -cyclodextrins: influence of glycosylation on inclusion complexation. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 83, n. 3–4, p. 309–319, 2015.

CHANG, Z.; ZHANG, Q.; LIANG, W.; ZHOU, K.; JIAN, P.; SHE, G.; ZHANG, L. A Comprehensive Review of the Structure Elucidation of Tannins from Terminalia Linn. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, p. 1–26, 2019.

CHARISIADIS, P.; KONTOGIANNI, V.; TSIAFOULIS, C.; TZAKOS, A.; SISKOS, M.; GEROTHANASSIS, I. ^1H -NMR as a Structural and Analytical Tool of Intra- and Intermolecular Hydrogen Bonds of Phenol-Containing Natural Products and Model Compounds. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 13643–13682, 2014.

CHYAU, C.-C.; KO, P.-T.; MAU, J.-L. Antioxidant properties of aqueous extracts from Terminalia catappa leaves. **LWT - Food Science and Technology**, v. 39, n. 10, p. 1099–1108, 2006.

CLARIDGE, T. D. W. High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry: Third Edition. **High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry: Third Edition**, p. 1–541, 2016.

COCK, I. E. The medicinal properties and phytochemistry of plants of the genus *Terminalia* (Combretaceae). **Inflammopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 203–229, 2015.

COS, P.; BRUYNE, T.; HERMANS, N.; APERS, S.; BERGHE, D.; VLIETINCK, A. Proanthocyanidins in Health Care: Current and New Trends. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 10, p. 1345–1359, 2004.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1830, n. 6, p. 3670–3695, 2013.

CUYCKENS, F.; CLAEYS, M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 39, n. 1, p. 1–15, 2004.

CUYCKENS, F.; CLAEYS, M. Determination of the glycosylation site in flavonoid mono-O-glycosides by collision-induced dissociation of electrospray-generated deprotonated and sodiated molecules. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 40, n. 3, p. 364–372, 2005.

CZERWIŃSKA, M. E.; DUDEK, M. K.; PAWŁOWSKA, K. A.; PRUŚ, A.; ZIAJA, M.; GRANICA, S. The influence of procyanidins isolated from small-leaved lime flowers (*Tilia cordata* Mill.) on human neutrophils. **Fitoterapia**, v. 127, p. 115–122, 2018.

DA SILVA JÚNIOR, W. F.; BEZERRA DE MENEZES, D. L.; DE OLIVEIRA, L. C.; KOESTER, L. S.; OLIVEIRA DE ALMEIDA, P. D.; LIMA, E. S.; DE AZEVEDO, E. P.; DA VEIGA JÚNIOR, V. F.; NEVES DE LIMA, Á. A. Inclusion Complexes of β and HP β -Cyclodextrin with α , β Amyrin and In Vitro Anti-Inflammatory Activity. **Biomolecules**, v. 9, n. 6, p. 241, 2019.

DAVID, J. P. de L.; NASCIMENTO, J. A. P.; DAVID, J. M. Produtos fitoterápicos: uma perspectiva de negócio para a indústria, um campo pouco explorado pelos farmacêuticos. **Infarma**, v. 16, n. 9/10, p. 71–76, 2004.

DE COSTA, F.; YENDO, A. C. A.; FLECK, J. D.; GOSMANN, G.; FETT-NETO, A. G. Accumulation of a bioactive triterpene saponin fraction of *Quillaja brasiliensis* leaves is associated with abiotic and biotic stresses. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 66, p. 56–62, 2013.

DE OLIVEIRA, G.; CARNEVALE NETO, F.; DEMARQUE, D.; DE SOUSA PEREIRA-JUNIOR, J.; SAMPAIO PEIXOTO FILHO, R.; DE MELO, S.; DA SILVA ALMEIDA, J.; LOPES, J.; LOPES, N. Dereplication of Flavonoid Glycoconjugates from *Adenocalymma imperatoris-maximiliani* by Untargeted Tandem Mass Spectrometry-Based Molecular Networking. **Planta Medica**, v. 83, n. 07, p. 636–646, 2016.

DE TORRE, M. P.; VIZMANOS, J. L.; CAVERO, R. Y.; CALVO, M. I. Improvement of antioxidant activity of oregano (*Origanum vulgare* L.) with an oral pharmaceutical form. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 129, p. 110424, 2020.

DEL VALLE, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochemistry**, v. 39, n. 9, p. 1033–1046, 2004.

DELCAMBRE, A.; SAUCIER, C. Identification of new flavan-3-ol monoglycosides by UHPLC-ESI-Q-TOF in grapes and wine. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 47, n. 6, p. 727–736, 2012.

DERRINGER, G.; SUICH, R. Simultaneous Optimization of Several Response Variables. **Journal of Quality Technology**, v. 12, n. 4, p. 214–219, 1980.

DI STASI, L. C.; COSTA, M.; MENDAÇOLLI, S. L. J.; KIRIZAWA, M.; GOMES, C.; TROLIN, G. Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the state of São Paulo. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 24, n. 2–3, p. 205–211, 1988.

DIL, F. A.; RANJKESH, Z.; GOODARZI, M. T. A systematic review of antiglycation medicinal plants. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 2, p. 1225–1229, 2019.

DOEHLERT, D. H. Uniform Shell Designs. **Applied Statistics**, v. 19, n. 3, p. 231–239, 1970.

DOMON, B.; COSTELLO, C. E. A systematic nomenclature for carbohydrate fragmentations in FAB-MS/MS spectra of glycoconjugates. **Glycoconjugate Journal**, v. 5, n. 4, p. 397–409, 1988.

DOS SANTOS LIMA, B.; SHANMUGAM, S.; DE SOUZA SIQUEIRA QUINTANS, J.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; DE SOUZA ARAÚJO, A. A. Inclusion complex with cyclodextrins enhances the bioavailability of flavonoid compounds: a systematic review. **Phytochemistry Reviews**, v. 18, n. 5, p. 1337–1359, 2019.

DOS SANTOS, R. de C.; BONAMIN, F.; PÉRICO, L. L.; RODRIGUES, V. P.; ZANATTA, A. C.; RODRIGUES, C. M.; SANNOMIYA, M.; DOS SANTOS RAMOS, M. A.; BONIFÁCIO, B. V.; BAUAB, T. M.; TAMASHIRO, J.; DA ROCHA, L. R. M.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A. Byrsonima intermedia A. Juss partitions promote gastroprotection against peptic ulcers and improve healing through antioxidant and anti-inflammatory activities. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 1112–1123, 2019.

DUNN, W. B.; BROADHURST, D. I.; ATHERTON, H. J.; GOODACRE, R.; GRIFFIN, J. L. Systems level studies of mammalian metabolomes: The roles of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 1, p. 387–426, 2011.

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, 2016.

EILERS, P. H. C.; BOELEN, H. F. M. Baseline correction with asymmetric least squares smoothing. **Leiden University Medical Centre Report**, v. 1, n. 1, p. 5, 2005.

EMA, European Medicines Agency. **Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba**. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2009. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use_en.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

EMA, European Medicines Agency. **Assessment report on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium**. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment, 2013. a. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/04/WC500165886.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2021.

EMA, European Medicines Agency. **Community herbal monograph on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium**. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2013. b. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-camellia-sinensis-l-kuntze-non-fermentatum-folium_en.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

EMA, European Medicines Agency. **Assessment report on *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix**. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2014. a. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-panax-ginseng-ca-meyer-radix_en.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

EMA, European Medicines Agency. **Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A.Meyer, radix**. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2014. b. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-panax-ginseng-ca-meyer-radix_en.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

EMA, European Medicines Agency. **Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba**. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2014. c. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/06/WC500168966.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

EMA, European Medicines Agency. **European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium**. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) European, 2015. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

EMA, European Medicines Agency. **European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix**. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

EMA, European Medicines Agency. **Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products**. 2011.

ERB, M.; KLIEBENSTEIN, D. J. Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. **Plant Physiology**, v. 184, n. 1, p. 39–52, 2020.

ESPANHA, L. G.; RESENDE, F. A.; DE SOUSA LIMA NETO, J.; BOLDRIN, P. K.; NOGUEIRA, C. H.; DE CAMARGO, M. S.; DE GRANDIS, R. A.; DOS SANTOS, L. C.; VILEGAS, W.; VARANDA, E. A. Mutagenicity and antimutagenicity of six Brazilian Byrsonima species assessed by the Ames test. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 182, 2014.

FANG, Z.; SUN, K.; LIU, X.; ZHOU, H.; SONG, W.; CHEN, H.; WEI, S. Structural characterization of ellagitannin-rich fractions from leaves of three Sonneratia species, and their antioxidant activity and α -amylase inhibitory effect and mechanism. **International Journal of Food Properties**, v. 22, n. 1, p. 1760–1772, 2019.

FDA. Food and Drug Administration. Botanical drug development guidance for industry. **Pharmaceutical Quality/CMC Revision**, v. 1, 2016.

FEKETE, S.; SADAT-NOORBAKHSH, V.; SCHELLING, C.; MOLNÁR, I.; GUILLARME, D.; RUDAZ, S.; VEUTHEY, J. L. Implementation of a generic liquid chromatographic method development workflow: Application to the analysis of phytocannabinoids and Cannabis sativa extracts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 155, p. 116–124, 2018.

FERREIRA, S. L. C.; DOS SANTOS, W. N. .; QUINTELLA, C. M.; NETO, B. B.; BOSQUE-SENDRA, J. M. Doehlert matrix: a chemometric tool for analytical chemistry-review. **Talanta**, v. 63, n. 4, p. 1061–1067, 2004.

FERREIRA, S. L.; LEMOS, V. A.; DE CARVALHO, V. S.; DA SILVA, E. G. P.; QUEIROZ, A. F.; FELIX, C. S.; DA SILVA, D. L.; DOURADO, G. B.; OLIVEIRA, R. V. Multivariate optimization techniques in analytical chemistry - an overview. **Microchemical Journal**, v. 140, p. 176–182, 2018.

FERRERES, F.; GIL-IZQUIERDO, A.; ANDRADE, P. B.; VALENTÃO, P.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A. Characterization of C-glycosyl flavones O-glycosylated by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1161, n. 1–2, p. 214–223, 2007.

FRAIGE, K.; DAMETTO, A. C.; ZERAIK, M. L.; DE FREITAS, L.; SARAIVA, A. C.; MEDEIROS, A. I.; CASTRO-GAMBOA, I.; CAVALHEIRO, A. J.; SILVA, D. H. S.; LOPES, N. P.; BOLZANI, V. S. Dereplication by HPLC-DAD-ESI-MS/MS and Screening for Biological Activities of Byrsonima Species (Malpighiaceae). **Phytochemical Analysis**, v. 29, n. 2, p. 196–204, 2018.

FUNARI, C. S.; CARNEIRO, R. L.; ANDRADE, A. M.; HILDER, E. F.; CAVALHEIRO, A. J. Green chromatographic fingerprinting: An environmentally friendly approach for the development of separation methods for fingerprinting complex matrices. **Journal of Separation Science**, v. 37, n. 1–2, p. 37–44, 2014. a.

FUNARI, C. S.; CARNEIRO, R. L.; CAVALHEIRO, A. J.; HILDER, E. F. A trade off between separation, detection and sustainability in liquid chromatographic fingerprinting. **Journal of Chromatography A**, v. 1354, p. 34–42, 2014. b.

FUNARI, C. S.; CARNEIRO, R. L.; CREESE, M. E.; LEME, G. M.; CAVALHEIRO, A. J.; HILDER, E. F. On Track for a Truly Green Propolis-Fingerprinting Propolis Samples from Seven Countries by Means of a Fully Green Approach. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 4, n. 12, p. 7110–7117, 2016.

GABER, Y.; TÖRNVALL, U.; KUMAR, M. A.; ALI AMIN, M.; HATTI-KAUL, R. HPLC-EAT (Environmental Assessment Tool): A tool for profiling safety, health and environmental impacts of liquid chromatography methods. **Green Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 2021–2025, 2011.

GALAON, T.; BACALUM, E.; CHEREGI, M.; DAVID, V. Retention Studies for Large Volume Injection of Aromatic Solvents on Phenyl-Silica Based Stationary Phase in RP-LC. **Journal of Chromatographic Science**, v. 51, n. 2, p. 166–172, 2013.

GAŁUSZKA, A.; MIGASZEWSKI, Z.; NAMIEŚNIK, J. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 50, p. 78–84, 2013.

GALVÃO, J. G.; SILVA, V. F.; FERREIRA, S. G.; FRANÇA, F. R. M.; SANTOS, D. A.; FREITAS, L. S.; ALVES, P. B.; ARAÚJO, A. A. S.; CAVALCANTI, S. C. H.; NUNES, R. S. β -cyclodextrin inclusion complexes containing Citrus sinensis (L.) Osbeck essential oil: An alternative to control Aedes aegypti larvae. **Thermochimica Acta**, v. 608, p. 14–19, 2015.

GHORBANPOUR, M.; VARMA, A. **Medicinal Plants and Environmental Challenges**. Cham: Springer International Publishing, 2017.

GRANATO, D.; SHAHIDI, F.; WROLSTAD, R.; KILMARTIN, P.; MELTON, L. D.; HIDALGO, F. J.; MIYASHITA, K.; CAMP, J. Van; ALASALVAR, C.; ISMAIL, A. B.; ELMORE, S.; BIRCH, G. G.; CHARALAMPOPOULOS, D.; ASTLEY, S. B.; PEGG, R.; ZHOU, P.; FINGLAS, P. Antioxidant activity, total phenolics and flavonoids contents: Should we ban in vitro screening methods? **Food Chemistry**, v. 264, p. 471–475, 2018.

GREATBANKS, D.; PICKFORD, R. Cyclodextrins as chiral complexing agents in water, and their application to optical purity measurements. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 208–215, 1987.

GU, L.; KELM, M. A.; HAMMERSTONE, J. F.; ZHANG, Z.; BEECHER, G.; HOLDEN, J.; HAYTOWITZ, D.; PRIOR, R. L. Liquid chromatographic/electrospray ionization mass spectrometric studies of proanthocyanidins in foods. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 38, n. 12, p. 1272–1280, 2003.

GUILHON-SIMPLICIO, F.; MACHADO, T. M.; DO NASCIMENTO, L. F.; SOUZA, R. da S.; KOOLEN, H. H. F.; DA SILVA, F. M. A.; ACHO, L. D. R.; DOS SANTOS, A. R. S.; COS, P.; PEREIRA, M. de M.; LIMA, E. S. Chemical Composition and Antioxidant, Antinociceptive, and Anti-inflammatory Activities of Four Amazonian Byrsonima Species. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 11, p. 1686–1693, 2017.

HĂDĂRUGĂ, N. G.; BANDUR, G. N.; DAVID, I.; HĂDĂRUGĂ, D. I. A review on thermal analyses of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. **Environmental Chemistry Letters**, v. 17, n. 1, p. 349–373, 2019.

HAÏDARA, M.; DÉNOU, A.; HADDAD, M.; CAMARA, A.; TRAORÉ, K.; AUBOUY, A.; BOURDY, G.; SANOGO, R. Evaluation of Anti-inflammatory, Anti-pyretic, Analgesic, and Hepatoprotective Properties of Terminalia macroptera. **Planta Medica International Open**, v. 7, p. 58–67, 2020.

HALLIWELL, B. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. **Plant Physiology**, v. 141, n. 2, p. 312–322, 2006.

HAN, Y.; ZHANG, A.-H.; ZHANG, Y.-Z.; SUN, H.; MENG, X.-C.; WANG, X.-J. Chemical metabolomics for investigating the protective effectiveness of Acanthopanax senticosus Harms leaf against acute promyelocytic leukemia. **RSC Advances**, v. 8, n. 22, p. 11983–11990, 2018.

HARBORNE, J. B. **The Flavonoids**: Advances in Research Since 1986. London: Chapman & Hall, 1994.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 2, p. 111–129, 2015.

HENDRICKSON, H. P.; KAUFMAN, A. D.; LUNTE, C. E. Electrochemistry of catechol-containing flavonoids. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 12, n. 3, p. 325–334, 1994.

HEREDIA-VIEIRA, S. C.; SIMONET, A. M.; VILEGAS, W.; MACÍAS, F. A. Unusual C,O-Fused Glycosylapigenins from Serjania marginata Leaves. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 1, p. 77–84, 2015.

- HOURIET, J.; ALLARD, P.-M.; QUEIROZ, E. F.; MARCOURT, L.; GAUDRY, A.; VALLIN, L.; LI, S.; LIN, Y.; WANG, R.; KUCHTA, K.; WOLFENDER, J.-L. A Mass Spectrometry Based Metabolite Profiling Workflow for Selecting Abundant Specific Markers and Their Structurally Related Multi-Component Signatures in Traditional Chinese Medicine Multi-Herb Formulae. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 578346, 2020.
- HUANG, D.; BOXIN, O. U.; PRIOR, R. L. The chemistry behind antioxidant capacity assays. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1841–1856, 2005.
- HUANG, H.; ULLAH, F.; ZHOU, D.-X.; YI, M.; ZHAO, Y. Mechanisms of ROS Regulation of Plant Development and Stress Responses. **Frontiers in Plant Science**, v. 10, 2019.
- ICH. International Conference on Harmonization. **ICH harmonized tripartite guideline: validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1)**, 2005.
- NCBI, National Center for Biotechnology Information. **PubChem Annotation Record for Methanol**. Hazardous Substances Data Bank (HSDB), 2021. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/93>>. Acesso em: 07 jul. 2021.
- ISAH, T. Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. **Biological Research**, v. 52, n. 1, p. 39, 2019.
- JACQUES, D.; HASLAM, E.; BEDFORD, G. R.; GREATBANKS, D. Plant proanthocyanidins. Part II. Proanthocyanidin-A2 and its derivatives. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 2663–2671, 1974.
- JAJIC, I.; SARNA, T.; STRZALKA, K. Senescence, Stress, and Reactive Oxygen Species. **Plants**, v. 4, n. 3, p. 393–411, 2015.
- JASKI, J. M.; BARÃO, C. E.; MORAIS LIÃO, L.; SILVA PINTO, V.; ZANOELO, E. F.; CARDOZO-FILHO, L. β -Cyclodextrin complexation of extracts of olive leaves obtained by pressurized liquid extraction. **Industrial Crops and Products**, v. 129, p. 662–672, 2019.
- Jl, H. G.; LEE, Y. R.; LEE, M. S.; HWANG, K. H.; PARK, C. Y.; KIM, E. H.; PARK, J. S.; HONG, Y. S. Diverse Metabolite Variations in Tea (*Camellia sinensis* L.) Leaves Grown under Various Shade Conditions Revisited: A Metabolomics Study. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 8, p. 1889–1897, 2018.
- JIANG, N.; DOSEFF, A.; GROTEWOLD, E. Flavones: From Biosynthesis to Health Benefits. **Plants**, v. 5, n. 2, p. 27, 2016.
- KAMILOGLU, S.; TOMAS, M.; OZDAL, T.; CAPANOGLU, E. Effect of food matrix on the content and bioavailability of flavonoids. **Trends in Food Science & Technology**, 2020.
- KARAGEORGOU, E.; SAMANIDOU, V. Youden test application in robustness assays during method validation. **Journal of Chromatography A**, v. 1353, p. 131–139, 2014.

KARAGEORGOU, P.; MANETAS, Y. The importance of being red when young: anthocyanins and the protection of young leaves of *Quercus coccifera* from insect herbivory and excess light. **Tree Physiology**, v. 26, n. 5, p. 613–621, 2006.

KARAS, D.; ULRICHOVÁ, J.; VALENTOVÁ, K. Galloylation of polyphenols alters their biological activity. **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 223–240, 2017.

KATZ, L.; BALTZ, R. H. Natural product discovery: past, present, and future. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 43, p. 155–176, 2016.

KELLOGG, J. J.; GRAF, T. N.; PAINE, M. F.; MCCUNE, J. S.; KVALHEIM, O. M.; OBERLIES, N. H.; CECH, N. B. Comparison of Metabolomics Approaches for Evaluating the Variability of Complex Botanical Preparations: Green Tea (*Camellia sinensis*) as a Case Study. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 5, p. 1457–1466, 2017.

KIM, S.; CHEN, J.; CHENG, T.; GINDULYTE, A.; HE, J.; HE, S.; LI, Q.; SHOEMAKER, B. A.; THIESSEN, P. A.; YU, B.; ZASLAVSKY, L.; ZHANG, J.; BOLTON, E. E. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D1388–D1395, 2021.

KOŁODZIEJ, H. ¹H NMR spectral studies of procyanidin derivatives: diagnostic ¹H NMR parameters applicable to the structural elucidation of oligomeric procyanidins. In: HEMINGWAY, R. W.; LAKS, P. E. (Eds.). **Plant Polyphenols - Synthesis, Properties, Significance**. New York: Plenum Press, 1992. p. 295–319.

KRASZNI, M.; MAROSI, A.; LARIVE, C. K. NMR assignments and the acid–base characterization of the pomegranate ellagitannin punicalagin in the acidic pH-range. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 17, p. 5807–5816, 2013.

KUNLE, O. F.; EGHAREVBA, H. O.; AHMADU, P. O. Standardization of herbal medicines - A review. **International Journal of Biodiversity and Conservation**, v. 4, n. 3, p. 101–112, 2012.

LAMBERS, H.; DE BRITTO COSTA, P.; OLIVEIRA, R. S.; SILVEIRA, F. A. O. Towards more sustainable cropping systems: lessons from native Cerrado species. **Theoretical and Experimental Plant Physiology**, v. 32, n. 3, p. 175–194, 2020.

LI, H.-J.; DEINZER, M. L. Tandem Mass Spectrometry for Sequencing Proanthocyanidins. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 4, p. 1739–1748, 2007.

LI, Q. M.; VAN DEN HEUVEL, H.; DILLEN, L.; CLAEYS, M. Differentiation of 6-C- and 8-C-glycosidic flavonoids by positive ion fast atom bombardment and tandem mass spectrometry. **Biological Mass Spectrometry**, v. 21, n. 4, p. 213–221, 1992.

LI, Y.-J.; WEI, H.-L.; QI, L.-W.; CHEN, J.; REN, M.-T.; LI, P. Characterization and identification of saponins in *Achyranthes bidentata* by rapid-resolution liquid chromatography with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 24, n. 20, p. 2975–2985, 2010.

LIEBELT, D. J.; JORDAN, J. T.; DOHERTY, C. J. Only a matter of time: the impact of daily and seasonal rhythms on phytochemicals. **Phytochemistry Reviews**, v. 18, n. 6, p. 1409–1433, 2019.

LIN, T.-C.; HSU, F.-L. Tannin and Related Compounds from *Terminalia catappa* and *Terminalia parviflora*. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 46, p. 1–6, 1999.

LIN, Y.-L.; KUO, Y.-H.; SHIAO, M.-S.; CHEN, C.-C.; OU, J.-C. Flavonoid Glycosides from *Terminalia catappa* L. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 47, n. 1, p. 253–256, 2000.

LIU, H.; LAM, L.; DASGUPTA, P. K. Expanding the linear dynamic range for multiple reaction monitoring in quantitative liquid chromatography–tandem mass spectrometry utilizing natural isotopologue transitions. **Talanta**, v. 87, n. 1, p. 307–310, 2011.

LIU, Q.; KHAKIMOV, B.; CÁRDENAS, P. D.; COZZI, F.; OLSEN, C. E.; JENSEN, K. R.; HAUSER, T. P.; BAK, S. The cytochrome P450 CYP72A552 is key to production of hederagenin-based saponins that mediate plant defense against herbivores. **New Phytologist**, v. 222, n. 3, p. 1599–1609, 2019.

LIU, Y.; SEERAM, N. P. Liquid chromatography coupled with time-of-flight tandem mass spectrometry for comprehensive phenolic characterization of pomegranate fruit and flower extracts used as ingredients in botanical dietary supplements. **Journal of Separation Science**, v. 41, n. 15, p. 3022–3033, 2018.

LOU, H.; YAMAZAKI, Y.; SASAKI, T.; UCHIDA, M.; TANAKA, H.; OKA, S. A-type proanthocyanidins from peanut skins. **Phytochemistry**, v. 51, n. 2, p. 297–308, 1999.

LUNCEFORD, N.; GUGLIUCCI, A. *Ilex paraguariensis* extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. **Fitoterapia**, v. 76, n. 5, p. 419–427, 2005.

MA, X.; MOILANEN, J.; LAAKSONEN, O.; YANG, W.; TENHU, E.; YANG, B. Phenolic compounds and antioxidant activities of tea-type infusions processed from sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides*) leaves. **Food Chemistry**, v. 272, p. 1–11, 2019.

MABRY, T. J.; MARKHAM, K. R.; THOMAS, M. B. The Ultraviolet Spectra of Flavones and Flavonols. In: **The Systematic Identification of Flavonoids**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1970. p. 41–164.

MANDLOI, S.; MISHRA, R.; VARMA, R.; VARUGHESE, B.; TRIPATHI, J. A study on phytochemical and antifungal activity of leaf extracts of *Terminalia catappa*. **International of Pharma and Bio Sciences**, v. 4, n. 13, p. 85–93, 2013.

MANNOCHIO-RUSSO, H.; BUENO, P. C. P.; BAUERMEISTER, A.; DE ALMEIDA, R. F.; DORRESTEIN, P. C.; CAVALHEIRO, A. J.; BOLZANI, V. S. Can Statistical Evaluation Tools for Chromatographic Method Development Assist in the Natural Products Workflow? A Case Study on Selected Species of the Plant Family Malpighiaceae. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 11, p. 3239–3249, 2020.

MANSOOR AHMED, S.; SWAMY, V. B.; GOPKUMAR DHANAPAL, P. R.; CHANDRASHEKARA, V. Anti-Diabetic Activity of Terminalia catappa Linn. Leaf Extracts in Alloxan-Induced Diabetic Rats. **Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics**, v. 4, n. 1, p. 36–39, 2005.

MENA, P.; CALANI, L.; DALL'ASTA, C.; GALAVERNA, G.; GARCÍA-VIGUERA, C.; BRUNI, R.; CROZIER, A.; DEL RIO, D. Rapid and comprehensive evaluation of (Poly)phenolic compounds in pomegranate (Punica granatum L.) Juice by UHPLC-MSn. **Molecules**, v. 17, n. 12, p. 14821–14840, 2012.

MERKEN, H. M.; BEECHER, G. R. Measurement of Food Flavonoids by High-Performance Liquid Chromatography: A Review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 3, p. 577–599, 2000.

MININEL, F. J. **Estudo Fitoquímico de extratos polares e infusão polares e infusão das folhas de Terminalia catappa L. (COMBRETACEAE) e avaliação das suas atividades antiulcerogênica e mutagênica**. 2015. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2015.

MININEL, F. J.; LEONARDO JUNIOR, C. S.; ESPANHA, L. G.; RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; LEITE, C. Q. F.; VILEGAS, W.; DOS SANTOS, L. C. Characterization and Quantification of Compounds in the Hydroalcoholic Extract of the Leaves from Terminalia catappa Linn. (Combretaceae) and Their Mutagenic Activity . **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 1–11, 2014.

MOILANEN, J.; SINKKONEN, J.; SALMINEN, J.-P. Characterization of bioactive plant ellagitannins by chromatographic, spectroscopic and mass spectrometric methods. **Chemoecology**, v. 23, n. 3, p. 165–179, 2013.

MONTGOMERY, D. C. **Design and analysis of experiments**. 10th ed. Wiley, 2019.

MOREIRA, L. Q.; VILELA, F. C.; ORLANDI, L.; DIAS, D. F.; SANTOS, A. L. A.; DA SILVA, M. A.; PAIVA, R.; ALVES-DA-SILVA, G.; GIUSTI-PAIVA, A. Anti-inflammatory effect of extract and fractions from the leaves of Byrsonima intermedia A. Juss. in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 138, n. 2, p. 610–615, 2011.

MOREIRA, R. P. de M.; AUGUSTO, C.; BATISTA, S.; NETO, G. G. “Check List” de Angiospermas da vegetação marginal da estrada Santo Antônio de Leverger - Mimoso, Pantanal de Mato Grosso. **FLOVET - Boletim do Grupo de Pesquisa da Flora, Vegetação e Etnobotânica**, v. 1, n. 5, p. 1–21, 2013.

MOSES, T.; PAPADOPOULOU, K. K.; OSBOURN, A. Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 49, n. 6, p. 439–462, 2014.

- MURA, P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: A review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 113, p. 226–238, 2015.
- NOGUEIRA, R. C.; PAIVA, R.; CASTRO, A. H. De; VIEIRA, C. V.; ABBADE, L. C.; ALVARENGA, A. A. Germinação in vitro de murici-pequeno (*Byrsonima intermedia* A. Juss.). **Ciência e Agrotecnologia**, v. 28, n. 5, p. 1053–1059, 2004.
- OELRICHS, P. B.; PEARCE, C. M.; ZHU, J.; FILIPPICH, L. J. Isolation and structure determination of terminalin A toxic condensed tannin from *Terminalia oblongata*. **Natural toxins**, v. 2, n. 3, p. 144–50, 1994.
- OHARA, R.; PÉRICO, L. L.; RODRIGUES, V. P.; BUENO, G.; ZANATTA, A. C.; CAMPANER DOS SANTOS, L.; VILEGAS, W.; CONSTATINO, F. B.; JUSTULIN, L. A.; HIRUMA-LIMA, C. A. *Terminalia catappa* L. infusion accelerates the healing process of gastric ischemia-reperfusion injury in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 256, p. 112793, 2020.
- OLIVEIRA, M. I. B.; POLIDO, C. do A.; COSTA, L. C.; FAVA, W. S. Sistema reprodutivo e polinização de *Byrsonima intermedia* A. Juss. (Malpighiaceae) em Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, n. 1, p. 756–758, 2007.
- OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 641–650, 2010.
- OLIVES, A. I.; GONZAÍEZ-RUIZ, V.; MARTÍN, M. A. Sustainable and Eco-Friendly Alternatives for Liquid Chromatographic Analysis. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 5, n. 7, 5618–5634, 2017.
- ORY, L.; NAZIH, E. H.; DAOUD, S.; MOCQUARD, J.; BOURJOT, M.; MARGUERITTE, L.; DELSUC, M. A.; BARD, J. M.; POUCHUS, Y. F.; BERTRAND, S.; ROULLIER, C. Targeting bioactive compounds in natural extracts - Development of a comprehensive workflow combining chemical and biological data. **Analytica Chimica Acta**, v. 1070, p. 29–42, 2019.
- PACHECO-FERNÁNDEZ, I.; PINO, V. Green solvents in analytical chemistry. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 18, p. 42–50, 2019.
- PACZKOWSKA, M.; MIZERA, M.; PIOTROWSKA, H.; SZYMANOWSKA-POWAŁOWSKA, D.; LEWANDOWSKA, K.; GOSCIANSKA, J.; PIETRZAK, R.; BEDNARSKI, W.; MAJKA, Z.; CIELECKA-PIONTEK, J. Complex of Rutin with β -Cyclodextrin as Potential Delivery System. **PLOS ONE**, v. 10, n. 3, p. e0120858, 2015.
- PANDEY, P.; SENTHIL-KUMAR, M. Plant-pathogen interaction in the presence of abiotic stress: What do we know about plant responses? **Plant Physiology Reports**, v. 24, n. 4, p. 541–549, 2019.

- PAUDEL, G.; BILOVA, T.; SCHMIDT, R.; GREIFENHAGEN, U.; BERGER, R.; TARAKHOVSKAYA, E.; STÖCKHARDT, S.; BALCKE, G. U.; HUMBECK, K.; BRANDT, W.; SINZ, A.; VOGT, T.; BIRKEMEYER, C.; WESSJOHANN, L.; FROLOV, A. Osmotic stress is accompanied by protein glycation in *Arabidopsis thaliana*. **Journal of Experimental Botany**, v. 67, n. 22, p. 6283–6295, 2016.
- PAULETTI, P. M.; CASTRO-GAMBOA, I.; SIQUEIRA SILVA, D. H.; YOUNG, M. C. M.; TOMAZELA, D. M.; EBERLIN, M. N.; DA SILVA BOLZANI, V. New Antioxidant C - Glucosylxanones from the Stems of *Arrabidaea samydoides*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 10, p. 1384–1387, 2003.
- PEIXOTO SOBRINHO, T. J. da S.; SILVA, C. H. T. P. Da; NASCIMENTO, J. E. Do; MONTEIRO, J. M.; ALBUQUERQUE, U. P. De; AMORIM, E. L. C. De. Validação de metodologia espectrofotométrica para quantificação dos flavonóides de *Bauhinia cheilantha* (Bongard) Steudel. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 683–689, 2008.
- PEKAL, A.; PYRZYNSKA, K. Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay. **Food Analytical Methods**, v. 7, n. 9, p. 1776–1782, 2014.
- PELISSARI, J. H.; BRAGAGNOLO, F. S.; PEREIRA, F. M. V.; BORGES, M. S.; DE FUNARI, C. S.; RINALDO, D. Green and Multivariate Approach to Obtain a Fingerprint of Red Wines by HPLC-PAD. **Food Analytical Methods**, v. 14, n. 8, p. 1654–1665, 2021.
- PENA-PEREIRA, F.; WOJNOWSKI, W.; TOBISZEWSKI, M. AGREE – Analytical GREEnness metric approach and software. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 14, p. 10076–10082, 2020.
- PEREIRA, V. V.; BOREL, C. R.; SILVA, R. R. Phytochemical screening, total phenolic content and antioxidant activity of *Byrsonima* species. **Natural Product Research**, v. 29, n. 15, p. 1461–1465, 2015.
- PÉREZ-MAGARIÑO, S.; REVILLA, I.; GONZÁLEZ-SANJOSÉ, M. .; BELTRÁN, S. Various applications of liquid chromatography–mass spectrometry to the analysis of phenolic compounds. **Journal of Chromatography A**, v. 847, n. 1–2, p. 75–81, 1999.
- PÉRICO, L. L.; HEREDIA-VIEIRA, S. C.; BESERRA, F. P.; DE CÁSSIA DOS SANTOS, R.; WEISS, M. B.; RESENDE, F. A.; DOS SANTOS RAMOS, M. A.; BONIFÁCIO, B. V.; BAUAB, T. M.; VARANDA, E. A.; DE GOBBI, J. I. F.; DA ROCHA, L. R. M.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A. Does the gastroprotective action of a medicinal plant ensure healing effects? An integrative study of the biological effects of *Serjania marginata* Casar. (Sapindaceae) in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 172, p. 312–324, 2015.
- PESSINE, F. B. T.; CALDERINI, A.; ALEXANDRINO, G. L. Review: Cyclodextrin Inclusion Complexes Probed by NMR Techniques. In: DONG-HYUN, K. (ed.). **Magnetic Resonance Spectroscopy**. Rijeka: InTech, 2012.

PFUNDSTEIN, B.; EL DESOUKY, S. K.; HULL, W. E.; HAUBNER, R.; ERBEN, G.; OWEN, R. W. Polyphenolic compounds in the fruits of Egyptian medicinal plants (*Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* and *Terminalia horrida*): Characterization, quantitation and determination of antioxidant capacities. **Phytochemistry**, v. 71, n. 10, p. 1132–1148, 2010.

PILON, A. C.; GU, H.; RAFTERY, D.; BOLZANI, V. da S.; LOPES, N. P.; CASTRO-GAMBOA, I.; CARNEVALE NETO, F. Mass Spectral Similarity Networking and Gas-Phase Fragmentation Reactions in the Structural Analysis of Flavonoid Glycoconjugates. **Analytical Chemistry**, v. 91, n. 16, p. 10413–10423, 2019.

PILON, A.; VIEIRA, N.; AMARAL, J.; MONTEIRO, A.; SILVA, R.; SPÍNDOLA, L.; CASTRO-GAMBOA, I.; LOPES, N. Redes moleculares: uma análise sobre anotações e descoberta de novos ativos. **Química Nova**, v. 00, p. 1–12, 2021.

PIMENTEL, M. F.; NETO, B. B. Calibração: uma revisão para químicos. **Química Nova**, v. 19, n. 3, p. 268–277, 1996.

PINHEIRO SILVA, L.; DAMACENA DE ANGELIS, C.; BONAMIN, F.; KUSHIMA, H.; JOSÉ MININEL, F.; CAMPANER DOS SANTOS, L.; KARINA DELELLA, F.; LUIS FELISBINO, S.; VILEGAS, W.; REGINA MACHADO DA ROCHA, L.; APARECIDO DOS SANTOS RAMOS, M.; MARIA BAUAB, T.; TOMA, W.; AKIKO HIRUMA-LIMA, C. *Terminalia catappa* L.: A medicinal plant from the Caribbean pharmacopeia with anti-*Helicobacter pylori* and antiulcer action in experimental rodent models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 159, p. 285–295, 2015.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v. I e II.

PRITCHARD, J. D. Health Protection Agency Compendium of Chemical Hazards: Methanol. **Public Health England**, 2011.

QUIFER-RADA, P.; VALLVERDÚ-QUERALT, A.; MARTÍNEZ-HUÉLAMO, M.; CHIVA-BLANCH, G.; JÁUREGUI, O.; ESTRUCH, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. A comprehensive characterisation of beer polyphenols by high resolution mass spectrometry (LC–ESI-LTQ-Orbitrap-MS). **Food Chemistry**, v. 169, p. 336–343, 2015.

RAI, A.; SAITO, K.; YAMAZAKI, M. Integrated omics analysis of specialized metabolism in medicinal plants. **The Plant Journal**, v. 90, n. 4, p. 764–787, 2017.

RAMKISSOON, J. S.; MAHOMOODALLY, M. F.; AHMED, N.; SUBRATTY, A. H. Antioxidant and anti-glycation activities correlates with phenolic composition of tropical medicinal herbs. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 6, n. 7, p. 561–569, 2013.

RAUF, A.; IMRAN, M.; ABU-IZNEID, T.; HAQ, I.-U.; PATEL, S.; PAN, X.; NAZ, S.; SANCHES SILVA, A.; SAEED, F.; RASUL SULERIA, H. A. Proanthocyanidins: A comprehensive review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 116, p. 108999, 2019.

- RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; YANG, M.; RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 9–10, p. 1231–1237, 1999.
- REDDY, M.; GUPTA, S.; JACOB, M.; KHAN, S.; FERREIRA, D. Antioxidant, Antimalarial and Antimicrobial Activities of Tannin-Rich Fractions, Ellagitannins and Phenolic Acids from *Punica granatum* L. **Planta Medica**, v. 73, n. 5, p. 461–467, 2007.
- RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771–780, 2004.
- RINALDO, D.; BATISTA, J. M.; RODRIGUES, J.; BENFATTI, A. C.; RODRIGUES, C. M.; DOS SANTOS, L. C.; FURLAN, M.; VILEGAS, W. Determination of catechin diastereomers from the leaves of *Byrsonima* species using chiral HPLC-PAD-CD. **Chirality**, v. 22, n. 8, p. 726–733, 2010.
- ROBSON, T. M.; KLEM, K.; URBAN, O.; JANSEN, M. A. K. Re-interpreting plant morphological responses to UV-B radiation. **Plant, Cell & Environment**, v. 38, n. 5, p. 856–866, 2015.
- RODAL, M. J. N.; NASCIMENTO, L. M. Do. Levantamento florístico da floresta serrana da reserva biológica de Serra Negra, microrregião de Itaparica, Pernambuco, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 16, n. 4, p. 481–500, 2002.
- RODRIGUES, C. M. **Caracterização quali e quantitativa de metabólitos secundários em extratos vegetais**. 2007. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2007.
- ROHR, G. E.; MEIER, B.; STICHER, O. Evaluation of different detection modes for the analysis of procyanidins in leaves and flowers of *Crataegus* spp. Part I. Diode array and electrochemical detection. **Phytochemical Analysis**, v. 11, n. 2, p. 106–112, 2000.
- SALEM, M. A.; DE SOUZA, L. P.; SERAG, A.; FERNIE, A. R.; FARAG, M. A.; EZZAT, S. M.; ALSEEKH, S. Metabolomics in the context of plant natural products research: From sample preparation to metabolite analysis. **Molecules**, v. 10, n. 1, p. 37, 2020.
- SALINAS-SÁNCHEZ, D.; JIMÉNEZ-FERRER, E.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, V.; ZAMILPA, A.; GONZÁLEZ-CORTAZAR, M.; TORTORIELLO, J.; HERRERA-RUIZ, M. Anti-Inflammatory Activity of a Polymeric Proanthocyanidin from *Serjania schiedeanii*. **Molecules**, v. 22, n. 6, p. 863, 2017.
- SAMPAIO, B. L.; EDRADA-EBEL, R.; DA COSTA, F. B. Effect of the environment on the secondary metabolic profile of *Tithonia diversifolia*: a model for environmental metabolomics of plants. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 29265, 2016.

SANNOMIYA, M.; CARDOSO, C. R. P.; FIGUEIREDO, M. E.; RODRIGUES, C. M.; DOS SANTOS, L. C.; DOS SANTOS, F. V.; SERPELONI, J. M.; CÓLUS, I. M. S.; VILEGAS, W.; VARANDA, E. A. Mutagenic evaluation and chemical investigation of *Byrsonima intermedia* A. Juss. leaf extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 112, n. 2, p. 319–326, 2007.

SANTOS, R. C.; KUSHIMA, H.; RODRIGUES, C. M.; SANNOMIYA, M.; ROCHA, L. R. M.; BAUAB, T. M.; TAMASHIRO, J.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A. *Byrsonima intermedia* A. Juss.: Gastric and duodenal anti-ulcer, antimicrobial and antidiarrheal effects in experimental rodent models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, n. 2, p. 203–212, 2012.

SERPELONI, J. M.; SPECIAN, A. F. L.; RIBEIRO, D. L.; TUTTIS, K.; HEREDIA-VIEIRA, S. C.; VILEGAS, W.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, W.; VARANDA, E. A.; CÓLUS, I. M. Selective anticancer effects of *Serjania marginata* Casar. extract in gastric cells are mediated by antioxidant response. **Environmental Toxicology**, v. 36, n. 8, p. 1544–1556, 2021.

SHAHAT, A. A.; COS, P.; DE BRUYNE, T.; APERS, S.; HAMMOUDA, F. M.; ISMAIL, S. I.; AZZAM, S.; CLAEYS, M.; GOOVAERTS, E.; PIETERS, L.; VANDEN BERGHE, D.; VLIETINCK, A. J. Antiviral and Antioxidant Activity of Flavonoids and Proanthocyanidins from *Crataegus sinaica*. **Planta Medica**, v. 68, n. 6, p. 539–541, 2002.

SHANNON, P. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. **Genome Research**, v. 13, n. 11, p. 2498–2504, 2003.

SHI, J.-H.; CHEN, K.; XU, Y. Characterization of the inclusion interaction between prednisolone and di-O-methyl- β -cyclodextrin: Spectroscopic methods and molecular modeling. **Journal of Molecular Liquids**, v. 194, p. 172–178, 2014.

SINGH, A.; BAJPAI, V.; KUMAR, S.; KUMAR, B.; SRIVASTAVA, M.; RAMESHKUMAR, K. B. Comparative profiling of phenolic compounds from different plant parts of six *Terminalia* species by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with chemometric analysis. **Industrial Crops and Products**, v. 87, p. 236–246, 2016.

SOUZA, O. A.; CARNEIRO, R. L.; VIEIRA, T. H. M.; FUNARI, C. S.; RINALDO, D. Fingerprinting *Cynara scolymus* L. (Artichoke) by Means of a Green Statistically Developed HPLC-PAD Method. **Food Analytical Methods**, v. 11, n. 7, p. 1977–1985, 2018.

SOUZA, O. A.; FURLANI, R. P.; RAMALHÃO, V. G. da S.; BORGES, M. S.; FUNARI, C. S.; BOLZANI, V. da S.; RINALDO, D. Eco-friendly and inexpensive food grade bioethanol for *Eugenia uniflora* L. chromatographic fingerprinting: A trade-off between separation and sustainability. **Phytochemistry Letters**, v. 43, p. 200–207, 2021.

SPARG, S. G.; LIGHT, M. E.; VAN STADEN, J. Biological activities and distribution of plant saponins. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, n. 2–3, p. 219–243, 2004.

SPRENGEL-LIMA, C.; REZENDE, A. A. Sapindaceae do noroeste paulista: Lista de espécies e chave de identificação baseada em caracteres vegetativos. **Biota Neotropica**, v. 13, n. 2, p. 270–282, 2013.

STÖGGL, W. M.; HUCK, C. W.; BONN, G. K. Structural elucidation of catechin and epicatechin in sorrel leaf extracts using liquid-chromatography coupled to diode array-, fluorescence-, and mass spectrometric detection. **Journal of Separation Science**, v. 27, n. 7–8, p. 524–528, 2004.

SUNG, Y. K.; KIM, S. W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. **Biomaterials Research**, v. 24, n. 1, p. 12, 2020.

SUT, S.; DALL'ACQUA, S.; UYSAL, S.; ZENGİN, G.; AKTUMSEK, A.; PICOT-ALLAIN, C.; MAHOMOODALLY, F. LC-MS, NMR fingerprint of *Potentilla argentea* and *Potentilla recta* extracts and their in vitro biopharmaceutical assessment. **Industrial Crops and Products**, v. 131, p. 125–133, 2019.

SZAKIEL, A.; PAĆZKOWSKI, C.; HENRY, M. Influence of environmental abiotic factors on the content of saponins in plants. **Phytochemistry Reviews**, v. 10, n. 4, p. 471–491, 2011.

TABALDI, L. A.; VIEIRA, M. do C.; ZÁRATE, N. A. H.; SILVA, L. R. Da; GONÇALVES, W. L. F.; PILECCO, M.; FORMAGIO, A. S. N.; GASSI, R. P.; PADOVAN, M. P. Cover crops and their effects on the biomass yield of *Serjania marginata* plants. **Ciência Rural**, v. 42, n. 4, p. 614–620, 2012.

TAKAHASHI, K.; HAMAMURA, K.; SEI, Y. Unique nuclear magnetic resonance behaviour of γ -cyclodextrin in organic solvents. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 93, n. 1–2, p. 97–106, 2019.

TANG, Y.; XIONG, R.; WU, A.-G.; YU, C.-L.; ZHAO, Y.; QIU, W.-Q.; WANG, X.-L.; TENG, J.-F.; LIU, J.; CHEN, H.-X.; WU, J.-M.; QIN, D.-L. Polyphenols Derived from Lychee Seed Suppress A β (1-42)-Induced Neuroinflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 7, p. 2109, 2018.

THOMSON, L. A. J.; EVANS, B. *Terminalia catappa* (tropical almond), ver. 2.2. In: ELEVITCH, C. R. (ed.). **Species Profiles for Pacific Island Agroforestry**. Hōlualoa: Permanent Agriculture Resources (PAR), 2006.

TISTAERT, C.; DEJAEGHER, B.; HEYDEN, Y. Vander. Chromatographic separation techniques and data handling methods for herbal fingerprints: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 690, n. 2, p. 148–161, 2011.

TOBISZEWSKI, M. Metrics for green analytical chemistry. **Analytical Methods**, v. 8, n. 15, p. 2993–2999, 2016.

VAN ACKER, S. A. B. E.; VAN DEN BERG, D.; TROMP, M. N. J. L.; GRIFFIOEN, D. H.; VAN BENNEKOM, W. P.; VAN DER VIJGH, W. J. F.; BAST, A. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 331–342, 1996.

VELASQUE, M.; DEL-CLARO, K. Host plant phenology may determine the abundance of an ecosystem engineering herbivore in a tropical savanna. **Ecological Entomology**, v. 41, n. 4, p. 421–430, 2016.

VENKATALAKSHMI P; VADIVEL V; BRINDHA P. Identification of Flavonoids in Different Parts of Terminalia catappa L. Using LC-ESI-MS/MS and Investigation of Their Anticancer Effect in EAC Cell Line Model. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, n. 4, p. 176–183, 2016.

VERDAM, M. C. D. S.; GUILHON-SIMPLICIO, F.; ANDRADE, K. C. De; FERNANDES, K. L. M.; MACHADO, T. M.; DA SILVA, F. M. A.; SOUZA, M. P. De; KOOLEN, H. H. F.; PAULA, C. D. S.; HIROTA, B. C. K.; OLIVEIRA, V. B. De; MIYAZAKI, C. M. S.; KALEGARI, M.; MIGUEL, M. D.; STUELP-CAMPELO, P. M.; MIGUEL, O. G. Analgesic, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Activities of Byrsonima duckeana W. R. Anderson (Malpighiaceae). **The Scientific World Journal**, v. 2017, p. 1–8, 2017.

VIEIRA, S. C. H. **Extratos padronizados para o tratamento de doenças crônicas: Serjania marginata Casar. (Sapindaceae)**. 2014. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.

VOINOVICH, D.; PERISSUTTI, B.; GRASSI, M.; PASSERINI, N.; BIGOTTO, A. Solid State Mechanochemical Activation of Silybum marianum Dry Extract With Betacyclodextrins: Characterization and Bioavailability of the Coground Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 11, p. 4119–4129, 2009.

VUKICS, V.; GUTTMAN, A. Structural characterization of flavonoid glycosides by multi-stage mass spectrometry. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 29, n. 1, p. 1–16, 2010.

WANG, H.; HELLIWELL, K.; YOU, X. Isocratic elution system for the determination of catechins, caffeine and gallic acid in green tea using HPLC. **Food Chemistry**, v. 68, n. 1, p. 115–121, 2000.

WANG, M. *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. a.

WANG, W.; XIN, H.; WANG, M.; MA, Q.; WANG, L.; KALERI, N. A.; WANG, Y.; LI, X. Transcriptomic Analysis Reveals the Molecular Mechanisms of Drought-Stress-Induced Decreases in Camellia sinensis Leaf Quality. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, n. MAR2016, p. 385, 2016. b.

WARIDEL, P.; WOLFENDER, J.-L.; NDJOKO, K.; HOBBY, K. R.; MAJOR, H. J.; HOSTETTMANN, K. Evaluation of quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and ion-trap multiple-stage mass spectrometry for the differentiation of C-glycosidic flavonoid isomers. **Journal of Chromatography A**, v. 926, n. 1, p. 29–41, 2001.

WELCH, C. J.; WU, N.; BIBA, M.; HARTMAN, R.; BRKOVIC, T.; GONG, X.; HELMY, R.; SCHAFER, W.; CUFF, J.; PIRZADA, Z. Greening analytical chromatography. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 7, p. 667–680, 2010.

WHO, World Health Organization. **Guidelines for the assessment of herbal medicines**. Geneva: World Health Organization, 1991.

WHO, World Health Organization. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva: WHO Press, World Health Organization, 1999. v. 1

WHO, World Health Organization. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva: World Health Organization, 2002. v. 2

WHO, World Health Organization. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva: WHO Press, World Health Organization, 2007. v. 3

WHO, World Health Organization. Annex 1 WHO guidelines for selecting marker substances of herbal origin for quality control of herbal medicines. *In: Fifty-first report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations*. Geneva: World Health Organization, 2017. p. 71–86.

WOLFENDER, J.-L.; MARTI, G.; THOMAS, A.; BERTRAND, S. Current approaches and challenges for the metabolite profiling of complex natural extracts. **Journal of Chromatography A**, v. 1382, p. 136–164, 2015.

WOLFENDER, J. L.; NUZILLARD, J. M.; VAN DER HOOFT, J. J. J.; RENAULT, J. H.; BERTRAND, S. 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, 2019.

WOO, H. R.; KIM, H. J.; LIM, P. O.; NAM, H. G. Leaf Senescence: Systems and Dynamics Aspects. **Annual Review of Plant Biology**, v. 70, n. 1, p. 347–376, 2019.

XIONG, R.; WANG, X.-L.; WU, J.-M.; TANG, Y.; QIU, W.-Q.; SHEN, X.; TENG, J.-F.; PAN, R.; ZHAO, Y.; YU, L.; LIU, J.; CHEN, H.-X.; QIN, D.-L.; YU, C.-L.; WU, A.-G. Polyphenols isolated from lychee seed inhibit Alzheimer's disease-associated Tau through improving insulin resistance via the IRS-1/PI3K/Akt/GSK-3 β pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 251, p. 112548, 2020.

YANG, L. Y.; YANG, S. L.; LI, J. Y.; MA, J. H.; PANG, T.; ZOU, C. M.; HE, B.; GONG, M. Effects of different growth temperatures on growth, development, and plastid pigments metabolism of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) plants. **Botanical Studies**, v. 59, n. 1, p. 5, 2018.

YANG, M.; FAZIO, S.; MUNCH, D.; DRUMM, P. Impact of methanol and acetonitrile on separations based on π - π interactions with a reversed-phase phenyl column. **Journal of Chromatography A**, v. 1097, n. 1–2, p. 124–129, 2005.

YAO, Y.; XIE, Y.; HONG, C.; LI, G.; SHEN, H.; JI, G. Development of a myricetin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: Preparation, characterization, and evaluation. **Carbohydrate Polymers**, v. 110, p. 329–337, 2014.

YOSHIDA, T.; AMAKURA, Y.; YOSHIMURA, M. Structural Features and Biological Properties of Ellagitannins in Some Plant Families of the Order Myrtales. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 1, p. 79–106, 2010.

YOU DEN, W. J. **Statistical Techniques for Collaborative Tests**. Washington, DC: Association of Official Analytical Chemists (AOAC), 1967.

YUAN, T.; GUO, X.-F.; SHAO, S.-Y.; AN, R.-M.; WANG, J.; SUN, J. Characterization and identification of flavonoids from *Bambusa chungii* leaves extract by UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS. **Acta Chromatographica**, v. 33, n. 3, p. 281–294, 2021.

YULIANA, N. D.; KHATIB, A.; CHOI, Y. H.; VERPOORTE, R. Metabolomics for bioactivity assessment of natural products. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 2, p. 157–169, 2011.

ZANATTA, A. C.; MARI, A.; MASULLO, M.; ZEPPONE CARLOS, I.; VILEGAS, W.; PIACENTE, S.; CAMPANER DOS SANTOS, L. Chemical metabolome assay by high-resolution Orbitrap mass spectrometry and assessment of associated antitumoral activity of *Actinocephalus divaricatus*. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 32, n. 3, p. 241–250, 2018.

ZANATTA, A. C.; VILEGAS, W.; EDRADA-EBEL, R. UHPLC-(ESI)-HRMS and NMR-Based Metabolomics Approach to Access the Seasonality of *Byrsonima intermedia* and *Serjania marginata* From Brazilian Cerrado Flora Diversity. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 534, 2021.

ZHENG, Z.; ZHANG, W.; KONG, L.; LIANG, M.; LI, H.; LIN, M.; LIU, R.; ZHANG, C. Rapid identification of C21 steroidal saponins in *Cynanchum versicolor* Bunge by electrospray ionization multi-stage tandem mass spectrometry and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 21, n. 3, p. 279–285, 2007.