

## AVALIAÇÃO DE DIFERENTES EXTRATOS DA CASCA DE ANNONA SQUAMOSA PARA POTENCIAL ANALGÉSICO

EVALUATION OF DIFFERENT ANNONA SQUAMOSA PEEL EXTRACTS FOR ANALGESIC POTENTIAL

EVALUACIÓN DE DIFERENTES EXTRACTOS DE CASCARA DE ANNONA SQUAMOSA PARA POTENCIAL ANALGÉSICO

DOI: 10.16891/2317-434X.v10.e2.a2022.pp1456-1462

Recebido em: 08.03.2022 | Aceito em: 08.06.2022

**João Ricardhis Saturnino Oliveira<sup>a</sup>, Ana Paula Sant'Anna Silva<sup>a</sup>,  
Bianka Santana dos Santos<sup>a</sup>, Vera Lúcia Menezes Lima<sup>a\*</sup>**

**Universidade Federal de Pernambuco – UFPE  
E-mail: lima.vera.ufpe@gmail.com**

### RESUMO

Plantas medicinais são cada vez mais investigadas no intuito de encontrar compostos de interesse biotecnológico. Nesse contexto, partes pouco utilizadas de plantas reportadas como medicinais são de alto interesse para bioprospecção e sustentabilidade. Pinha, *Annona squamosa*, é uma planta frutífera bem utilizada no Brasil e se enquadra nesse perfil. Com isso, o objetivo deste estudo foi comparar a extração de compostos da casca da pinha por diversos solventes e avaliar qual possui melhor atividade analgésica. Pinhas foram coletadas no município de Recife, PE, e o pó da casca foi submetido a extração por água, metanol, acetato de etila, clorofórmio e ciclohexano. Foi realizada triagem para identificação de vários metabólitos primários e secundários e foi realizado teste de analgésico para confirmação do potencial biológico. O rendimento foi de acordo com o grau de polaridade do extrato, extratos com maior polaridade apresentaram maior rendimento. Além disso, os extratos aquoso e metanólico apresentaram maior variedade de constituintes e maior potencial analgésico, pouco mais de 50%. Água e Metanol se mostraram eficientes na extração de compostos de interesse medicinal da casca da pinha. Destes, a água é tida como o solvente de melhor escolha, tendo em vista o risco de toxicidade causada pelo metanol.

**Palavras-chave:** Analgesia; Metabólitos secundários; Polaridade.

### ABSTRACT

Medicinal plants are increasingly being investigated in order to find compounds of biotechnological interest. In this context, underused parts of plants reported as medicinal are of high interest for bioprospecting and sustainability. Sugar apple, *Annona squamosa*, is a fruit plant well used in Brazil and fits this profile. Thus, the aim of this study was to compare the extraction of compounds from the fruit peel of sugar apple by different solvents and to evaluate which one has the best analgesic activity. Ripe sugar apples were collected in Recife, PE, and the bark powder was extracted with water, methanol, ethyl acetate, chloroform and cyclohexane. Screening was performed to identify several primary and secondary metabolites and an analgesic test was performed to confirm the biological potential. The yield was according to the degree of polarity of the extract, extracts with higher polarity showed higher yield. In addition, the aqueous and methanolic extracts showed a greater variety of constituents and greater analgesic potential, just over 50%. Water and methanol proved to be efficient in the extraction of compounds of medicinal interest from the peel of sugar apple. Of these, water is considered the solvent of choice, given the risk of toxicity caused by methanol.

**Keyword:** Analgesia; Secondary metabolites; Polarity.

## RESUMEN

Las plantas medicinales son investigadas cada vez más para encontrar compuestos de interés biotecnológico. En este contexto, las partes poco utilizadas de plantas reportadas como medicinales son de alto interés para la bioprospección y la sustentabilidad. Anón, *Annona squamosa*, es una planta frutal muy utilizada en Brasil y se ajusta a este perfil. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue comparar la extracción de compuestos de la cáscara de anón por diferentes solventes y evaluar cuál tiene la mejor actividad analgésica. Anóns se recolectaron en Recife, PE, y el polvo de cascara se extrajo con agua, metanol, acetato de etilo, cloroformo y ciclohexano. Se realizó un cribado para identificar varios metabolitos primarios y secundarios y se realizó una prueba analgésica para confirmar el potencial biológico. El rendimiento fue de acuerdo con el grado de polaridad del extracto, los extractos con mayor polaridad presentaron mayor rendimiento. Además, los extractos acuoso y metanólico presentaron mayor variedad de constituyentes y mayor potencial analgésico, poco más del 50%. El agua y el metanol demostraron ser eficientes en la extracción de compuestos de interés medicinal de la cascara de anón. De estos, el agua se considera el disolvente de elección, dado el riesgo de toxicidad que provoca el metanol.

**Palabras clave:** Analgesia; Metabolitos secundarios; Polaridad.

## INTRODUÇÃO

Existem registros da utilização de plantas para o combate de diversas enfermidades desde os primeiros vestígios de civilizações humanas (WANG; XU; FANG; LI; LI, 2020). Embora o uso de medicamentos sintéticos seja a mais corriqueira forma de tratamento nos últimos séculos, há uma considerável elevação na investigação das propriedades biotecnológicas de plantas, especialmente as já utilizadas pela medicina popular, nas últimas décadas (MICHILES; BOTSARIS, 2005; SIQUEIRA; SAKURAGUI; SOARES; OLIVEIRA, 2020). Isso se dá pela necessidade de fármacos mais potentes e com menor risco para efeitos adversos (MADALENO, 2015).

Outro ponto importante no uso de matéria vegetal na produção de fármacos vem das políticas de consumo sustentáveis, que estimulam o aproveitamento de toda a matéria e redução de resíduos sólidos (CHECHETTO et al., 2017; VIEIRA; SIMONARD; REGIS; NASCIMENTO; ALVIM, 2021). Com isso, uma planta como a *Annona squamosa*, que possui um fruto bastante consumido pela população brasileira pelo sabor agradável de sua polpa, acaba sendo de interesse biotecnológico, pois seu consumo gera elevado resíduo sólido já que sua casca é muito pouco aproveitada (CORDEIRO; PINTO; VARGAS RAMOS, 2000; KIILL; COSTA, 2003).

Conhecida como ata, pinha e fruta-do-conde, no Brasil, a *Annona squamosa* é reportada por diversas culturas por seus efeitos medicinais, além de vasta possibilidade na culinária (CORDEIRO; PINTO; VARGAS RAMOS, 2000; GAJALAKSHMI; DIVYA; DEEPIKA; MYTHILI; SATHIAVELU, 2011). Alguns de seus benefícios farmacológicos são antiinflamatório, antidiarreico, anticonvulsivante e analgésico (MA; CHEN; CHEN; LI; CHEN, 2017). Com isso, há grande possibilidade de aproveitamento de suas cascas para a extração e utilização de componentes para bioprospecção (HOSSEINABADI, 2020).

A extração a frio é uma técnica simples e bastante eficiente no processo de extração de diversas classes de constituintes vegetais (OLIVEIRA et al., 2016). No entanto, devido aos poucos estudos sobre os constituintes da casca da pinha, é necessário investigar vários tipos de solvente para a extração a frio desse material vegetal. Além disso, testes comparativos entre os potenciais biológicos de cada extrato também são necessários, pois auxiliam no processo de escolha de qual forma de extração será mais efetiva (BRUM; ARRUDA; REGITANO-D'ARCE, 2009; BENTO et al., 2017). Assim, este estudo objetivou comparar a extração de compostos da casca da pinha por diversos solventes e avaliar qual possui melhor atividade analgésica.

## MÉTODO

Pinhas maduras foram coletadas na cidade do Recife, PE (8°3'S 34°54'O). Amostras da planta foram colhidas para confirmação da espécie por botânico do Herbário da Universidade Federal de Pernambuco (UFP 84.406), e o estudo foi cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), cadastro A58E095. As frutas foram rapidamente lavadas e tiveram a polpa removida. As cascas foram mantidas em estufa com exaustor até secagem completa. Então, pulverizadas em liquidificador comercial.

Os extratos brutos da casca foram preparados acrescentando 100 gramas de casca pulverizada a 1 litro de solvente. Os solventes utilizados foram água destilada, metanol, acetato de etila, clorofórmio e ciclohexano. Com exceção da água, que foi destilada no próprio laboratório, todos os solventes foram adquiridos da Dinâmica (Química Contemporânea Ltda., Brasil). O material foi colocado em Erlenmeyer e mantido sob agitação por 12 horas. O rendimento foi resultado do cálculo: peso do extrato bruto após seco/ peso do pó da casca de pinha utilizado para a extração x 100.

Para identificação dos constituintes da casca foram realizados diversos testes. Uma porção de 5 mL de cada extrato foi tratada com cloreto de ferro 5% em água destilada e a presença de compostos fenólicos foi confirmada com a formação de uma coloração azul escura ou preta. Uma porção de 5 mL de cada extrato recebeu 5 gotas de reagente de Wagner (1,27 g de Iodina + 2 g de iodeto de potássio em 100 mL de água destilada), para a confirmação de alcaloides, que se deu pela formação de um precipitado marrom avermelhado. Uma porção de 5 mL de cada extrato recebeu 1 mL de  $\alpha$ -naftol. Então, 500  $\mu$ L de ácido sulfúrico foram adicionados lentamente pela parede do tubo. A presença de carboidratos foi confirmada pela formação de um anel violeta entre as duas fases líquidas. Uma porção de 5 mL de cada extrato recebeu 2 mL de hidróxido de sódio 20%. A presença de flavonoides foi comprovada com a mudança de coloração para um amarelo intenso, que se transforma em transparente quando adicionado 2 mL de ácido clorídrico.

Seguindo a identificação, uma porção de 5 mL de cada extrato recebeu 1 mL de ácido acético glacial. A presença de oxalato se deu pela formação de uma coloração verde escura-preta. 2 mL de extrato foi adicionado a um tubo de ensaio longo contendo 6 mL de água destilada. O tubo foi agitado vigorosamente por 1 minuto e a persistência de uma camada de espuma indicou a presença de saponinas. Uma porção de 5 mL do extrato aquoso recebeu 10 gotas de clorofórmio. Então, recebeu

10 gotas de anidro acético e, posteriormente, 10 gotas de ácido sulfúrico. A formação imediata de uma coloração vermelha-rosa indicou a presença de grupos esteroides e triterpenos. Uma porção de 5 mL de extrato recebeu 1 mL de clorofórmio e 500 µL de ácido sulfúrico. A formação de um precipitado castanho indicou a presença de terpenoides. Uma porção de 5 mL de extrato recebeu 1 mL de cloreto de ferro 10 % em solução alcoólica. A formação de uma solução azul esverdeada confirmou a presença de taninos.

Para a atividade *in vivo*, este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética Animal da Universidade Federal de Pernambuco, 031/2020. Camundongos albino suíços machos, com cerca de 10 semanas de vida, foram separados em grupos de seis animais cada. O grupo Veículo recebeu 100 µL de solução salina 0,9 %, Indometacina recebeu 50 mg/ kg de indometacina, Aq recebeu 50 mg/ kg de extrato aquoso, Met recebeu 50 mg/ kg de extrato metanólico, AE recebeu 50 mg/ kg de extrato acetato etílico, Clo recebeu 50 mg/ kg de extrato clorofórmico, e Chx recebeu 50 mg/ kg de extrato

ciclohexânico. Todos os animais foram tratados via oral, com auxílio de seringa de gavagem. Após 1 hora do tratamento, os animais receberam ácido acético 0,8 % na dose de 10 mL/ 10 g de peso corporal. Então, foram aguardados 5 minutos para início da contagem de contorções pelos 15 minutos seguintes (COLLIER; DINNEEN; JOHNSON; SCHNEIDER, 1968). Os dados foram apresentados em média e desvio padrão, e foram submetidos à análise de variância unidirecional, seguida de teste de Tukey. A estatística foi conduzida no software Prism 8,0 (GraphPad, EUA) e a significância foi considerada se  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De acordo com a Tabela 1, os solventes com maior polaridade mostraram maior capacidade de extrair componentes da casca de pinha, acima de 30 %. O solvente com maior afinidade foi a água, seguido do metanol. Em contrapartida, o solvente mais apolar apresentou o menor rendimento, menos de 1 %

**Tabela 1.** Rendimento de diversos extratos brutos da casca de *Annona squamosa*.

Solvente	Água	Metanol	Acetato de Etila	Clorofórmio	Ciclohexano
Rendimento (%)	38,2	32,7	4,3	2,9	0,85

Assim como no rendimento, os extratos aquoso e metanólico apresentaram as maiores variedades, bem como o mesmo perfil de constituintes (Tabela 2). Todos os extratos apresentaram compostos fenólicos, flavonoides e carboidratos. Nenhum extrato apresentou oxalatos.

Acetato de Etila não apresentou esteroides e triterpenoides, nem alcaloides. Clorofórmio não apresentou taninos, terpenoides e alcaloides. Ciclohexano não apresentou taninos, alcaloides e saponinas.

**Tabela 2.** Perfil fitoquímico de diferentes extratos da casca de *Annona squamosa*.

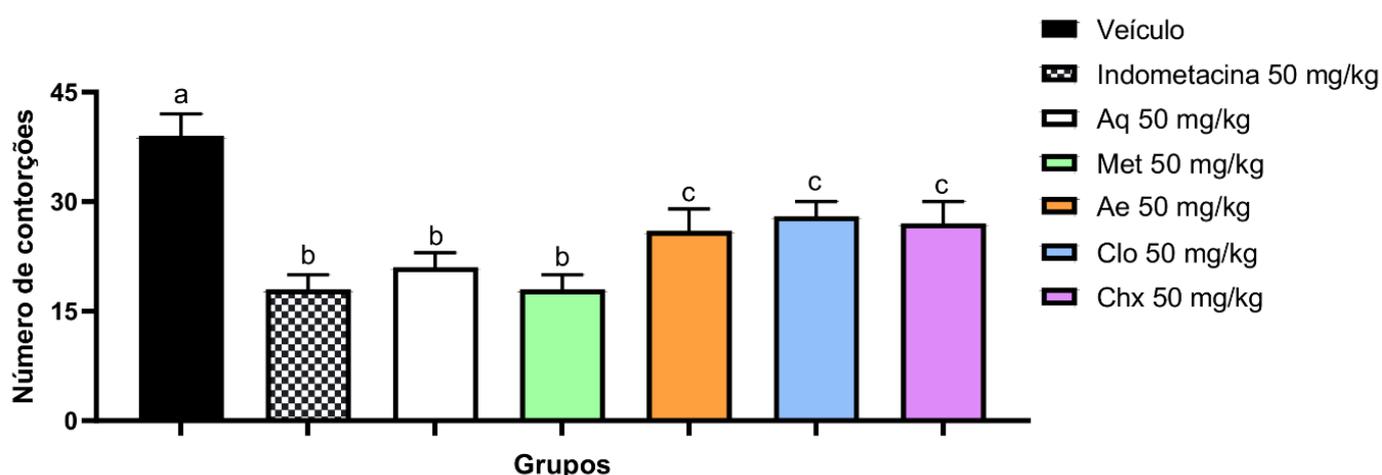
	Água	Metanol	Acetato de Etila	Clorofórmio	Ciclohexano
Compostos fenólicos	+	+	+	+	+
Flavonoides	+	+	+	+	+
Taninos	+	+	+	ausente	ausente
Oxalatos	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente
Esteroides e Triterpenoides	+	+	ausente	+	+
Terpenoides	+	+	+	ausente	+
Alcaloides	+	+	ausente	ausente	ausente
Carboidratos	+	+	+	+	+
Saponinas	+	+	+	+	ausente

+: reação positiva para a classe investigada; ausente: ausência de reação.

O teste de contorção induzida por ácido acético mostrou que todos os solventes possuem compostos com potencial analgésico (Figura 1), com mínimo de inibição da dor em 30,4 %. No entanto, apenas os extratos aquoso

e metanólico foram tão eficazes quanto a droga padrão, indometacina, com poder de inibição da dor em pouco mais que 50 %.

**Figura 1.** Resposta de camundongos tratados com diferentes extratos da casca de *Annona squamosa* ao teste de contorção abdominal induzida por ácido acético.



Veículo - 100 µL de solução salina 0,9 %; Indometacina - 50 mg/ kg de indometacina v.o.; Aq - 50 mg/ kg de extrato aquoso; Met - 50 mg/ kg de extrato metanólico; AE - 50 mg/ kg de extrato acetato etílico; Clo - 50 mg/ kg de extrato clorofórmico; Chx - 50 mg/ kg de extrato ciclohexânico. Letras diferentes indicam diferença estatística, ANOVA seguido de Teste de Tukey,  $p < 0.001$

## DISCUSSÃO

Todas as extrações ocorreram em temperatura e condições similares, tendo apenas o solvente como fator de diferenciação entre elas. Logo, a polaridade do solvente demonstra ser um fator de extrema importância no processo de extração de compostos vegetais, devido à discrepância entre os resultados de rendimento dos solventes mais polares dos mais apolares. Outros estudos também demonstram variação nos rendimentos de extratos brutos, de acordo com o tipo de solvente e parte da planta (VIEIRA et al., 2020; ZHAO et al., 2022), pois cada parte possui maior ou menor concentração de compostos hidrofóbicos ou hidrofílicos, como cascas, que costumam ser ricas em proteínas e carboidratos (GRABEZ et al., 2020; MAYASANKARAVALLI et al., 2020; SHEHATA et al., 2021), e as sementes, que possuem maior conteúdo lipídico (ABDALLA et al., 2021; SONG et al., 2021).

Todos os solventes se mostraram capazes de extrair compostos de interesse biotecnológico, especificamente, compostos fenólicos e carboidratos. No entanto, ciclohexano, clorofórmio e acetato de etila não conseguiram alto rendimento de seus extratos. Isso se dá, devido ao alto conteúdo proteico presente na casca da

pinha (SILVA; CHAVES; JOSÉ; REBOUÇAS; ALVES, 2007), que, provavelmente, possuem mais afinidade por solventes mais polares, como metanol e água.

Outro fator importante é a presença de quase todos os compostos investigados nos extratos aquoso e metanólico. Grande parte dos compostos fenólicos e hidrofóbicos que constituem vegetais se encontram associados ou complexados a moléculas hidrofílicas, como carboidratos e proteínas (PEREIRA; CARDOSO, 2012). Assim, solventes com alta capacidade de extrair moléculas estruturais dos vegetais consequentemente extraem moléculas comumente associadas a elas.

Para a atividade analgésica, o teste de contorção abdominal induzida por ácido acético é capaz de gerar dor por estimulação de sinalização inflamatória (COLLIER; DINNEEN; JOHNSON; SCHNEIDER, 1968). Logo, compostos com potencial analgésico e antiinflamatório conseguem reduzir a resposta dolorosa causada pelo ácido. Todos os solventes apresentaram redução significativa da dor, e isso pode estar atrelado à presença de compostos fenólicos, em especial dos flavonoides, que já são bem reportados modulando o processo inflamatório e analgésico (TEIXEIRA et al., 2020; NAYEEM et al., 2022) e os terpenos (CARVALHO et al., 2019).

Ademais, o maior potencial analgésico encontrado nos extratos aquoso e metanólico em comparação aos demais extratos pode estar associado a uma classe de compostos secundários encontrados apenas em suas constituições, os alcaloides. Estudos mostram que há interação de alcaloides na regulação de vias álgicas e no bloqueio da dor por via opioide, bem como outros mecanismos a nível central da nocicepção (FENG; JU; CHEN; LI; WANG, 2022; JIN et al., 2022).

Com isso, os extratos aquoso e metanólico se mostraram como os de melhor rendimento e mais capazes de serem utilizados para o tratamento de crises álgicas. No entanto, o extrato metanólico apresenta risco aos seres vivos, pois resquícios do solvente no extrato podem gerar toxicidade e efeitos indesejados (POHANKA, 2016). Isso faz com que seu manejo necessite de mais controle e vigilância. Assim, a água parece ser o melhor solvente para extração de compostos com potencial analgésico da casca da pinha.

## CONCLUSÃO

A casca da pinha possui compostos com efeito analgésico que podem ser extraídos por diversos solventes. Solventes apolares conseguem extrair carboidratos, compostos fenólicos e flavonoides da casca da pinha, e solventes com maior polaridade apresentam maior rendimento e variedade dos constituintes. Devido ao risco de toxicidade do metanol, a extração com água se apresenta como melhor estratégia de extração de constituintes da casca da pinha para o potencial analgésico.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado parcialmente pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, código 001. Agradecemos à Dra. Marlene Carvalho de Alencar Barbosa pelo suporte fornecido no processo de preparação e identificação da exsiccata.

## REFERÊNCIAS

- ABDALLA, A. A. A. et al. Phenolic profile, antioxidant and enzyme inhibition properties of seed methanolic extract of seven new sunflower lines: from fields to industrial applications. **Process Biochemistry**, v. 11, n. 2, p. 53-61, 2021.
- BENTO, J. A. C. et al. Avaliação das metodologias de prensagem a frio, Soxhlet e Blich Dyer, na extração do óleo de pinhão manso. **Revista Processos Químicos**, v. 11, n. 21, p. 47-50, 2017.
- BRUM, A. A. S.; ARRUDA, L. F.; REGITANO-D'ARCE, M. A. B. Métodos de extração e qualidade da fração lipídica de matérias-primas de origem vegetal e animal. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 849-854, 2009.
- CARVALHO, A. M. S. et al. Terpenes as possible drugs for the mitigation of arthritic symptoms – a systematic review. **Phytomedicine**, v. 57, p. 137-147, 2019.
- CHECHETTO, F. et al. Integração de conhecimentos em plantas medicinais na perspectiva de gênero e abordagem transdisciplinar em busca de sustentabilidade: a experiência do arranjo produtivo local de Itapeva. **Fitos**, supl 1-126, p. 82-91, 2017.
- COLLIER, H. O.; DINNEEN, L. C.; JOHNSON, C. A.; SCHNEIDER, C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, v. 32, p. 295-310, 1968.
- CORDEIRO, M. C. R.; PINTO, A. C. Q.; RAMOS, V. H. V. O cultivo da pinha, fruta-do-conde ou ata no Brasil. **Planaltina**, n. 9, p.1-52, 2000.
- FENG, X.; JU, P.; CHEN, Y.; LI, X.; WANG, M. Analgesic alkaloids from *Urticae fissae herba*. **Chinese herbal medicines**, v. 14, p. 125-129, 2022.
- GAJALAKSHMI, S.; DIVYA, R.; DEEPIKA, V. D.; MYTHILI, S.; SATHIAVELU, A. Pharmacological activities of *Annona squamosa*: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 10, n. 2, p. 24-29, 2011.
- GRABEZ, M. et al. Beneficial effects of pomegranate peel extract on plasma lipid profile, fatty acid levels and blood pressure in patients with diabetes mellitus type-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p.103692, 2020.
- HOSSEINABADI, T. The medicinal importance of *Annona squamosa* fruits. **Journal of Exploratory Research in Pharmacology**, v. 000, 2020.
- JIN, Q. et al. Anti-inflammatory and analgesic monoterpene indole alkaloids of *Kopsia officinalis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 285, p. 114848, 2022.
- KILL, F. H. P.; COSTA, J. G. Biologia floral e sistema de

reprodução de *Annona squamosa* L. (Annonaceae) na região de Petrolina-PE. **Ciência Rural**, v. 33, n. 5, p. 851-856, 2003.

MA, C.; CHEN, Y.; CHEN, J.; LI, X.; CHEN, Y. A review of *Annona squamosa* L.: phytochemicals and biological activities. **American Journal of Chinese Medicine**, v.45, n. 5, p. 933-964, 2017.

MADALENO, I. M. Plantas medicinais consumidas em Cochim, no século XVI e na atualidade. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v.10, n.1, p. 109-142, 2015.

MAYASANKARAVALLI, C. et al. Profiling the phytoconstituents of *Punica granatum* fruits peel extract and accessing its in-vitro antioxidant, anti-diabetic, anti-obesity, and angiotensin-converting enzyme inhibitory properties. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 27, p. 3228-3234, 2020.

MICHILES, E.; BOTSARIS, A. S. Medicamentos sintéticos e fitoterápicos: potencialidades de equivalência. **Fitos**, v. 1, n. 1, p.36-42, 2005.

NAYEEM, N. et al. Total phenolic, flavonoid contents, and biological activities of stem extracts of *Astragalus spinosus* (Forssk.) Muschl. Grown in Northern Border Province, Saudi Arabia. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, p. 1277-10282, 2022.

OLIVEIRA, V. B. et al. Efeito de diferentes técnicas extrativas no rendimento, atividade antioxidante, doseamentos torais e no perfil por clareza de *Dicksonia sellowiana* (presl.) Hook, dicksoniaceae. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 18, n. 1, supl, I, p. 230-239, 2016.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 3, n. 4, p. 146-152, 2012.

POHANKA, M. Toxicology and the biological role of methanol and ethanol: current view. **Biomedical Papers Med Fac Univ Palacky Olomoud Czech Repub**, v. 160, n. 1, p. 54-63, 2016.

SHEHATA, M. G. et al. Antioxidant and antimicrobial activities and UPLC-ESI-MS/MS polyphenolic profile of sweet orange

peel extracts. **Current Research in Food Science**, v. 4, p.326-335, 2021.

SILVA, J. C. G.; CHAVES, M. A.; JOSÉ, A. R. S.; REBOUÇAS, T. N. H.; ALVES, J. F. T. A influência da cobertura morta sobre características físicas e químicas de frutas da pinha (*Annona squamosa* L.). **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 29, n. 2, p. 287-291, 2007.

SIQUEIRA, B. V. L.; SAKURAGUI, C. M.; SOARES, B. E.; OLIVEIRA, D. R. Mercury: the beginnings in the medicalization of common names of medicinal plants in Brazil. **Rodriguésia**, v. 71, n. e00972019, p.1-7, 2020.

SONG, E. Phytochemical profile and antioxidant activity of *Dracocephalum moldavica* L. seeds extracts using different extractions methods. **Food Chemistry**, v. 350, n. 15, p.128531, 2021.

TEIXEIRA, F. M. et al. Oral treatments with a flavonoid-enriched fraction from *Cecropia hololeuca* and with rutin reduce articular pain and inflammation in murine zymosan-induced arthritis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 260, p. 112841, 2020.

VIEIRA, P. G., et al. Quercus cerris extracts obtained by distinct separation methods and solvents: total and friedelin extraction yields, and chemical similarity analysis by multidimensional scaling. **Separation and Purification Technology**, v. 232, p. 115924, 2020.

VIEIRA, D. S.; SIMONARD, P.; REGIS, R. C. L. A.; NASCIMENTO, R. V.; ALVIM, R. G. Plantas medicinais como proposta de intervenção na educação ambiental à luz da legislação vigente. **Revistaea**, v. 20, n. 77, 2021.

WANG, W.; XU, J.; FANG, H.; LI, Z.; LI, M. Advances and challenges in medicinal plant breeding. **Plant Science**, v. 298, p.110573, 2020.

ZHAO, B. et al. Influence of extraction solvents on the recovery yields and properties of bio-oils from woody biomass liquefaction in sub-critical water, ethanol or water-ethanol mixed solvent. **Fuel**, v. 307, p. 121930, 2022.