



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO**  
**TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS**

**WILLAMS ALVES DA SILVA**

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL FARMACOQUÍMICO DA *Dimorphandra mollis***  
**Benth. (FAVA- D'ANTA): DO EXTRATIVISMO SUSTENTÁVEL AO**  
**DESENVOLVIMENTO DE FITOTERÁPICO**

**FORTALEZA - CE**  
**2025**

WILLAMS ALVES DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL FARMACOQUÍMICO DA *Dimorphandra mollis*  
Benth. (FAVA- D'ANTA): DO EXTRATIVISMO SUSTENTÁVEL AO  
DESENVOLVIMENTO DE FITOTERÁPICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós – graduação  
em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em  
Medicamentos, como pré requisito do título de  
Doutor.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Mary Anne Medeiros  
Bandeira.

Coorientadora: Profa. Dra. Joseane Carvalho Costa

FORTALEZA - CE

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

S584a Silva, Willams Alves da.  
Avaliação do potencial farmacológico da *Dimorphandra mollis* Benth. (Fava-d'anta) : do extrativismo sustentável ao desenvolvimento de fitoterápico / Willams Alves da Silva. – 2025.  
212 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2025.  
Orientação: Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira.  
Coorientação: Profa. Dra. Joseane Carvalho Costa.

1. *Dimorphandra*. 2. Fava -d'anta. 3. Zebrafish. 4. Dermatite atópica. 5. Rutina. I. Título.

CDD 615

---

WILLAMS ALVES DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL FARMACOQUÍMICO DA *Dimorphandra mollis*  
Benth. (FAVA- D'ANTA): DO EXTRATIVISMO SUSTENTÁVEL AO  
DESENVOLVIMENTO DE FITOTERÁPICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós – graduação  
em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em  
Medicamentos, como pré requisito do título de  
Doutor.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mary Anne Medeiros  
Bandeira.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Joseane Carvalho Costa

Aprovada em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mary Anne Medeiros Bandeira (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Joseane Carvalho Costa (Coorientadora)  
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Kristiana Cerqueira Mousinho  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina Cláudia Matos Dourado  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Aparecida Lourenço de Souza  
Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rebeca Bastos Vasconcelos  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Kellen Miranda Sá  
Universidade Federal do Ceará (UFC)



*O Senhor cumprirá o seu propósito para comigo; teu amor, Senhor, permanece para sempre (Salmos 138:8).*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de toda sabedoria e fortaleza, agradeço por ter me sustentado ao longo desses quatro anos de doutorado. Em cada dificuldade, encontrei forças para seguir em frente, e em cada conquista, reconheço a sua presença em minha vida.

Aos meus pais, Célio Manoel da Silva e Maria Isabel Alves da Silva, expresso minha mais profunda gratidão por todo amor, apoio e incentivo incondicional. Vocês foram meu porto seguro durante toda essa caminhada acadêmica, oferecendo suporte emocional e motivacional em cada etapa, e este título também pertence a vocês.

À minha querida avó, Antônia Alves Pinto (*In memoriam*), que infelizmente partiu durante o doutorado, mas cuja memória permanece viva em meu coração. Tenho a certeza de que, de algum lugar melhor, ela continua a olhar por mim e a se orgulhar desta conquista.

São muitas as pessoas especiais que me acompanharam nessa jornada. Agradeço a Rafael Lobo, pela paciência e compreensão ao longo desse percurso, e aos meus amigos Vanessa, Kelly, Gabriela, Wendell, Erick, Julline, Juliana, Pryscilla e Raquel, por todo apoio, pelas palavras de incentivo e pela amizade sincera que me fortaleceram nos momentos mais desafiadores. Meus amigos do Crossfit Thiago, Leidy e Marcelle, por todo apoio que tiveram comigo.

À minha “mãe científica”, Profa. Dra. Kristiana Cerqueira Mousinho, registro meu carinho e admiração. Desde a graduação, caminha ao meu lado, orientando-me, estendendo a mão nos momentos de incerteza e acreditando no meu potencial. Sua presença em minha banca é uma honra e um presente que guardarei para sempre com gratidão e afeto.

Ao meu amigo e irmão de coração, Igor Soares, agradeço profundamente pelo apoio incansável. Esteve ao meu lado nos experimentos, compartilhando conhecimento e dedicação, e também soube compreender meus momentos de ansiedade, sempre com paciência e generosidade. Serei eternamente grato por essa amizade que ultrapassa os limites da vida acadêmica.

À minha orientadora, Profa. Dra. Mary Anne Bandeira, expresso minha gratidão imensa pelo carinho, pela dedicação e por ter aceitado conduzir minha formação acadêmica neste doutorado. Sua frase marcante: “*Vai dar certo!*”, tornou-se um guia e uma inspiração, lembrando-me sempre de que a perseverança conduz à vitória. Reconheço sua importância não apenas como orientadora, mas como inspiração de vida e carreira.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Joseane Carvalho, agradeço pela disponibilidade constante, mesmo à distância, contribuindo com valiosas discussões e apontamentos que

enriqueceram este trabalho. Sua dedicação e prontidão foram fundamentais para o amadurecimento desta pesquisa.

Aos alunos de iniciação científica do Laboratório de Produtos Naturais do Horto de Plantas Medicinais Prof. Francisco José de Abreu Matos da Universidade Federal do Ceará (UFC), agradeço pelo apoio e companheirismo. Em especial, agradeço ao Gabriel, que esteve sempre presente, contribuindo de maneira significativa em várias etapas do desenvolvimento deste trabalho.

Ao próprio Horto de Plantas Medicinais Prof. Francisco José de Abreu Matos da Universidade Federal do Ceará, registro meu reconhecimento pelo espaço cedido e por toda a estrutura disponibilizada, que foram essenciais para a realização desta pesquisa.

À Profa. Tamara, do Laboratório de Cosmetologia da Universidade Federal do Ceará, agradeço pelo suporte prestado no desenvolvimento do fitoterápico. Ao Prof. Said, pelo auxílio fundamental nos procedimentos de controle de qualidade, e à Profa. Adriana e Sacha, pelo apoio indispensável nos experimentos com *Zebrafish*.

Ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos (DITM – UFC), agradeço pela oportunidade de formação e por todo o suporte concedido durante o curso. Da mesma forma, aos professores que fazem parte do programa, pelos valiosos ensinamentos compartilhados, que enriqueceram não apenas este trabalho, mas também minha trajetória acadêmica e profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos durante os quatro anos de desenvolvimento desta tese, o que possibilitou dedicação integral à pesquisa.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram para a construção e conclusão deste trabalho. Esta conquista é também fruto do apoio, da colaboração e da generosidade de cada um que esteve presente nessa jornada.

## RESUMO

**Introdução:** A *Dimorphandra mollis* Benth. é uma planta nativa brasileira, amplamente valorizada devido ao seu alto teor de rutina, um flavonoide com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras e antidiabéticas. **Objetivo:** Desenvolver um fitoterápico a partir do extrato hidroalcoólico das vagens de *D. mollis* para o tratamento da dermatite atópica (DA). **Materiais e métodos:** A análise bibliométrica incluiu 122 publicações coletadas nas bases Scopus e Web of Science, com uso do pacote Bibliometrix, VOSviewer, Biblioshiny, Excel e OriginPro. A prospecção de patentes foi realizada nas bases USPTO, WIPO, EPO e INPI, utilizando termos relacionados à espécie e filtragem por idioma e classificação CPC. O material botânico foi coletado em Jardim (CE). As vagens foram secas, pulverizadas e analisadas quanto à granulometria, umidade e cinzas totais. A triagem fitoquímica preliminar identificou metabólitos secundários, e os extratos foram obtidos por percolação fracionada com solventes hidroalcoólicos em diferentes condições. A quantificação de rutina e quercetina foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Foram realizadas análises em sistema de Cromatografia Líquida de Ultraeficiência (UPLC). Estudos *in silico* foram realizados com as moléculas isoladas para predição de atividade biológica, citotoxicidade, potencial antibacteriano, parâmetros farmacocinéticos, toxicológicos e permeação cutânea. Os testes *in vivo* foram conduzidos com zebrafish (*Danio rerio*). Os procedimentos foram aprovados pela CEUA-UECE, protocolo nº 04009489/2023. Com base no extrato fluído de *D. mollis*, desenvolveu-se uma formulação fitoterápica. Os parâmetros avaliados incluíram pH, espalhabilidade, viscosidade, densidade, microscopia óptica e centrifugação. Por fim, a quantificação dos ativos na formulação foi realizada por CLAE, empregando extração com metanol, sonificação e centrifugação, com comparação frente a padrões analíticos. **Resultados:** A análise bibliométrica identificou 122 publicações sobre *Dimorphandra* entre 1969 e 2023, com crescimento anual de 2,6%, 3.592 citações e colaboração internacional em 10,66% dos trabalhos. O *Journal of Ethnopharmacology* foi o mais citado e o artigo de maior impacto teve 157 citações. A análise patentométrica revelou 109 registros, com 26 patentes elegíveis (classes A23 e A61), majoritariamente na WIPO (45%), evidenciando a baixa participação do Brasil no cenário internacional. No estudo farmacognóstico de *D. mollis*, o pó vegetal foi classificado como grosso (0,774 mm), com teor de umidade ( $9,67 \pm 0,86$ ) e cinzas ( $1,0447 \pm 0,0140\%$ ) dentro dos padrões. A fitoquímica revelou alta concentração de flavonoides nos frutos, além de saponinas, resinas, taninos, triterpenos, alcaloides e esteroides. A extração com etanol 50% resultou em melhor perfil cromatográfico e maior teor de flavonoides, sendo que a extração com etanol 50% a quente apresentou melhor perfil cromatográfico ( $R_f = 0,37$  para rutina e  $R_f = 0,67$  para quercetina) e maior conteúdo total de flavonoides. Além, dentre os compostos detectados por UPLC, destaca-se hispidulina, siringetina e ácido protocatequico representam o primeiro relato para o gênero *Dimorphandra*. As análises *in silico* indicaram potencial anti-inflamatório, antioxidante e vasoprotetor para rutina e quercetina, com baixa citotoxicidade. No modelo *in vivo* com zebrafish, o extrato foi atóxico ( $CL_{50} > 950$  mg/mL), aumentou a locomoção e reduziu edema, confirmando efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios. A formulação em emulgel mostrou estabilidade por 60 dias, com manutenção de pH, viscosidade, espalhabilidade e concentração dos marcadores sob refrigeração e temperatura ambiente. Em estufa, houve degradação térmica dos flavonoides, destacando a importância do controle de temperatura para garantir a eficácia da formulação. **Conclusão:** Os resultados validam a viabilidade do uso da fava-d'anta como insumo ativo de origem vegetal bioativo em formulações farmacêuticas e cosméticas.

**Palavras-chave:** *Dimorphandra*. Fava -d'anta. Zebrafish. Dermatite atópica. Rutina.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Dimorphandra mollis* Benth. is a native Brazilian plant, widely valued due to its high content of rutin, a flavonoid with antioxidant, anti-inflammatory, cardioprotective, and antidiabetic properties. **Objective:** To develop a herbal medicine from the hydroalcoholic extract of *D. mollis* pods for the treatment of atopic dermatitis (AD). **Materials and methods:** The bibliometric analysis included 122 publications collected from the Scopus and Web of Science databases, using the Bibliometrix, VOSviewer, Biblioshiny, Excel, and OriginPro software packages. Patent prospecting was performed in the USPTO, WIPO, EPO, and INPI databases, using terms related to the species and filtering by language and CPC classification. The botanical material was collected in Jardim (CE). The pods were dried, pulverized, and analyzed for particle size, moisture, and total ash. Preliminary phytochemical screening identified secondary metabolites, and extracts were obtained by fractional percolation with hydroalcoholic solvents under different conditions. Rutin and quercetin were quantified by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Analyses were performed using an Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) system. *in silico* studies were performed with the isolated molecules to predict biological activity, cytotoxicity, antibacterial potential, pharmacokinetic and toxicological parameters, and skin permeation. *In vivo* tests were conducted with zebrafish (*Danio rerio*). The procedures were approved by CEUA-UECE, protocol no. 04009489/2023. Based on the fluid extract of *D. mollis*, a phytotherapeutic formulation was developed. The parameters evaluated included pH, spreadability, viscosity, density, optical microscopy, and centrifugation. Finally, the quantification of the active ingredients in the formulation was performed by CLAE, using methanol extraction, sonication, and centrifugation, with comparison to analytical standards. **Results:** Bibliometric analysis identified 122 publications on *Dimorphandra* between 1969 and 2023, with an annual growth of 2.6%, 3,592 citations, and international collaboration in 10.66% of the studies. The Journal of Ethnopharmacology was the most cited, and the article with the greatest impact had 157 citations. The patentometric analysis revealed 109 records, with 26 eligible patents (classes A23 and A61), mostly in WIPO (45%), highlighting Brazil's low participation in the international scenario. In the pharmacognostic study of *D. mollis*, the plant powder was classified as coarse (0.774 mm), with moisture content ( $9.67 \pm 0.86$ ) and ash content ( $1.0447 \pm 0.0140\%$ ) within standards. Phytochemistry revealed a high concentration of flavonoids in the fruits, in addition to saponins, resins, tannins, triterpenes, alkaloids, and steroids. Extraction with 50% ethanol resulted in a better chromatographic profile and higher flavonoid content, with hot 50% ethanol extraction showing a better chromatographic profile ( $R_f = 0.37$  for rutin and  $R_f = 0.67$  for quercetin) and higher total flavonoid content. In addition, among the compounds detected by UPLC, hispidulin, syringetin, and protocathechuic acid stand out as the first report for the genus *Dimorphandra*. *In silico* analyses indicated anti-inflammatory, antioxidant, and vasoprotective potential for rutin and quercetin, with low cytotoxicity. In the *in vivo* model with zebrafish, the extract was non-toxic ( $LC_{50} > 950$  mg/mL), increased locomotion, and reduced edema, confirming antinociceptive and anti-inflammatory effects. The emulgel formulation showed stability for 60 days, maintaining pH, viscosity, spreadability, and concentration of markers under refrigeration and room temperature. In the oven, there was thermal degradation of flavonoids, highlighting the importance of temperature control to ensure the effectiveness of the formulation. **Conclusion:** The results validate the feasibility of using fava-d'anta as an active ingredient of bioactive plant origin in pharmaceutical and cosmetic formulations.

**Keywords:** *Dimorphandra*. Fava-d'anta. Zebrafish. Atopic dermatitis. Rutin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática geral das camadas da pele. ....	22
Figura 2 - Apresentação clínica de dermatite atópica antes da intervenção terapêutica.....	31
Figura 3 - Esquema clínico baseado em critérios para estabelecer o diagnóstico de DA.....	32
Figura 4 - Localização geográfica de polos extrativistas no estado do Ceará. ....	40
Figura 5 - Principais características do modelo zebrafish para aplicações farmacêuticas.....	49
Figura 6 - Principais fitoconstituintes relatados em fava- d'anta ( <i>Dimorphandra</i> spp.).....	62
Figura 7 - Análise bibliométrica de artigos científicos.....	69
Figura 8 - Identificação botânica de <i>Dimorphandra mollis</i> . ....	71
Figura 9 - Beneficiamento primário de <i>D. mollis</i> . ....	73
Figura 10 - Obtenção do extrato fluido.....	76
Figura 11 - Fluxograma do teste de campo aberto.....	82
Figura 12 - Teste de nocicepção orofacial induzida por cinamaldeído. ....	83
Figura 13 - Teste da atividade anti-inflamatória induzida por carragenina - edema abdominal. .....	83
Figura 14 - Produção científica anual sobre fava d'anta (1969–2023).....	89
Figura 15 - Principais periódicos citados em publicações sobre fava -d'anta com base no índice de Citações Totais (TC) .....	90
Figura 16 - Rede de Co ocorrência dos principais periódicos em publicações sobre fava -d'anta. .....	91
Figura 17 - Documentos mais citados globalmente sobre a fava- d'anta. ....	93
Figura 18 - Documentos mais citados localmente sobre a fava- d'anta. ....	94
Figura 19 - Análise Bibliométrica de Palavras-Chave Relacionadas à fava- d'anta.....	96
Figura 20 - Evolução Temporal das Palavras-Chave Associadas à fava- d'anta. ....	97
Figura 21 - Autores mais citados globalmente sobre fava- d'anta. ....	99
Figura 22 - Autores mais citados localmente sobre fava- d'anta. ....	100
Figura 23 – Número absoluto de publicações sobre fava- d'anta por instituição. ....	102
Figura 24 - Evolução temporal das publicações sobre fava- d'anta em cada cenário institucional. .....	103
Figura 25 - Mapa mundial de colaborações científicas e citações por país. ....	104
Figura 26 - Prospecção de produtos farmacêuticos a partir de fava -d'anta – diagrama PRISMA. .....	106
Figura 27 - Distribuição de patentes encontradas em bancos de propriedade intelectual. ....	107

Figura 28 - Análise comparativa da distribuição de patentes registradas e do número de artigos na WoS, no período de 1982 a 2024. ....	110
Figura 29 - Número de patentes identificadas por país de depósito. ....	112
Figura 30 - Tipos de aplicantes. ....	113
Figura 31 - Análise granulométrica da droga vegetal. ....	123
Figura 32 - Distribuição granulométrica e tamanho médio de partícula. ....	124
Figura 33 - Análise da droga vegetal em analisador de umidade infravermelho. ....	125
Figura 34 - Avaliação inicial do perfil cromatográfico em CDD de extratos de fava- d'anta	129
Figura 35 - Avaliação inicial do perfil cromatográfico em CCD de extratos de fava- d'anta. ....	130
Figura 36 - Perfil cromatográfico dos extratos fluídos obtidos por meio de HPLC. ....	131
Figura 37 - Cromatograma Uv-Vis (Max plot 210-600 nm) do extrato analisado por UPLC-PDA-ESI-QDa de <i>D. mollis</i> . ....	132
Figura 38 - Espectro de massas das substâncias identificadas em <i>D. mollis</i> . ....	133
Figura 39 - Estruturas químicas das substâncias identificadas em <i>D. mollis</i> . ....	133
Figura 40 - Efeito da fava -d'anta sob a atividade locomotora de zebrafish adulto no teste de campo aberto. ....	146
Figura 41 - Efeito da Fava na nocicepção orofacial induzida por cinamaldeído. ....	148
Figura 42 - Efeito da fava sobre o edema abdominal induzido por carragenina em zebrafish ....	151
Figura 43 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 24 horas. ....	156
Figura 44 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 7 dias. ....	157
Figura 45 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 15 dias. ....	158
Figura 46 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 30 dias. ....	159
Figura 47 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 60 dias. ....	160
Figura 48 - Comportamento reológico de creme branco (A) e creme contendo extrato (B). 163	
Figura 49 - Análise microscópica de formulações contendo extrato de fava d'anta. ....	164
Figura 50 - Curva analítica do padrão de rutina. ....	166
Figura 51 - Curva analítica do padrão de quercetina. ....	167
Figura 52 - Cromatogramas de formulações contendo extrato de fava -d'anta. ....	168

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Tipos de marcadores químicos e suas principais características .....	44
Quadro 2 - Principais espécies do gênero <i>Dimorphandra</i> e suas características gerais .....	51
Quadro 3 - Classificação taxonômica de espécies mencionadas como fava- d'anta. ....	60
Quadro 4 - Patentes de produtos derivados da fava d'anta com atividades biológicas .....	107
Quadro 5 - Perfil fitoquímico de diferentes farmacogênos de <i>Dimorphandra mollis</i> .....	126



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições do gradiente de eluição em CLAE.....	77
Tabela 2 - Composição comparativa das formulações de emulgel desenvolvidas. ....	84
Tabela 3 - Principais estatísticas sobre a compilação de documentos relacionados a <i>Dimorphandra</i> no período de 1969 a 2023. ....	87
Tabela 4 - Perfil cromatográfico dos extratos obtidos por meio de HPLC.....	130
Tabela 5 - Substâncias identificadas no extrato fluído de <i>D. mollis</i> em modo ESI negativo.....	133
Tabela 6 - Avaliação do espectro de ação biológica de fitoconstituintes do extrato. ....	136
Tabela 7 - Previsão <i>in silico</i> da citotoxicidade. ....	141
Tabela 8 - Predição <i>in silico</i> do potencial antibacteriano. ....	142
Tabela 9 – Predição da permeação cutânea. ....	144
Tabela 10 - Resultados do teste de toxicidade aguda 96 h em zebrafish adulto.....	145
Tabela 11 - Avaliação do pH de formulações ao longo do estudo (24h – 60 dias). ....	154
Tabela 12 - Avaliação da densidade de formulações em um intervalo de 60 dias. ....	162
Tabela 13 - Dados da curva analítica da rutina.....	165
Tabela 14 - Dados da curva analítica da quercetina. ....	166

## LISTA DE SIGLAS

<b>ABNT</b>	Associação Brasileira de Normas Técnicas
<b>ADMET</b>	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção e Toxicidade
<b>AINEs</b>	Anti-Inflamatórios não Esteroidais
<b>AMPs</b>	Peptídeos Antimicrobianos
<b>BraCVAM</b>	Brazilian Center for the Validation of Alternative Methods
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CLAE</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência
<b>CLC-Pred</b>	Cell-Line Cytotoxicity Predictor
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenase-2
<b>CONCEA</b>	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
<b>CV</b>	Coeficiente de Variação
<b>DA</b>	Dermatite Atópica
<b>EPO</b>	Espacenet
<b>FCE</b>	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FHN</b>	Fator de Hidratação Natural
<b>FPS</b>	Fator de Proteção Solar
<b>GC-MS</b>	Gas Chromatography/Mass Spectrometry
<b>HPV</b>	Vírus do Papiloma Humano
<b>HRP</b>	<i>Horseradish Peroxidase</i>
<b>HS-SPME</b>	Headspace Solid-Phase Microextraction
<b>JEP</b>	Journal of Ethnopharmacology
<b>LabCos</b>	Laboratório de Cosmetologia
<b>IAP</b>	Invariant Accuracy of Prediction

<b>IL</b>	Interleucina
<b>iPSCs</b>	Células-Tronco Pluripotentes Induzidas
<b>ISAAC</b>	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
<b>LC-MS</b>	Liquid Chromatography/Mass Spectrometry
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>MG</b>	Montes Claros
<b>MPO</b>	Enzimas Peroxidasas Mieloperoxidase
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>NP</b>	Número de Publicações
<b>OCDE</b>	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
<b>Pa</b>	Probabilidade de ser Ativo
<b>PASS</b>	Prediction of Activity Spectra for Substances
<b>PBS</b>	Solução Salina Tamponada com Fosfato
<b>PDE4</b>	Inibidores Tópicos da Fosfodiesterase 4
<b>Pi</b>	Probabilidade de ser Inativo
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
<b>RENAMA</b>	Rede Nacional de Métodos Alternativos
<b>SGDG</b>	Galactomananas Sulfatadas
<b>SISGEN</b>	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>UFC</b>	Universidade Federal do Ceará
<b>UFG</b>	Universidade Federal de Goiás
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>UFPB</b>	Universidade Federal da Paraíba

<b>UFV</b>	Universidade Federal de Viçosa
<b>UPLC-MS</b>	Ultra Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry
<b>USP</b>	Universidade de São Paulo
<b>USPTO</b>	Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>TC</b>	Total de Citações
<b>TDAH</b>	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>TRPA1</b>	Receptor de Potencial Transitório Anquirina 1
<b>WIPO</b>	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
<b>5-FU</b>	5-fluorouracil

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	19
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	22
2.1 Anatomopatofisiologia da pele.....	22
2.1.1 Aspectos anatomofuncionais e bioquímicos da pele .....	22
2.2 Dermatopatologia .....	25
2.2.1 Doenças neoplásicas da pele.....	26
2.2.2 Doenças infecciosas da pele .....	26
2.2.3 Doenças inflamatórias da pele .....	28
2.3 Dermatite Atópica .....	29
2.3.1 Epidemiologia.....	29
2.3.2 Fisiopatologia .....	30
2.3.3 Sinais e sintomas .....	31
2.3.4 Diagnóstico .....	32
2.3.5 Farmacoterapia .....	33
2.4 Fitoterapia e uso de plantas medicinais.....	36
2.5 Cultivo e extrativismo de plantas medicinais.....	37
2.6 Plantas medicinais e o manejo de dermatoses.....	40
2.7 Padronização de extratos vegetais.....	42
2.8 Modelos alternativos em pesquisa biomédica.....	46
2.8.1 Ensaios in silico como apoio a bioprospecção farmacêutica.....	47
2.8.2 Zebrafish ( <i>Danio rerio</i> ) como biomodelo farmacológico.....	49
2.9 Gênero <i>Dimorphandra</i> .....	51
2.10 Fava- d'anta ( <i>Dimorphandra spp.</i> ) .....	59
2.10.1 Aspectos botânicos .....	59
2.10.2 Constituintes fitoquímicos.....	61
2.10.3 Propriedades biológicas .....	64
3 OBJETIVOS .....	67
3.1 Objetivo Geral .....	67
3.2 Objetivos Específicos.....	67
4 MATERIAIS E MÉTODOS .....	68
4.1 Etapa I: Análise Bibliométrica .....	68

4.2 Etapa II: Prospecção de Patentes.....	69
4.3 Etapa III: Estudo farmacognóstico preliminar .....	71
4.3.1 Material Botânico .....	71
4.3.2 Obtenção do material vegetal (matéria – prima) .....	72
4.3.3 Análise granulométrica da droga vegetal .....	73
4.3.4 Determinação de umidade .....	74
4.3.5 Determinação de cinzas totais .....	74
4.3.6 Abordagem fitoquímica.....	74
4.3.7 Triagem inicial das condições extrativas.....	74
4.3.8 Preparação dos extratos fluídos .....	75
4.3.9 Análise dos extratos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	77
4.3.10 Caracterização do extrato fluído por UPLC-PDA-ESI-QDa.....	78
4.4 Etapa IV: Estudo <i>in silico</i> .....	78
4.4.1 Obtenção e otimização de estruturas químicas.....	78
4.4.2 Predição do espectro de ações biológicas.....	79
4.4.3 Predição da citotoxicidade.....	79
4.4.4 Predição do potencial antibacteriano .....	80
4.4.5 Predição de parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos .....	80
4.4.6 Predição da permeação cutânea.....	80
4.5 Etapa V: Avaliação pré-clínica em modelo zebrafish ( <i>Danio rerio</i> ) .....	80
4.5.1 Drogas e reagentes.....	80
4.5.2 Animais.....	81
4.5.3 Protocolo geral de experimentação.....	81
4.5.4 Grupos .....	81
4.5.5 Teste de toxicidade aguda (96 h).....	81
4.5.6 Teste de atividade locomotora .....	82
4.5.7 Nocicepção orofacial induzida por cinamaldeído .....	82
4.5.8 Avaliação da atividade anti-inflamatória induzida por carragenina.....	83
4.5.9 Análises estatísticas .....	83
4.6 Etapa VI: Desenvolvimento e avaliação de emulgel a partir do extrato fluído dos frutos de <i>D. mollis</i> . .....	84
4.6.1 Desenvolvimento das formulações.....	84
4.6.2 Estudo de estabilidade preliminar.....	85
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	87

5.1 Etapa I: Análise Bibliométrica .....	87
5.1.1 Principais dados bibliométricos.....	87
5.1.2 Análise de Publicações por Ano.....	88
5.1.3 Análise das publicações científicas e do impacto associado .....	89
5.1.4 Análise de Tendências com Base em Palavras-Chave .....	95
5.1.5 Principais autores e suas afiliações.....	97
5.1.6 Distribuição Global da Produção Científica.....	104
5.2 Etapa II: Prospecção tecnológica .....	105
5.2.1 Patentometria .....	105
5.2.2 Propriedades Antioxidantes e Anti-inflamatórias.....	114
5.2.3 Propriedades Cosméticas .....	116
5.2.4 Propriedades Nutracêuticas .....	118
5.2.5 Outras propriedades terapêuticas.....	119
5.2.6 Desafios e Oportunidades.....	120
5.2.7 Perspectivas .....	121
5.3 Etapa III: Estudo farmacognóstico preliminar .....	122
5.3.1 Análise granulométrica da droga vegetal .....	122
5.3.2 Teor de umidade .....	124
5.3.3 Determinação de cinzas totais .....	125
5.3.4 Abordagem fitoquímica.....	125
5.3.5 Triagem inicial das condições extrativas.....	128
5.3.6 Avaliação do perfil de CCD para os extratos fluidos produzidos .....	129
5.3.7 Perfil cromatográfico dos extratos por HPLC .....	130
5.3.7 Análise do extrato fluído de <i>D. mollis</i> por UPLC-PDA-ESI-QDa.....	131
5.4 Etapa IV: Estudo <i>in silico</i> .....	135
5.4.1 Avaliação do espectro de ação biológica.....	135
5.4.2 Previsão <i>in silico</i> da citotoxicidade .....	139
5.4.3 Previsão <i>in silico</i> do potencial antibacteriano .....	142
5.4.4 Predição da permeação cutânea.....	144
5.5 Etapa V: Modelo <i>in vivo</i> zebrafish.....	145
5.5.1 Atividade locomotora em zebrafish adulto.....	145
5.5.2 Nocicepção orofacial induzida por cinamaldeído .....	148
5.5.3 Efeito anti-inflamatório da fava- d'anta em zebrafish adulto .....	151

5.5.3.1 Edema abdominal induzido por carragininina em zebrafish adulto .....	151
5.6 Etapa VI: Avaliação da formulação de emulgel contendo extrato de fava -d'anta.....	153
5.6.1 Estudo de estabilidade preliminar.....	153
5.6.2 Centrifugação.....	153
5.6.3 pH .....	154
5.6.4 Espalhabilidade.....	156
5.6.5 Densidade .....	161
5.6.6 Viscosidade.....	162
5.6.7 Microscopia .....	163
5.6.8 Teor de Ativos .....	165
6 CONCLUSÃO .....	170
REFERÊNCIAS.....	172
ANEXOS .....	205
ANEXO A – REGISTRO NO SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIEADO (SISGEN).....	205
ANEXO B– APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS .....	206
ANEXO C – EXTRATIVISMO VEGETAL DA FAVA D'ANTA <i>Dimorphandra</i> spp. (FABACEAE) NA FLORESTA NACIONAL DO ARARIPE-APODI, ESTADO DO CEARÁ, NE BRASIL .....	207
ANEXO D – MAIN CHEMICAL CONSTITUENTS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF <i>Dimorphandra</i> spp.....	208
ANEXO E – PHARMACOLOGICAL APPLICATIONS OF FAVA D'ANTA: A PATENT REVIEW.....	209
ANEXO F– DERMATOPATOLOGIA E DOENÇAS DE PELE: POTENCIAL TERAPÊUTICO DE <i>Dimorphandra</i> spp .....	210
ANEXO G– BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF FAVA-D'ANTA ( <i>Dimorphandra</i> spp.): AN COMPREHENSIVE REVIEW ON SCIENTIFIC PRODUCTION .....	211



## 1 INTRODUÇÃO

A flora brasileira é uma das mais ricas do mundo, incluindo diferentes formações em biomas como a Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica, Pantanal e Caatinga (Oliveira; Nunes; Costa, 2024). Esta última, exclusiva do Brasil e situada no Nordeste, destaca-se por sua vegetação adaptada ao clima semi-árido e abriga centenas de espécies de plantas, muitas endêmicas e pouco estudadas (Santos-Neves et al., 2024; Soares; Loeuille, 2024). No entanto, enfrenta ameaças como o desmatamento, que leva à processos de desertificação e a perda de espécies (Costa et al., 2025; Pompelli et al., 2024). Desta forma, preservar a Caatinga é essencial, tanto pela riqueza biológica do Brasil quanto pelo potencial em gerar produtos bioativos e soluções sustentáveis (Lambert-Moreira et al., 2025).

Entre as formas de valorização desse bioma, destaca-se o saber das comunidades tradicionais, que há gerações usam os recursos naturais da Caatinga de forma sustentável. Esses grupos detêm um conhecimento milenar sobre o uso de plantas medicinais, empregando-as não só para fins terapêuticos, mas também como forma de manter vínculos com o território (Dawson et al., 2023). Isso inclui o cultivo de espécies nativas, a coleta responsável e a valorização do saber tradicional, que não apenas fortalece a identidade cultural, mas também contribui para a conservação dos recursos naturais. Além disso, o reconhecimento e a valorização dos direitos das comunidades tradicionais em relação ao uso de suas plantas medicinais são essenciais para assegurar que esses saberes sejam protegidos e disseminados de forma ética (Lima, 2022).

Diante disso, o extrativismo vegetal, ou seja, a prática de coletar recursos naturais sem cultivo prévio, também se torna uma atividade relevante, sobretudo para pequenos produtores rurais (Vidal, 2023). No entanto, a exploração inadequada impõe riscos à biodiversidade, comprometendo a regeneração das espécies e provocando degradação dos ecossistemas. Por isso, torna-se urgente a implementação de políticas públicas e práticas de manejo sustentável, que promovam o equilíbrio entre uso econômico e preservação dos recursos naturais (Oliveira et al., 2022).

Um exemplo emblemático é o extrativismo da fava - d'anta (*Dimorphandra* spp.) que representa fonte de sustento e empoderamento para as comunidades locais no semi-árido nordestino. A coleta e comercialização das vagens geram renda complementar para pequenos produtores rurais e extrativistas, especialmente em períodos de escassez de outras atividades agrícolas. Além disso, a participação em associações locais fortalece a autonomia econômica e social dessas comunidades, promovendo inclusão e valorização do trabalho, com destaque

para a atuação de mulheres em processos de coleta e beneficiamento (Alcântara; Lucena; Cruz, 2022).

A *Dimorphandra mollis* é uma planta nativa brasileira, amplamente valorizada devido ao seu alto teor de rutina, um flavonoide com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras e antidiabéticas (Sesso et al., 2025). Embora tenha grande potencial para a prevenção de doenças crônicas, o extrativismo predatório ameaça a sustentabilidade da planta, trazendo riscos ambientais. Apesar disso, a fava - d'anta permanece sendo explorada como uma importante fonte de extração e purificação da rutina para o emprego pelas indústrias farmacêuticas e de cosméticos (Costa et al., 2021).

A referida espécie também é rica em outros compostos fenólicos, a exemplo da quercetina, que apresentam relevante potencial farmacológico (Leite et al., 2020). Esses flavonoides podem inibir a atividade de determinadas proteínas e modulam a sinalização celular, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (Semwal et al., 2021; Wang et al., 2022). Desse modo, o fitocomplexo desta planta, conforme já observado para outros espécimes da família Fabaceae, demonstra grande potencial para aplicação farmacológica, apresentando propriedades biológicas promissoras em diversas condições de saúde, tanto sistêmicas como locais (Asfaw; Abebe, 2021; Rosa et al., 2021; Usman et al., 2022)

Considerando essas propriedades, os produtos naturais ganham destaque no tratamento de doenças de pele inflamatórias, como psoríase, dermatite e acne, devido à sua eficácia na modulação de mediadores inflamatórios, como o TNF- $\alpha$  (Zaid et al., 2023). Além da boa aceitação e perfil de segurança, os extratos de origem vegetal atuam de forma multifatorial, o que têm reforçado a importância da pesquisa e do desenvolvimento de formulações naturais inovadoras na dermatologia (Kumar et al., 2023).

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por disfunção da barreira cutânea, resultando em eczema recorrente, pele seca e intenso prurido (Chovatiya, 2023). Seu desenvolvimento envolve uma combinação de fatores genéticos, alterações na resposta imunológica e predisposição a reações alérgicas (Nakahara et al., 2020). Essa doença tem apresentado aumento de prevalência nas últimas décadas e estima-se que afete entre 15% e 20% das crianças e de 1% a 3% dos adultos mundialmente (Ruiz et al., 2024).

Os tratamentos convencionais para a DA são baseados em corticosteroides tópicos, os quais podem implicar em diversas reações indesejadas, tanto locais, como de caráter sistêmico (Harvey et al., 2023). Entre os efeitos colaterais locais, foram considerados problemas como afinamento da pele, alterações de cor, estrias e indução de acne. Em relação aos efeitos sistêmicos, as principais preocupações incluem os problemas ósseos, como osteoporose, e

impactos no crescimento, além de alterações de saúde mental, como o surgimento de transtornos ansiosos e depressivos (Harvey et al., 2023).

Diante disso, cresce o interesse por plantas medicinais nativas, cujos compostos fitoquímicos e histórico de tradicionalidade de utilização indicam um perfil terapêutico promissor. Portanto, torna-se pertinente explorar o potencial de espécies nativas com histórico de uso tradicional e aspectos fitoquímicos reconhecidos. A utilização racional da fava - d'anta pode contribuir não apenas para alternativas terapêuticas mais seguras, mas também para o fortalecimento de cadeias produtivas sustentáveis baseadas na biodiversidade local. Logo, a integração entre a valorização de saberes tradicionais, a conservação ambiental e o desenvolvimento científico-tecnológico, alinha-se às demandas por inovação, inclusão e sustentabilidade no cuidado à saúde.

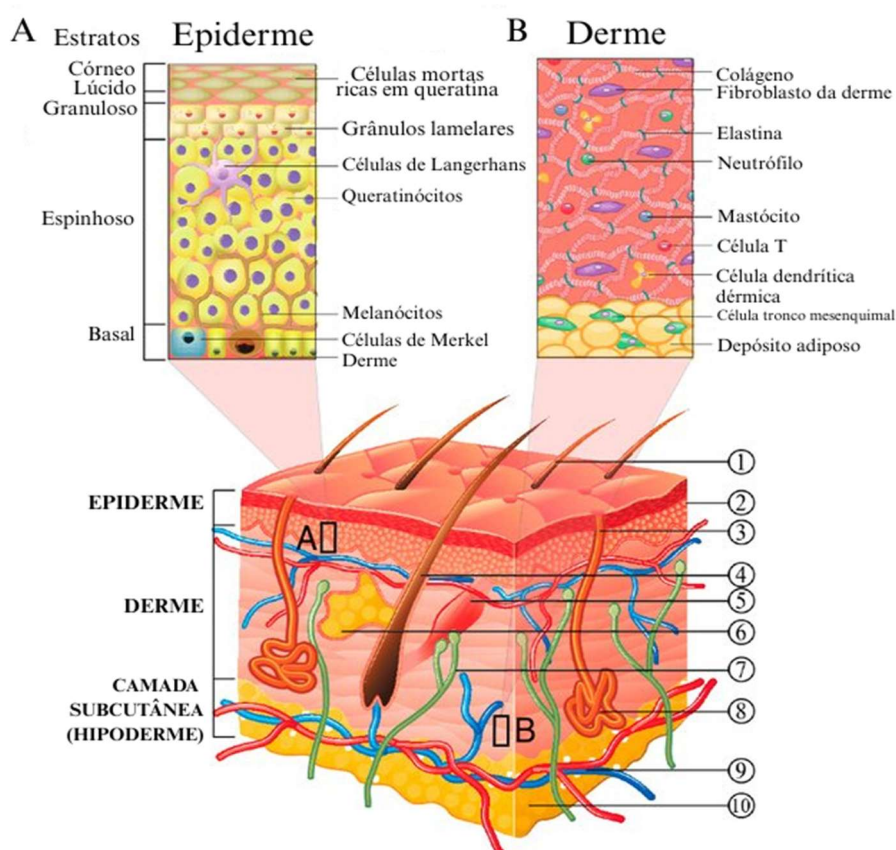
## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Anatomopatofisiologia da pele

#### 2.1.1 Aspectos anatomofuncionais e bioquímicos da pele

A pele é um órgão complexo composto por várias camadas, sendo a epiderme, derme e hipoderme as principais (Figura 1). A estrutura da pele é adaptada às suas funções, incluindo proteção, regulação térmica e sensibilidade, e apresenta variações entre diferentes regiões do corpo e entre indivíduos, influenciando a absorção de substâncias tópicas (Brito; Baek; Bin, 2024). A camada mais externa da pele, é composta por corneócitos anucleados cercados por bicamadas lamelares que incluem ceramidas, ácidos graxos e colesterol, os quais formam uma barreira de permeabilidade (Baker et al., 2023).

Figura 1 - Representação esquemática geral das camadas da pele.



Fonte: Adaptada pelo autor a partir de Massela et al. (2019). (1) haste do pelo; (2) estrato córneo; (3) poro sudoríparo; (4) folículo piloso; (5) músculo eretor do pelo; (6) glândula sebácea; (7) nervo; (8) glândula sudorípara écrina; (9) plexos vasculares cutâneos; (10) depósito de gordura; (A) estrutura detalhada da epiderme; estrutura detalhada da derme.

A epiderme forma a interface entre o corpo e o meio externo, sendo formada principalmente por queratinócitos que se tornam células mortas à medida que se queratinizam, formando uma barreira protetora conhecida como estrato córneo, que varia em espessura dependendo da região do corpo (Roberts et al., 2021). Além de atuarem como uma defesa física contra agressões ambientais, os queratinócitos medeiam respostas imunológicas, comunicação com neurônios sensoriais e são capazes de promover a cicatrização tecidual (Ye; Lai, 2025). Na camada basal da epiderme, distribuem-se os melanócitos, os quais não sofrem queratinização, mas são responsáveis pela produção de pigmentos de melanina. Esses pigmentos se acumulam em pequenos grânulos chamados melanosomos, que são transferidos para os queratinócitos, contribuindo para a coloração da pele e a proteção contra danos causados pela radiação ultravioleta (UV) (Hirobe, 2014). Além disso, outros tipos celulares menos frequentes também são encontrados na epiderme (Ye; Lai, 2025).

As células de Langerhans são células imunes residentes na camada epidérmica da pele, funcionando como sentinelas do sistema imunológico e atuam na apresentação de antígenos para linfócitos T, o que é importante para a ativação de respostas imunes adaptativas (Neagu et al., 2022). Dependendo do contexto, estas células podem promover respostas imunológicas pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias, influenciando a polarização das células T e a ativação de outras células imunológicas. Ademais, são importantes na manutenção da integridade da barreira cutânea, afetando as junções intercelulares, o que pode contribuir para a resposta inflamatória observada na dermatite atópica (Pan et al., 2025).

Por sua vez, as células de Merkel localizam-se principalmente na junção dermo-epidérmica, onde se dispõem em estreita associação com terminações nervosas sensitivas (Abraham; Matthew, 2019). Essas células especializadas estão concentradas em regiões de alta sensibilidade tátil, como as palmas das mãos, plantas dos pés, além da mucosa oral e de alguns tecidos epidérmicos (Abraham; Matthew, 2019). Desta forma, suas principais funções são a detecção de estímulos mecânicos sutis, contribuindo na sensação de toque leve e na percepção tátil refinada (Bataille et al., 2022).

A derme, situada logo abaixo da epiderme, é composta por tecido conjuntivo rico em fibras de colágeno e elastina, conferindo elasticidade e resistência à pele (Phatale et al., 2022). Tais características se devem à presença dos fibroblastos, que são células mesenquimatosas responsáveis pela produção de uma matriz extracelular complexa, que fornece suporte estrutural e funcional à pele (Plikus et al., 2021). Além de produzir colágeno e outros componentes da matriz, os fibroblastos secretam citocinas e fatores de crescimento que criam

nichos de sinalização essenciais para outras células, incluindo células-tronco residentes e células imunes (Gauthier et al., 2023).

A derme é subdividida em duas camadas: a derme papilar, que é a parte superficial e mais fina, composta por tecido conjuntivo solto, fibras elásticas e colágeno, contendo vasos sanguíneos e nervos; e a derme reticular, mais profunda e robusta, que apresenta feixes de colágeno espesso, vasos sanguíneos maiores, fibroblastos, mastócitos e terminações nervosas (McKenna; Allman; Hargest, 2024). A vascularização da derme é garantida por uma rede de capilares que se estende pela papila dérmica e um plexo vascular profundo que favorece a nutrição e a termorregulação, além de facilitar a excreção de produtos residuais, essencial para a função de proteção e homeostase da pele (Mohamed; Hargest, 2022).

Por fim, a hipoderme, ou camada subcutânea, contém tecido adiposo que atua como isolante e reserva energética (Supe; Takudage, 2021). Esta camada conta com os adipócitos, que são células de gordura responsáveis pelo armazenamento de energia e pela termorregulação, além de fibras colágenas e elastina, que conferem flexibilidade e resistência (Wong et al., 2016). A hipoderme também contém uma rica rede de vasos sanguíneos e nervos, facilitando a comunicação entre a pele e as estruturas subjacentes. Essa camada é fundamental para a mobilidade da pele, permitindo que ela deslize sobre os músculos e ossos durante o movimento, e contribui para a sensação e resposta a estímulos externos (Khavkin; Ellis, 2011). Além dos adipócitos, existem as células-tronco mesenquimatosas que não são especializadas e possuem a capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares, como adipócitos, condrócitos e osteócitos, sendo caracterizadas pela sua adesividade, capacidade de autorrenovação e perfil imunológico que permite uma interação benéfica com o microambiente (Brohem et al., 2013).

A faixa de pH da pele, tipicamente variando de 4,5 a 6,5, é importante para a manutenção da integridade da barreira cutânea e para a homeostasia (Choi; Kang, 2023). Este pH ácido, conhecido como "manto ácido", desempenha um papel bioquímico importante, pois favorece a atividade de enzimas e mecanismos que promovem a hidratação e a defesa antimicrobiana, ao mesmo tempo que inibe a proliferação de microrganismos patogênicos (Brooks et al., 2025). Alterações no pH da superfície da pele podem levar a disfunções na barreira cutânea, associadas a condições como eczema e psoríase, ressaltando assim a importância de manter o pH fisiológico por meio do uso de produtos de limpeza e hidratantes equilibrados, que podem restaurar a função e a integridade da pele (Mijaljica et al., 2025).

Outro componente importante são as ceramidas que são lipídios essenciais na bioquímica da pele, principalmente na camada mais externa, o estrato córneo. Elas consistem

em uma base esfíngioide unida a um ácido graxo e, juntamente com o colesterol e os ácidos graxos livres, formam a matriz lipídica inter-corneocitária, que auxilia na manutenção da barreira cutânea (Schild et al., 2024). Essa barreira ajuda a prevenir a evaporação da água e a penetração de agentes externos, protegendo a pele de desidratação e inflamações. Alterações nos níveis e na composição das ceramidas têm sido associadas a diversas condições dermatológicas, como dermatite atópica e psoríase, evidenciando a importância destas substâncias na saúde cutânea (Yong et al., 2025).

O fator de hidratação natural (FHN) é essencial para a constituição e saúde da pele, pois consiste em uma mistura de pequenos compostos solúveis em água que contribuem para a manutenção da umidade e da integridade da camada superior da pele, o estrato córneo (Gunnarsson et al., 2021). A presença do FHN aumenta a mobilidade molecular dos componentes lipídicos e proteicos da pele, conferindo elasticidade e prevenindo a desidratação (Martin; Chantemargue; Trouillas, 2025). Desta forma, a remoção do FHN pode resultar em alterações significativas nas propriedades macroscópicas da pele, como maior rigidez e menor barreira de umidade, o que pode contribuir para a secura extrema e doenças dermatológicas (Boireau-Adamezyk; Baillet-Guffroy; Stamatas, 2021).

Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) também são relevantes para a proteção da pele, atuando como uma primeira linha de defesa contra patógenos. Eles são componentes básicos da imunidade inata e ajudam a manter a homeostase da microbiota cutânea, que mantém a saúde da pele (Rademacher; Gläser; Harder, 2021). Os AMPs são capazes de inibir o crescimento de uma ampla variedade de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, além de exercerem funções imunomoduladoras, regulando a inflamação e a resposta imune (Herman; Herman, 2019). A interação entre os AMPs e a microbiota da pele contribui para um equilíbrio microbiano, prevenindo a disbiose e, conseqüentemente, doenças cutâneas como dermatites e infecções (Joshi et al., 2023).

## **2.2 Dermatopatologia**

A dermatopatologia é a ciência que se concentra no estudo das doenças da pele, a partir dos preceitos da histopatologia para fazer diagnósticos precisos através da análise de amostras de tecido cutâneo. Desta forma, o conhecimento sobre as bases dermatopatológicas permite a compreensão das manifestações de doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas dispostas no tecido cutâneo (Boff et al., 2022).

### ***2.2.1 Doenças neoplásicas da pele***

As neoplasias benignas na pele são tumores não cancerígenos que se desenvolvem a partir dos diferentes tipos de células presentes na derme e na epiderme. Elas surgem a partir de células epiteliais, queratinócitos, células das glândulas sebáceas e folículos pilosos, podendo se manifestar em várias formas, como lesões cutâneas elevadas ou manchas (Thapa et al., 2021). Muitas vezes, a formação dessas lesões está associada a um crescimento benigno de células específicas da pele, como melanócitos (no caso de nevos melanocíticos) ou queratinócitos (nas ceratoses seborreicas) (Schofield, 2009). Fatores genéticos podem predispor alguns indivíduos a desenvolver tipos específicos de lesões, como dermatofibromas ou lipomas. Além disso, fatores como traumas menores, alteração hormonal, obesidade e certas condições médicas, como diabetes, podem influenciar o surgimento de lesões (Wakelin, 2021).

Embora não apresentem potencial invasivo e raramente representem um risco para a saúde, podem causar desconforto estético ou, em alguns casos, complicações secundárias. Essas lesões geralmente se apresentam como formações isoladas ou encapsuladas e não se espalham para outras partes do corpo (Luba et al., 2003). O diagnóstico precoce e a diferenciação entre lesões benignas e malignas é comumente realizado por meio da dermatoscopia visando o tratamento eficaz para evitar possíveis complicações futuras (Purnamasari; Sari, 2022).

As lesões malignas, incluem uma variedade de tumores cutâneos caracterizados por um crescimento descontrolado de células anômalas e podem ser categorizadas principalmente em dois grupos: melanomas e não-melanomas (Ricotti et al., 2009). Os cânceres não-melanoma incluem carcinomas basocelulares e espinocelulares, que são os tipos mais comuns e, embora raramente fatais, podem causar destruição local e funcional significativa se não tratados (Ciążyńska et al., 2021). Por outro lado, o melanoma, que apresenta uma menor proporção de casos de câncer de pele, pode ser bastante agressivo e tem uma taxa de mortalidade considerável, se não for diagnosticado precocemente (Tracey; Vij, 2019).

### ***2.2.2 Doenças infecciosas da pele***

As doenças infecciosas da pele são condições patológicas causadas por agentes infecciosos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, que afetam a integridade e a função da derme e da epiderme (Bakos et al., 2021a). Essas infecções podem resultar em sintomas diversos, como erupções cutâneas, coceira, vermelhidão e inflamação, e têm o potencial de se



espalhar de uma pessoa para outra ou mesmo dentro do próprio organismo (Bakos et al., 2021b).

A pediculose é uma infestação parasitária causada pelo piolho da cabeça, conhecido cientificamente como *Pediculus humanus capitis*. Este inseto hematófago, que tem o ser humano como seu único hospedeiro, mede aproximadamente 3 mm e se prolifera em três fases: ovo (lêndeia), ninfa e adulto (Garzoni; Carvalho, 2021). A infecção por piolhos é uma ectoparasitose de grande impacto na saúde pública, afetando principalmente crianças em idade escolar e suas famílias, devido à facilidade de contágio (Fu et al., 2022). A pediculose não apenas causa desconforto físico, como prurido intenso, mas também gera consequências emocionais e sociais nos afetados, como vergonha e estigmatização (Neuberg et al., 2022).

A escabiose, comumente conhecida como sarna, é uma infecção de pele causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* (Sharaf, 2024). A infecção é altamente contagiosa e pode se espalhar por contato direto com a pele de uma pessoa infectada, bem como por meio de objetos compartilhados (Arlan; Morgan, 2017).

Impetigo é uma infecção cutânea superficial altamente contagiosa que afeta principalmente crianças de dois a cinco anos, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária (Hartman-Adams; Banvard; Juckett, 2014). É caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas que, geralmente, começam como manchas vermelhas ou pápulas, evoluindo para vesículas que se rompem e formam crostas de cor amarelo-dourado (Cole; Gazewood, 2007).

A infecção pode ser causada principalmente por *Staphylococcus aureus*, embora *Streptococcus pyogenes* também possa estar envolvido (Pereira, 2014). Existem dois tipos de impetigo: o não bolhoso, que é a forma mais comum, e o bolhoso, que é ocasionado por toxinas produzidas pelo *Staphylococcus* e pode afetar neonatos e adultos (Zanoni et al., 2023). Embora o impetigo geralmente se resolva espontaneamente em algumas semanas, sendo uma condição de saúde autolimitada, o tratamento pode ajudar a aliviar o desconforto e prevenir a propagação da infecção (Herrera-Castillo; Herrera-Jaramillo, 2023).

As dermatomicoses são infecções fúngicas que afetam a pele, os cabelos e as unhas, abrangendo uma ampla gama de agentes patogênicos, incluindo dermatófitos, leveduras e mofo (Nenoff et al., 2014). Enquanto as dermatomicoses incluem uma variedade de infecções fúngicas implicando múltiplos tipos de fungos, as dermatofitoses são um subconjunto mais restrito que se concentra nas infecções causadas apenas por dermatófitos, como o *Trichophyton rubrum* (Petrucelli et al., 2020). Os sintomas mais comuns incluem erupções cutâneas que podem ser escamosas, prurido intenso, vermelhidão e descamação da pele (Ridzuan et al., 2020). Em casos de infecções superficiais, como a *Tinea corporis*, podem aparecer manchas

circulares no corpo, enquanto infecções como a candidíase podem provocar áreas avermelhadas e úmidas na pele (Leung et al., 2020). Nas infecções das unhas, como onicomicoses, é comum observar a descoloração, espessamento e fragilidade das unhas (Gupta et al., 2020).

### ***2.2.3 Doenças inflamatórias da pele***

As doenças inflamatórias da pele são condições que ocorrem como resultado de uma resposta inflamatória a agentes infecciosos ou eventos de origem interna e externa. Essas doenças podem ser classificadas em função das camadas do sistema de defesa do corpo, que incluem a barreira cutânea, a imunidade inata e adaptativa (Dainichi; Hanakawa; Kabashima, 2014). A inflamação é uma resposta protetora do organismo, mas quando não há infecções reais ou perigos identificáveis, as dermatoses inflamatórias podem ser atribuídas a distúrbios hereditários ou adquiridos em uma das camadas do sistema de defesa cutâneo (Bangert; Brunner; Stingl, 2011).

Estas doenças representam um espectro de condições que afetam a saúde da pele e impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Caracterizadas por processos imunológicos complexos, podem levar a lesões cutâneas visíveis, como placas eritematosas e descamativas, além de causar sintomas como coceira intensa. As doenças de pele inflamatórias crônicas incluem condições como DA, psoríase, líquen plano, prurido crônico e hidradenite supurativa (Bieber, 2023).

Tais condições representam um significativo ônus médico, afetando de 15% a 20% da população, além do impacto físico e emocional associado (Ujiie et al., 2022). Entre os possíveis fatores desencadeantes das doenças inflamatórias de pele estão os ambientais, os emocionais, como o estresse e as infecções por patógenos. Esses elementos influenciam a resposta imune cutânea de forma complexa e interativa, podendo afetar tanto a manifestação quanto a gravidade dos sintomas nos indivíduos acometidos (Eyerich; Eyerich, 2018).

Cabe aqui ressaltar que, apesar de apresentarem certas semelhanças clínicas, a psoríase e DA apresentam perfis imunológicos distintos. A psoríase é mais marcada por uma resposta Th17/Th1, com produção de Interleucina (IL)-17A, IL-22 e Fator de Necrose Tumoral (TNF)-alfa, enquanto a dermatite atópica envolve uma resposta Th2 predominante, com IL-4 e IL-13, além de participação de Th22 e Th1 em fases crônicas (Schäbitz; Eyerich; Garzorz-Stark, 2021).

A DA é geralmente considerada mais relevante por apresentar maior prevalência em crianças, ao contrário da psoríase, que é menos comum nesta faixa etária (Griffiths; Van De Kerkhof; Czarnecka-Operacz, 2017). Além disso, causa prurido intenso e desconforto significativo, impactando o sono e a rotina, especialmente na infância (Egeberg et al., 2020). Frequentemente está associada a outras doenças alérgicas, como asma e rinite, e possui apresentações clínicas variadas, o que torna o diagnóstico e o tratamento mais complexos (Chen et al., 2022).

## **2.3 Dermatite Atópica**

### **2.3.1 Epidemiologia**

A DA é uma doença inflamatória crônica da pele, comum na infância (15–20%) e crescente em adultos (2–3%), nos últimos especialmente em mulheres (73%) (Bustamente; Barone-Júnior, 2022). Ademais, em até 30% dos casos infantis, pode persistir na vida adulta. A DA costuma se manifestar precocemente, com cerca de 50% dos casos surgindo no primeiro ano de vida e aproximadamente 85% na primeira infância (Angles et al., 2022). Entre as crianças afetadas, cerca de 40% podem desenvolver doenças alérgicas respiratórias até os cinco anos. Cerca de 75% das crianças com início precoce entram em remissão antes da adolescência, mas 25% mantêm sintomas ou apresentam recaídas na vida adulta, frequentemente com eczema nas mãos (Thomsen et al., 2014). Com prevalência global elevada, a condição apresenta forte predisposição genética, podendo atingir até 70% de risco quando ambos os pais são portadores (Mariano et al., 2024; Vilefort et al., 2022).

No Brasil, a prevalência da DA varia conforme a faixa etária e a região, sendo mais elevada no Norte e Nordeste. Dados do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) apontam uma média nacional de 7,3% em crianças de 6 a 7 anos, com 0,8% apresentando formas graves. Já entre adolescentes de 13 a 14 anos, a prevalência é em torno de 5,3%, com 0,9% dentre aqueles casos classificados como graves (Rios et al., 2021).

A DA tem origem multifatorial, envolvendo predisposição genética, especialmente em indivíduos com histórico familiar de atopia, e disfunções imunológicas marcadas por uma resposta inflamatória do tipo Th2 (Cartaxo, 2023). Fatores ambientais, como poluentes, produtos químicos, fumaça de tabaco e clima, podem desencadear ou agravar os sintomas (Conceição et al., 2024). Aspectos nutricionais, como dietas pobres em frutas, vegetais, peixes

e azeite, também estão associados a maior prevalência da doença, assim como fatores psicológicos, incluindo estresse e traços de personalidade (Lima et al., 2024).

### **2.3.2 Fisiopatologia**

De acordo com Nakahara et al. (2020), a fisiopatologia da DA envolve a interação entre disfunção da barreira cutânea, inflamação e prurido. A pele apresenta alterações estruturais, como deficiência de filagrina e lipídios, que comprometem sua função protetora, facilitando a entrada de alérgenos e irritantes. Isso ativa os queratinócitos, que liberam citocinas inflamatórias responsáveis por desencadear uma resposta imune do tipo 2, com participação de linfócitos T e eosinófilos. A inflamação estimula mediadores que provocam coceira, gerando um ciclo de lesão e agravamento da barreira, o que contribui para a cronicidade da doença.

Fujii (2020), esclarece que o prurido na DA resulta da interação entre disfunção da barreira cutânea, inflamação e ativação neurosensorial. A deficiência de proteínas como a filagrina compromete a integridade da pele, facilitando a perda de água e a penetração de alérgenos, o que agrava a inflamação. Citocinas produzidas por células Th2, como IL-4, IL-13 e IL-31, participam tanto da resposta inflamatória quanto da ativação de neurônios sensoriais responsáveis pela coceira. Além disso, a maior inervação da epiderme intensifica a sensibilidade ao prurido, contribuindo para o desconforto persistente da doença.

Além disso, a disbiose da microbiota cutânea exerce um papel importante na DA, marcada pela redução da diversidade microbiana comensal da pele e o predomínio de *Staphylococcus aureus* (Patrick; Archer; Miller, 2020). Essa colonização excessiva está associada ao agravamento da inflamação e à piora do quadro clínico, já que as exotoxinas liberadas por *S. aureus* estimulam citocinas inflamatórias, intensificando a resposta imune desregulada típica da doença (Braun et al., 2022). A colonização está ligada à baixa diversidade da microbiota cutânea, à produção de toxinas inflamatórias e à adesão facilitada aos corneócitos alterados (Geoghegan; Irvine; Foster, 2018).

Para Yang et al. (2020), a DA deve ser considerada uma doença sistêmica por envolver não apenas alterações cutâneas, mas também uma resposta imune desregulada em nível corporal. A disfunção da barreira da pele, com redução de componentes como filagrina e ceramidas, facilita a entrada de alérgenos e patógenos, desencadeando uma inflamação sustentada por citocinas como IL-4 e IL-13. Essa ativação imune sistêmica contribui para o desenvolvimento de outras condições atópicas, como asma e rinite alérgica, evidenciando que seus efeitos vão além da pele.

### 2.3.3 Sinais e sintomas

A DA apresenta uma diversidade significativa nos sinais e sintomas, que variam conforme o paciente. As manifestações cutâneas podem incluir erupções eczematosas em zonas flexurais, lesões papulares, líquenóides e até nódulos pruriginosos (Chan; Zug, 2021). A localização das lesões também difere, sendo comum em áreas como o rosto, pescoço, mãos e pés, além da possibilidade de envolvimento generalizado (Figura 2) (Peate, 2011).

Figura 2 - Apresentação clínica de dermatite atópica antes da intervenção terapêutica.



Fonte: Adaptado pelo autor a partir de Giavina-Bianchi; Giavina-Bianchi e Rizzo (2019). (A) Área cervical e parte superior do tórax com múltiplas pápulas eritematosas e sinais de ressecamento cutâneo; (B) Membros superiores exibindo lesões dispersas, com predomínio de excoriações e áreas com aspecto liquenificado; (C) Membros inferiores acometidos por numerosas lesões inflamatórias, com descamação e hiperpigmentação residual.

A intensidade da coceira é um dos sintomas mais prevalentes, mas outros sintomas como dor na pele, descamação, e xerose podem ocorrer (Berke; Singh; Guralnick, 2012). O curso da doença é variável: algumas pessoas apresentam episódios agudos seguidos de remissões, enquanto outras podem ter uma apresentação persistente. A heterogeneidade de apresentações clínicas pode ser influenciada por fatores como idade, origem étnica e condições ambientais, o que demonstra a complexidade da DA em cada indivíduo (Chovatiya; Silverberg, 2022).

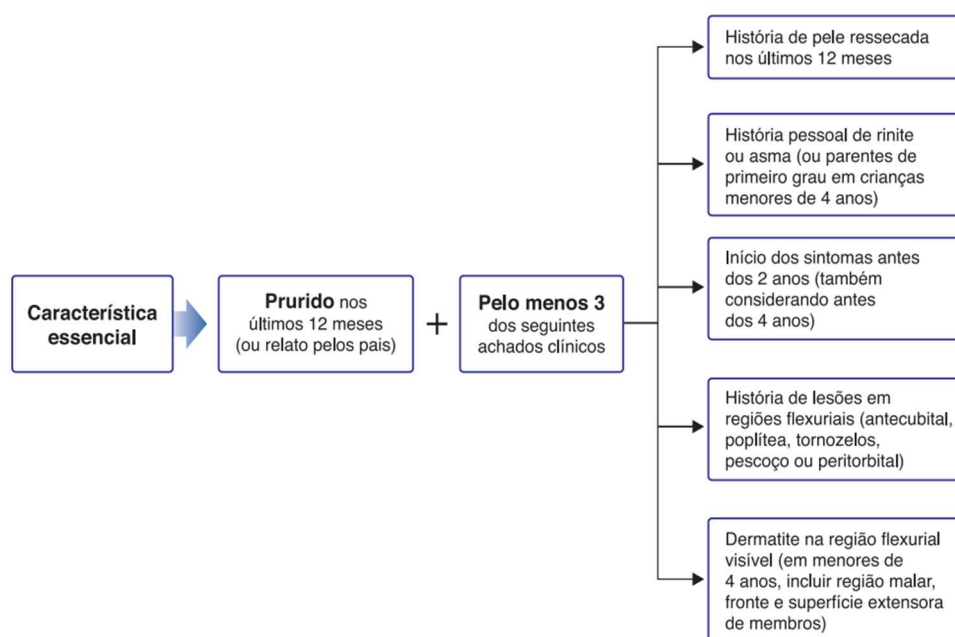
Além dos aspectos físicos, a DA pode levar a uma série de sintomas mentais e emocionais, que incluem baixa autoestima, depressão, e frustração (Passos-Júnior et al., 2022). A presença de lesões visíveis e recidivantes pode causar estigmatização social e isolamento, resultando em alterações no padrão de sono e dificuldades de concentração (Marron et al., 2020). Além disso, situações de estresse mental estão associadas à exacerbação dos sintomas da condição, aumentando a ansiedade e contribuindo para um ciclo vicioso de desconforto emocional e agravamento da dermatite (Kwak; Kim, 2017).

### 2.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico da DA em adultos e crianças deve ser feito principalmente com base na observação clínica pelo médico dermatologista (Napolitano et al., 2022). Os critérios essenciais incluem a presença de prurido (coceira), a distribuição característica das lesões cutâneas, e um histórico pessoal ou familiar de doenças atópicas, como asma e rinite alérgica. É importante considerar a idade de início e a trajetória da condição (Frazier; Bhardwaj, 2020).

Um exame físico completo é necessário para identificar o padrão típico das erupções e a localização (como em áreas flexurais) para descartar outras condições dermatológicas (Fishbein et al., 2020). Testes alérgicos não devem ser realizados de forma indiscriminada; devem ser indicados somente se houver suspeita de gatilhos alérgicos específicos, conforme relatado na história clínica do paciente (Wollenberg et al., 2023). O prurido é um sintoma central no diagnóstico clínico da DA e, junto a outros critérios, compõe o fluxograma recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico da doença (Figura 3).

Figura 3 - Esquema clínico baseado em critérios para estabelecer o diagnóstico de DA.



Fonte: Antunes et al. (2017).

A recomendação, considera a presença de prurido nos últimos 12 meses relatado pelos pais, além de critérios como pele ressecada, histórico de rinite/asma, início precoce, lesões em áreas flexurais e dermatite visível (Antunes et al., 2017).

### 2.3.5 Farmacoterapia

O tratamento tópico da DA utiliza diferentes estratégias com o objetivo de controlar os sintomas, promover a recuperação da barreira cutânea e minimizar o processo inflamatório. As principais classes de medicamentos tópicos utilizadas no tratamento da DA incluem emolientes, corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina, inibidores da fosfodiesterase tipo 4 e agentes antimicrobianos (Goh; Yun; Su, 2022).

Os emolientes desempenham um papel fundamental no manejo da DA ao oferecer uma barreira oclusiva, reter a umidade e proteger a pele de irritantes. Exemplos comuns de emolientes incluem glicerina, ácido alfa-hidroxi, e sorbitol, que atuam como umectantes, além de colágeno, elastina, manteiga de karité e estearato de glicerila, que são considerados emolientes clássicos que suavizam a pele (Hon et al., 2018).

Além dos produtos tradicionais, os chamados ‘emolientes plus’ têm ganhado espaço na clínica por serem formulações tópicas avançadas que associam agentes hidratantes a substâncias ativas não medicamentosas com propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e prebióticas (Prakoeswa et al., 2025). Ingredientes como ácido glicirrizínico (extrato de alcaçuz), niacinamida e óleos vegetais são frequentemente utilizados, promovendo a restauração da barreira cutânea, o alívio do prurido e o equilíbrio da microbiota (Araviiskaia et al., 2022).

No ensaio clínico randomizado conduzido por Zelenkova et al. (2023), o emprego de um “emoliente plus” demonstrou eficácia na melhora da condição da pele e na redução significativa do uso de corticosteroides, com uma diminuição de 31% na quantidade e frequência de aplicação. Esses resultados indicam o potencial como adjuvante no manejo da DA, favorecendo o controle dos sintomas com uma boa tolerabilidade.

Os corticosteroides tópicos, por sua vez, são tidos como a primeira linha no tratamento, pela sua eficácia anti-inflamatória (Drucker et al., 2018). Entre eles, destacam-se: betametasona, eficaz em casos leves a moderados; mometasona, com bom perfil de segurança e uso diário; hidrocortisona, indicada para áreas sensíveis e casos leves; metilprednisolona, de nova geração e com bom equilíbrio entre eficácia e segurança; fluocinolona, que alivia inflamação e prurido; e clobetasol, um dos mais potentes, reservado para casos graves (Diaz; Guttman-Yassky, 2019; Reitamo, Sakari; Remitz, 2014).

As apresentações na forma de loções são indicadas para lesões agudas e exsudativas, os cremes para as lesões agudas, enquanto que as pomadas para as lesões liquenificadas (Lima; Andrade, 2023). A aplicação dos corticosteroides tópicos geralmente é feita uma ou duas vezes

ao dia, com possibilidade de redução da potência ou frequência conforme a melhora dos sintomas, sendo recomendável o monitoramento de efeitos adversos, como atrofia cutânea e púrpura esteroide (Tanei, 2020).

Os corticosteroides tópicos, embora eficazes no tratamento da DA, podem causar diversas reações adversas. Entre as reações cutâneas mais incômodas estão a atrofia da pele, estrias e rosácea, além de erupções acneiformes, foliculite, hipopigmentação, púrpura, dermatite perioral e o agravamento de dermatoses ocultas, como infecções fúngicas. Já as reações sistêmicas, embora menos comuns, são mais graves e incluem supressão adrenal, síndrome de Cushing, glaucoma, catarata, hipertensão e hiperglicemia (Stacey; McEleney, 2021).

Desta forma, as preocupações com efeitos adversos, como atrofia cutânea e riscos sistêmicos, podem comprometer a adesão. Estratégias como aplicação em áreas apropriadas e uso intermitente, incluindo a “terapia de fim de semana”, ajudam a minimizar riscos e prevenir recorrências. Apesar de eficazes, as evidências sobre segurança ainda são limitadas, destacando a necessidade de estudos e a importância de propor novas abordagens farmacológicas alternativas (Axon et al., 2021).

Em comparação aos corticosteroides tópicos, os inibidores da calcineurina tópicos (TCI) apresentam menos efeitos adversos a longo prazo, sendo uma alternativa segura no tratamento da dermatite atópica (Pena et al., 2023). Atuam inibindo a ativação de células T e a liberação de citocinas inflamatórias, sendo indicados para casos moderados a graves ou em áreas sensíveis. Seus principais efeitos colaterais são ardor, prurido e vermelhidão no início do uso, entretanto apresentam maior custo em relação aos corticosteroides (Broeders, Ali; Fischer, 2016).

Os principais inibidores da calcineurina tópicos usados na dermatite atópica são o tacrolimus e o pimecrolimus. O tacrolimus (pomada 0,03% e 0,1%) é indicado para formas moderadas a severas e eficaz tanto em surtos quanto na manutenção, com potencial para prolongar os períodos sem exacerbações. Já o pimecrolimus (creme 1%) é voltado para casos leves a moderados, sendo ideal para uso intermitente de longo prazo. Ambos inibem a síntese de citocinas inflamatórias, com o tacrolimus apresentando maior afinidade pela Macrophilin-12 (FKBP-12) (Remitz et al., 2018).

Os inibidores tópicos da fosfodiesterase 4 (PDE4) representam uma alternativa promissora aos corticosteroides tópicos e aos inibidores tópicos da calcineurina no tratamento da dermatite atópica leve a moderada (Yang et al., 2019). O mecanismo de ação desta classe envolve o aumento dos níveis de AMP cíclico intracelular, levando à redução da produção de



citocinas inflamatórias como IL-4 e IL-13. Fármacos como o crisaborole têm se mostrado eficazes na melhora das lesões e na avaliação clínica da pele, com um perfil de segurança favorável e baixo risco de efeitos adversos, sendo uma opção viável quando as terapias tradicionais apresentam limitações (Osinka et al., 2018). Os inibidores da PDE4, apresentam reações adversas geralmente leves, sendo mais comuns a sensação de queimação ou picada no local da aplicação e leve desconforto cutâneo. Efeitos sistêmicos são raros, devido à baixa absorção sistêmica, e, quando ocorrem, incluem náuseas e vômitos leves, não necessariamente relacionados ao tratamento (Zebda; Paller, 2018).

Adicionalmente, o uso de antimicrobianos na DA visa reduzir a colonização por *S. aureus*, frequentemente associada ao agravamento do quadro de DA. Os mais utilizados são antibióticos tópicos, como mupirocina e ácido fusídico, além de antibióticos orais em casos com infecção secundária. Apesar de ajudarem a controlar a inflamação e a infecção, seu uso é controverso devido ao risco de resistência e impactos na microbiota cutânea (Harkins; Holden; Irvine, 2019).

O tratamento farmacoterapêutico sistêmico da DA é indicado para pacientes com formas moderadas a graves da doença, especialmente quando as terapias tópicas se mostram insuficientes. De acordo com os dados da literatura disponíveis, as recomendações baseadas em evidências são limitadas especialmente à ciclosporina A (CsA) e ao dupilumabe (Siegel et al., 2021).

A CsA é usada no manejo da DA moderada a grave, especialmente quando as terapias tópicas não são eficazes. Atua como imunossupressor ao inibir a ativação de linfócitos T, reduzindo a inflamação (Khatti et al., 2014). É administrada em doses ajustadas conforme a gravidade, com eficácia comprovada mesmo nas dosagens baixas. Seu uso requer monitoramento devido a possíveis efeitos adversos, como hipertensão e toxicidade renal, sendo indicado por períodos limitados (Kim et al., 2023).

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento da DA moderada a severa, atuando na inibição das interleucinas IL-4 e IL-13 (Gooderham et al., 2018). Promove melhora significativa dos sintomas e da qualidade de vida, inclusive em crianças, com perfil de segurança favorável. No entanto, em pacientes mais jovens, ainda são necessários mais estudos para confirmar sua eficácia e segurança (Koskeridis et al., 2022). Os efeitos adversos do dupilumabe na DA incluem conjuntivite, dor de cabeça e reações alérgicas. A identificação precoce é essencial para evitar a interrupção do tratamento. Em muitos casos, a manutenção do uso com ajustes na dose ou com terapias adjuvantes pode melhorar a tolerabilidade e a resposta clínica (Narla; Silverberg; Simpson, 2022).

## 2.4 Fitoterapia e uso de plantas medicinais

O uso das plantas medicinais pelos humanos tem origem na pré-história, quando se reconheceu empiricamente seu potencial terapêutico. Esse conhecimento foi transmitido oralmente por comunidades tradicionais, formando a base de muitas práticas modernas de medicina (Davis; Choisy, 2024).

A fitoterapia tem origem nas práticas medicinais das antigas civilizações, como a China, Egito, Grécia e Índia, que usavam plantas com finalidades medicinais. Desta forma, nota-se que comunidades distantes geograficamente utilizavam intuitivamente plantas medicinais de forma semelhante, reconhecendo propriedades terapêuticas parecidas em espécies congêneres (Domingo-Fernández et al., 2023).

Diversos registros históricos evidenciam o uso tradicional das plantas, marcando o início da relação entre medicina popular e farmacologia moderna (Akram; Mahmood, 2024). Um dos mais tradicionalmente mencionados é o Papiro de Ebers, datado de aproximadamente 1550 a.C., que é um dos documentos médicos mais importantes da antiguidade egípcia, contendo mais de 800 prescrições e tratamentos, muitos dos quais baseados em plantas medicinais (Metwaly et al., 2021). Entre as plantas destacadas estão o alho, cebola, pimenta e feijão, utilizadas para tratar diversas condições de saúde (Metwaly et al., 2021).

Dioscórides, médico e farmacologista grego (aproximadamente 60-78 d.C.), é mais conhecido por sua obra "De Matéria Médica", que compila o conhecimento sobre mais de 600 plantas medicinais e seus usos terapêuticos. Este texto foi uma referência base na farmacologia e medicina, influenciando tanto a medicina ocidental quanto a árabe. Sua relevância histórica está na sistematização do conhecimento botânico e na documentação das práticas medicinais, estabelecendo bases que impactaram as medicinas tradicionais e modernas (Khan, 2014). A "Matéria Médica" refere-se ao estudo e à prática dos medicamentos de origem vegetal, incluindo o conhecimento sobre suas propriedades e usos terapêuticos ao longo da história (Petrovska, 2012).

Os tratados de Medicina de Sushruta, especialmente o "Sushruta Samhita" (aproximadamente 600 a.C.), são fundamentais na história da medicina indiana, destacando-se como um dos textos mais antigos sobre medicina e cirurgia (Gandhi; Patil, 2024). Este tratado não só descreve técnicas cirúrgicas avançadas, como sutura e rinoplastia, mas também lista cerca de 700 plantas medicinais, detalhando suas propriedades, métodos de preparação e indicações terapêuticas. A obra teve um importante papel no desenvolvimento da medicina

ayurvédica, integrando os remédios naturais à prática clínica e influenciando até hoje as práticas de fitoterapia na Índia (Mukherjee et al., 2017).

Sendo assim, a fitoterapia é uma prática complementar no tratamento de doenças crônicas e na prevenção, sendo amplamente utilizada, mas muitas vezes sem supervisão médica, o que gera mitos sobre sua segurança (Lopes et al., 2018). A regulamentação varia entre os países. Nos EUA, os fitoterápicos são considerados suplementos, sem controle pela *Food and Drug Administration* (FDA), enquanto no Brasil, a legislação tem avançado, embora ainda haja desafios na garantia da qualidade e eficácia dos produtos comercializados (Leite; Camargos; Castilho, 2021).

Ainda no cenário brasileiro, o uso de plantas medicinais na atenção primária à saúde se dá por meio da valorização do conhecimento popular e do autocuidado. Profissionais de saúde, embora com conhecimento limitado sobre políticas de práticas integrativas, atendem principalmente mulheres e idosos, que utilizam essas plantas para diversos fins. O uso é frequentemente afetado pela falta de segurança na identificação, preparo e dosagem, o que destaca a necessidade de maior formação e informação na área (Patrício et al., 2022).

O Professor Francisco José de Abreu Matos foi um dos principais pioneiros da fitoterapia no Brasil, com forte atuação no Nordeste. Criador do programa "Farmácias Vivas", promoveu o uso seguro e acessível de plantas medicinais em comunidades, valorizando o saber tradicional e integrando-o à ciência (Bandeira; Leal; Viana, 2024). Sua contribuição marcou profundamente a política pública de fitoterapia e inspira até hoje profissionais e pesquisadores da área (Bandeira; Leal; Viana, 2024).

O programa Farmácia Viva oferece vantagens como: acesso facilitado a fitoterápicos, valorização do conhecimento tradicional, integração ao SUS com redução de desigualdades e incentivo à pesquisa científica sobre segurança e eficácia das plantas medicinais (Oliveira; Sousa; Deuner, 2024). Entretanto, a implantação de Farmácias Vivas enfrenta dificuldades como falta de comprometimento de gestores, recursos financeiros e humanos limitados, desconhecimento por parte das vigilâncias sanitárias, dificuldades com registros e autorizações, ausência de parcerias agrícolas e infraestrutura inadequada, o que dificulta sua efetividade e continuidade (Dresch; Carvalho, 2021).

## **2.5 Cultivo e extrativismo de plantas medicinais**

O extrativismo é definido como um ciclo econômico que envolve a descoberta e extração de recursos naturais, sua utilização econômica, e que pode levar à domesticação das

plantas e à busca por substitutos sintéticos. É uma atividade que desempenha um papel importante na economia, mas enfrenta desafios frequentes devido à baixa produtividade e à concorrência de métodos alternativos de produção (Homma, 2012).

Por outro lado, essa prática pode estar baseada em saberes passados entre gerações, com o manejo sustentável de espécies vegetais. Esse conhecimento pode ser importante para a conservação da biodiversidade e a subsistência das comunidades tradicionais. Cabe destacar que a valorização dessas práticas é respaldada pela Lei nº 13.123/2015, a qual garante os direitos de uso e da preservação dos ecossistemas (Oliveira; Reis-Neto, 2021). Apesar dos conhecimentos originados da sociobiodiversidade, os extrativistas têm frequentemente necessidade de capacitação, treinamento e apoio, uma vez que podem encontra-se expostos a diversos riscos como exposição a radiações, condições climáticas extremas, perigos biológicos e acidentes físicos (Moura et al., 2022).

Desta forma, o cadastramento de extrativistas pode auxiliar no combate ao extrativismo ilegal, pois permite monitorar e regular as atividades de coleta de plantas, garantindo autorizações adequadas e ajudando a proteger a biodiversidade. Além disso, facilita o acesso a técnicas de manejo sustentável e a oportunidades de financiamento, promovendo alternativas de cultivo e reduzindo a coleta clandestina, que pode ter impactos ambientais negativos (Negrelle; Anacleto, 2012). No entanto, a regularização enfrenta desafios como conflitos entre as lógicas comunitária e estatal, baixa representatividade nos processos decisórios e excesso de burocracias associadas (Carvalho; Pompermaier, 2022).

Para Mabetana et al. (2024), o estado e os atores sociais devem estabelecer um olhar crítico, pois parte desses recursos pode ser classificada como Produtos Florestais Não Madeireiros (PFNMs), que englobam itens como frutos, sementes, fibras, resinas, óleos, cogumelos, mel e látex. Esses produtos são extraídos sem a necessidade de derrubada das árvores, caracterizando uma forma de uso mais consciente e equilibrada dos ecossistemas florestais.

A extração do coco babaçu (*Attalea speciosa*) é uma atividade relevante para a subsistência de comunidades extrativistas no Brasil, especialmente nos estados do Maranhão, Pará, Piauí e Tocantins. Essa palmeira desempenha um papel ecológico e socioeconômico fundamental, sendo considerada uma "árvore-mãe" devido à sua ampla utilização. Seus frutos fornecem matérias-primas para a produção de óleos, carvão e farinha, contribuindo para a economia regional (Carvalho; Pompermaier, 2022).

O extrativismo do coco babaçu refere-se à atividade de coleta do fruto da palmeira *Attalea speciosa*, que é extremamente relevante para a subsistência das comunidades

extrativistas no Brasil. Essa prática é predominantemente encontrada na região dos babaçuais, abrangendo os estados do Maranhão, Pará, Piauí e Tocantins. O coco babaçu é considerado uma "árvore-mãe" por sua importância econômica, cultural e ambiental para as famílias que dependem dele para renda e sustento (Santos; Lemos, 2021).

A cera de carnaúba, proveniente da planta *Copernicia cerifera* Mart., endêmica do semiárido brasileiro, é amplamente coletada nos estados do Piauí, Ceará e Rio Grande do Norte. De alto valor comercial, esse produto conquistou relevância econômica e científica ao longo do século XX, estimulando métodos de extração mais sustentáveis e eficientes (Moreira, 2022).

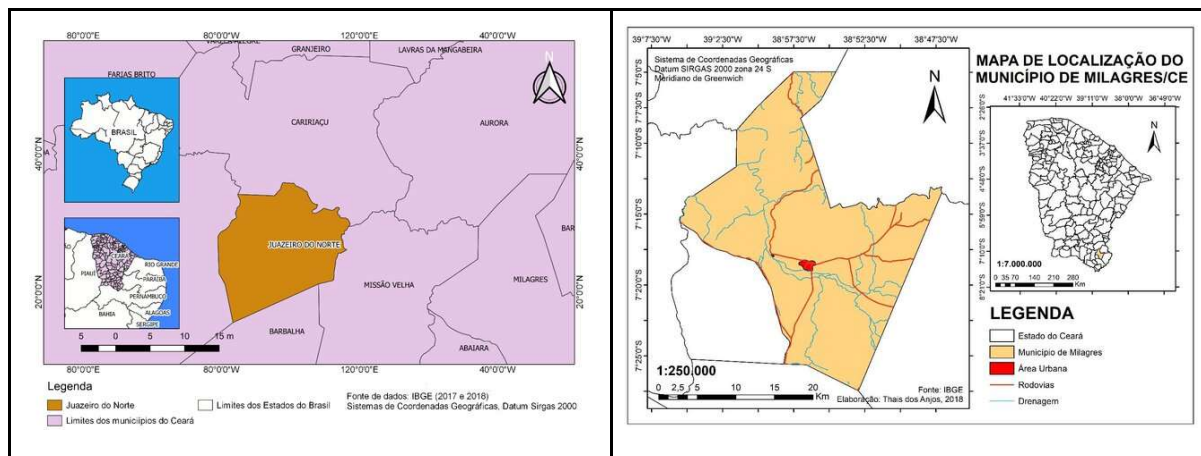
Para Sesso et al., (2025), no caso da fava- d'anta (*D. mollis*), uma fonte clássica de rotina, as ações antropogênicas comprometem a sustentabilidade da espécie devido à coleta excessiva e prematura dos frutos. Essa exploração pode gerar uma fragmentação do habitat e aumento do número de incêndios, agravados por práticas agrícolas. Os extrativistas de fava- d'anta enfrentam diversos desafios em sua rotina: a coleta dos frutos exige ferramentas específicas devido à altura das plantas; à secagem requer condições técnicas e climáticas adequadas; a remuneração é baixa em contraste com o alto valor da rotina isolada no mercado; há carência de informações sobre manejo sustentável, o que compromete a conservação da espécie e a valorização do trabalho destes profissionais (Costa et al., 2021).

Cabe aqui ressaltar a importância dos estudos do Professor Francisco José de Abreu Matos quanto ao mapeamento do extrativismo vegetal no Nordeste, os quais identificaram o uso tradicional de derivados vegetais com potencial terapêutico e econômico (Bandeira; Leal; Viana, 2024). Dentre as espécies mais recorrentes, em seus relatórios técnico-científicos, o Professor Matos destacou: o pequi (*Caryocar brasiliense*), utilizado na alimentação e na medicina popular; a carnaúba (*Copernicia prunifera*), fonte de cera com múltiplos usos industriais e farmacêuticos; o licuri (*Syagrus coronata*), com aproveitamento do óleo e da amêndoa; e a palma (*Elaeis oleifera*), valorizada pelo óleo com propriedades antioxidantes (Bandeira; Leal; Viana, 2024).

Segundo Ricardo (2011), a comunidade do Horto, localizada em Juazeiro do Norte (CE), representa um dos polos ativos de extrativismo vegetal no estado do Ceará. Nesse local, são desenvolvidas atividades de coleta e utilização de plantas medicinais e arbóreas, amplamente acessíveis e valorizadas pela população, que reconhece sua importância no contexto ambiental e socioeconômico. Outro centro relevante para o extrativismo vegetal é a cidade de Milagres (CE), situada na região do Araripe, onde a fava-d'anta (*D. mollis* Benth.) se destaca tanto pelo seu consumo local quanto como um insumo para a extração de ativos

visando a fabricação de medicamentos (Souza; Carvalho-Neta, 2024). A inserção geográfica das regiões citadas está representada na Figura 4.

Figura 4 - Localização geográfica de polos extrativistas no estado do Ceará.



Fonte: Soares; Souza e Ribeiro (2019); Barboza; Alencar e Alencar (2020).

## 2.6 Plantas medicinais e o manejo de dermatoses

Espécies vegetais são usadas tradicionalmente em diversos sistemas médicos e modelos de crenças, e desempenham um papel importante na saúde da pele, oferecendo uma ampla gama de fitoquímicos com propriedades biológicas úteis (Chaachouay; Zidane, 2024). As plantas medicinais e aromáticas têm ganhado um espaço cada vez maior na dermatologia para tratar uma variedade de condições de pele, incluindo queimaduras, cortes, eczema, dermatites, psoríase, acne, alergias cutâneas e infecções fúngicas e bacterianas (Anand et al., 2022). A crescente conscientização dos consumidores sobre os riscos de ingredientes químicos e os benefícios de substâncias de origem natural têm impulsionado a formulação de cosméticos mais sustentáveis e saudáveis (Liu, 2022).

Na prática clínica moderna, dermatologistas usualmente indicam os fitofármacos, ou seja, substâncias isoladas de origem natural, em diversas doenças de pele, justificando-se pelas propriedades anti-inflamatórias, antitumorais e antibacterianas. Destacam-se o polifenon E, do chá verde, na redução de lesões por vírus do papiloma humano (HPV); o psoraleno, na fotoquimioterapia (PUVA) para vitiligo; o ácido salicílico, eficaz contra acne e psoríase; e o ditranol, que auxilia na regulação do crescimento celular (Israyilova et al., 2024). No que se refere à extratos vegetais, os exemplos mais célebres usados em bioprodutos por seus efeitos na pele são: *Aloe vera*, regeneradora e cicatrizante; alcaçuz, clareador e anti-inflamatório;

*Artemisia* spp., antienvelhecimento; *Pothomorphe umbellata*, fotoprotetora; e o cártamo (*Carthamus tinctorius*), hidratante e antioxidante (Michalak, 2023).

Neste contexto, sabidamente muitos recursos vegetais são reconhecidos por seus efeitos antioxidantes, protegendo a pele contra o fotoenvelhecimento e outros danos ambientais. Seus metabólitos secundários, como fenólicos, carotenoides e ácido ascórbico, podem absorver a radiação UV, neutralizar radicais livres e modular sistemas antioxidantes endógenos, o que contribui para a homeostasia celular (Petruk et al., 2018).

Os compostos vegetais também têm sido amplamente utilizados no tratamento de distúrbios de pigmentação da pele devido à sua capacidade de modulação da melanogênese. Diversos fitoconstituintes atuam inibindo a tirosinase, enzima essencial na síntese de melanina, suprimindo proteínas reguladoras como MITF e modulando vias de sinalização celular, como a p38 MAPK e ERK (Kim; Huh; Lim, 2021).

No caso de queimaduras, diferentes espécies vegetais oferecem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e regenerativas que auxiliam na recuperação da pele. A *Centella asiatica*, rica em asiaticosídeo, acelera a cicatrização e reduz a inflamação local, enquanto a camomila (*Matricaria chamomilla*) possui ação emoliente e anti-inflamatória, favorecendo a hidratação e a regeneração da pele lesionada. Além disso, diversos complexos fitoterápicos estimulam a síntese de colágeno e apresentam efeitos antimicrobianos (Skowrońska; Bazyłko, 2023).

Em cosmeceutica, diferentes extratos vegetais apresentam ação anti-infecciosa cutânea por meio de mecanismos bioquímicos que incluem a inibição da multiplicação de patógenos, a modulação da resposta imunológica e com propriedades anti-inflamatórias que favorecem a cicatrização. Compostos como polifenóis e terpenoides podem gerar alterações na membrana celular bacteriana e interferir em processos metabólicos vitais, além de exibirem a capacidade de impedir a formação de biofilmes o que também auxiliaria no controle das infecções provocadas por cepas resistentes (Fialová et al., 2021).

Os insumos ativos vegetais também se destacam no manejo de infecções virais da pele por meio de diversos mecanismos bioquímicos. O alho (*Allium sativum*), rico em alicina e quercetina, apresenta propriedades que inibem a replicação do vírus da herpes, além de modular respostas inflamatórias, contribuindo para a redução dos sintomas. O chá verde (*Camellia sinensis*), por sua vez, contém catequinas e ácido gálico, substâncias capazes de interferir na entrada do vírus herpes simplex nas células cutâneas (Pal, 2024). Já o extrato das folhas de cajá (*Spondias mombin*) é rico em geranina, uma substância capaz de inibir a adesão do vírus herpes às células, dificultando sua infecção e auxiliando no tratamento (Siqueira et al., 2020).

Além disso, os extratos vegetais podem desempenhar efeitos no alívio do prurido, pois certos compostos bioativos, como flavonoides e terpenoides, ajudam a reduzir a inflamação, e os antioxidantes minimizam o estresse oxidativo que pode intensificar a sensação de coceira, além de modular a resposta imunológica, reduzindo reações alérgicas e fortalecendo as defesas naturais da pele (Bonchak et al., 2017). Além disso, substâncias como o mentol promovem a dessensibilização das fibras nervosas, proporcionando alívio imediato, bem como algumas plantas como a babosa (*Aloe vera*) favorecem a restauração da barreira cutânea, contribuindo para a hidratação e proteção contra irritações (Gonçalves et al., 2024).

Nesse contexto, os estudos etnofarmacológicos representam uma etapa inicial fundamental na validação de plantas medicinais utilizadas tradicionalmente no tratamento de doenças de pele, além de possibilitarem a exploração da biodiversidade e das práticas culturais locais, enriquecendo o conhecimento sobre seus potenciais terapêuticos. Além de expandir o conhecimento sobre a medicina popular, o emprego das técnicas de etnobotânica moderna pode guiar a descoberta de fitoconstituintes bioativos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, favorecendo o desenvolvimento de medicamentos e cosméticos efetivos e seguros (Ajjoun et al., 2022).

Embora as matérias-primas vegetais sejam amplamente utilizadas em cosméticos pelos benefícios que oferecem à saúde tegumentar, o emprego como fitoativos exige uma avaliação técnico-científica criteriosa, pois podem ocasionar reações adversas, como irritações, alergias e sensibilização. Certas famílias botânicas, como Asteraceae, Apiaceae, Anacardiaceae, Solanaceae e Lamiaceae, possuem fitoquímicos que são frequentemente responsáveis por provocar dermatite de contato, fototoxicidade ou alergias, especialmente em indivíduos predispostos (Lovell; Paulsen; Lepoittevin, 2021).

## **2.7 Padronização de extratos vegetais**

Extratos vegetais são preparações líquidas ou semilíquidas obtidas a partir de partes de plantas (como folhas, flores, raízes ou cascas) por meio de processos de extração, utilizando solventes adequados (Fonseca, 2005). Esses extratos contêm compostos bioativos que podem ter propriedades farmacológicas e terapêuticas, sendo utilizados na farmacoterapia científica e em preparações extemporâneas caseiras (Monagas et al., 2022).

Brasil (2018) apresenta outras terminologias basilares relacionadas ao uso de recursos vegetais em saúde. Por exemplo, planta medicinal é qualquer espécie vegetal com ação terapêutica, independentemente da forma de administração. Já a droga vegetal refere-se à planta



medicinal que passou por processos de coleta e secagem, podendo estar íntegra ou processada. O fitocomplexo, por sua vez, corresponde ao conjunto de fitoconstituintes bioativos da planta, cuja interação pode potencializar efeitos terapêuticos ou, em algumas situações, ocasionar toxicidade.

A escolha entre planta fresca e droga vegetal depende da composição fitoquímica almejada: os farmacógenos frescos, com alto teor de água, diluem os princípios ativos mas preservam óleos essenciais, enquanto órgãos vegetais secos concentram determinados fitoquímicos, ainda que possam perder compostos voláteis fotossensíveis e termossensíveis (Aboltins; Kic, 2016). Para padronizar a proporção droga/solvente em extratos vegetais, é importante optar por um método de extração reprodutível, considerando uma proporção alicerçada em bases científicas, para além de executar análises contínuas para o monitoramento das substâncias ativas e da estabilidade físico-química e microbiana (Monagas et al., 2022).

A seleção adequada dos solventes é indispensável para a maximização da eficiência e qualidade extrativa de princípios ativos, já que solventes polares, como água e etanol, são ideais para compostos hidrossolúveis e solventes apolares, como hexano e clorofórmio, para os lipossolúveis (Peiris et al., 2023). Além disso, fatores como o custo, segurança, sustentabilidade e a capacidade de recuperação pós-extração também influenciam, sendo que a escolha inadequada de solventes pode comprometer o rendimento e degradar compostos sensíveis (Hashemi et al., 2022).

Outro ponto pertinente, é a avaliação da autenticidade botânica dos insumos vegetais, uma etapa que é tradicionalmente realizada por métodos macroscópicos e microscópicos. Enquanto a macroscopia analisa visualmente aspectos como cor, forma e textura, a microscopia verifica estruturas celulares, como fibras e cristais, além de caracteres histoquímicos, sendo muitas vezes útil mesmo quando o material está triturado (Prpa et al., 2022). Apesar de eficazes, esses métodos têm limitações em casos de espécies muito parecidas, como quimiotipos ou mesmo formas híbridas e/ou variedades, sendo recomendável o uso de análises químicas e genéticas como ensaios complementares (Gafner et al., 2023).

Extratos padronizados são aqueles submetidos a um controle rígido para manter concentrações específicas de compostos ativos, garantindo efetivamente a atividade biológica e a uniformização fitoquímica (Putri et al., 2021). Esse processo contribui para a produção de fitoterápicos de qualidade, com eficácia e segurança, mantendo os efeitos terapêuticos esperados e cumprindo as exigências sanitárias e legais pré-determinadas (Putri et al., 2021).

A obtenção de extratos padronizados depende de diversos fatores além da condição da planta e do solvente utilizado. Aspectos como o tamanho das partículas, tempo de extração,

método utilizado, proporção sólido-solvente, temperatura e pressão pode influenciar no rendimento, estabilidade e na solubilidade dos compostos de interesse presentes na matriz vegetal (Ramesh; Shankar; Venkatappa, 2024).

Ademais, diversos fatores de cultivo influenciam a composição de metabólitos secundários em plantas medicinais, como temperatura, intensidade da luz, concentração de CO<sub>2</sub>, umidade e fertilidade do solo, além de poluição e radiação UV. Essas condições afetam o crescimento, a metabolização e a biossíntese de fitoconstituintes, podendo estimular ou reduzir a produção dos fitoquímicos de interesse (Pant; Pandey; Dall'acqua, 2021).

Neste cenário, embora sejam métodos tradicionais, os testes fitoquímicos qualitativos precedem as técnicas analíticas modernas e continuam sendo fundamentais na bioprospecção direcionada, permitindo a triagem inicial de compostos bioativos antes da implementação de análises instrumentais mais avançadas, como métodos espectroscópicos e abordagens cromatográficas hifenadas (Shaikh; Patil, 2020).

Desta forma, os marcadores químicos são fitoconstituintes específicos presentes em plantas medicinais que servem como referência para a identificação, padronização e controle de qualidade dos extratos vegetais (Addotey et al., 2025). Eles permitem verificar a autenticidade das matérias-primas e garantir a consistência dos produtos fitoterápicos, minimizando variações entre diferentes lotes. Esses marcadores podem ser metabólitos secundários, como flavonoides, alcaloides ou terpenos, sendo utilizados para monitorar a presença de princípios ativos e evitar adulterações (Kaggwa et al., 2023). Conforme Li et al. (2008), os marcadores químicos para produtos vegetais podem ser classificados em 8 tipos, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 - Tipos de marcadores químicos e suas principais características.

<b>Classificação do Marcador</b>	<b>Descrição</b>
Marcadores terapêuticos	Fitoconstituintes reconhecidos por suas propriedades terapêuticas em cenários clínicos; estão diretamente relacionados aos efeitos farmacoterapêuticos do produto de origem vegetal.
Marcadores bioativos	Fitoconstituintes que contribuem para a eficácia clínica, mas que não necessariamente têm propriedades farmacoterapêuticas reconhecidas.
Marcadores sinérgicos	Fitoconstituintes que atuam em conjunto

	para potencializar os efeitos farmacoterapêuticos de outros fitoconstituintes oriundos do produto de origem vegetal.
Marcadores característicos	Fitoconstituintes utilizados para a identificação qualitativa de uma determinada planta medicinal; podem ser específicos para aquela espécie.
Marcadores principais	Fitoconstituintes predominantes em um produto de origem vegetal que auxiliam na avaliação da consistência e da qualidade.
Marcadores correlacionados	Fitoconstituintes que possuem estreita relação entre si, como precursores e produtos de reações químicas, são usados para avaliação de qualidade.
Marcadores tóxicos	Fitoconstituintes que podem causar reações adversas são importantes para garantir a segurança do produto de origem vegetal.
Marcadores gerais acoplados a “impressões digitais”.	Fitoconstituintes usados em conjunto com a espectroscopia para indicar a qualidade; incluem uma ampla variedade de metabólitos vegetais.

Fonte: Adaptado de Li et al. (2008).

A nível sanitário e regulatório no Brasil, dois tipos de marcadores são reconhecidos e frequentemente mencionados em publicações oficiais e trabalhos acadêmicos: marcadores ativos e marcadores analíticos (Brasil, 2019). O marcador ativo é uma substância ou classe de substâncias que está relacionada com a atividade terapêutica do fitocomplexo, tendo um efeito conhecido no tratamento. Já um marcador analítico é utilizado para controle de qualidade, mas não tem demonstrado necessariamente uma relação com a atividade terapêutica do fitocomplexo, servindo mais para fins analíticos e de identificação (Brasil, 2019).

Ademais, a análise de múltiplos marcadores também é uma estratégia relevante para a garantia da qualidade de medicamentos de origem vegetal, pois um único fitoconstituente, muitas vezes, pode não refletir toda a complexidade fitoquímica e as interações sinérgicas entre os metabólitos secundários (Klein-Júnior et al., 2021). Desse modo, a adoção do uso de múltiplos marcadores, pode promover uma identificação mais precisa, evitando adulterações, contaminações e demais desvios da qualidade farmacêutica (Klein-Júnior et al., 2021).

Por fim, a rastreabilidade na padronização de extratos vegetais garante a identidade, qualidade e consistência fitoquímica final do produto. Esse processo abrange desde a implementação de boas práticas agrícolas e de fabricação até as auditorias que asseguram a transparência na cadeia de suprimento, garantindo que o derivado vegetal atenda aos padrões exigidos para a sua devida inserção no mercado (Govindaraghavan; Sucher, 2015).

Convém salientar que a padronização de um extrato vegetal está diretamente relacionada à sua inclusão em farmacopeias. A determinação dos marcadores fitoquímicos permite a elaboração de monografias que guiam a avaliação da qualidade dos produtos de origem vegetal, orientando a caracterização dos extratos e permitindo a verificação da conformidade química (Zöllner; Schwarz, 2013).

## **2.8 Modelos alternativos em pesquisa biomédica**

O uso de modelos animais convencionais apresenta desafios como limitações na transposição para humanos, altos custos, questões éticas relacionadas ao bem-estar dos espécimes, variabilidade metodológica entre estudos e a complexidade na interpretação dos resultados. Estes gargalos têm cada vez mais impulsionado a busca por alternativas que reduzam ou substituam a necessidade de testes tradicionais (Fontana et al., 2021).

Diante destes desafios, os princípios dos três Rs, nomeadamente substituição (*replacement*), redução (*reduction*) e refinamento (*refinement*), despontam como uma perspectiva necessária para tornar a pesquisa mais ética e eficiente. A substituição busca alternativas que minimizem ou eliminem o uso de animais, como modelos computacionais e testes *in vitro*. A redução visa diminuir a quantidade de animais necessários, garantindo estudos com planejamento mais adequado. Já o refinamento foca na melhoria das condições dos animais, reduzindo dor e estresse durante os experimentos (Verderio et al., 2023).

Algumas alternativas já utilizadas na pesquisa biomédica incluem os modelos *in vitro* considerados inovadores, como os organoides e os órgãos-em-chip, que permitem a realização de estudos farmacológicos, fisiológicos e toxicológicos devidamente controlados e ajustados sem o uso direto de animais (Zhao et al., 2024). Os modelos vertebrados, como zebrafish, também têm sido amplamente utilizados devido à sua alta homologia genética com humanos e à transparência morfológica na fase embrionária, o que facilita a análise de processos reprodutivos e o estudo de alterações fenotípicas *in vivo* (Choi et al., 2021). Paralelamente, as ferramentas *in silico*, como a modelagem computacional, auxiliam na previsão de respostas biológicas, enquanto algumas técnicas emergentes como a bioimpressão 3D e o emprego das

células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) auxiliam na identificação e na validação de alvos terapêuticos (Aboul-Soud; Alzahrani; Mahmoud, 2021; Chang et al., 2022; Yang et al., 2024).

No Brasil, o uso de métodos alternativos ao emprego de animais em ensino e pesquisa é regulamentado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), que coordena e avalia as estratégias baseadas nos princípios dos 3Rs (reduzir, refinar e substituir), além de promover a capacitação profissional e incentivar pesquisas para o desenvolvimento de novas opções alternativas. A validação desses métodos usualmente ocorre por meio de instituições associadas à RENAMA (Rede Nacional de Métodos Alternativos) e pelo BraCVAM (*Brazilian Center for the Validation of Alternative Methods*) (Pedro, 2021).

A legislação brasileira reconhece oficialmente cerca de 41 métodos alternativos validados à experimentação animal, conforme estabelecido nas Resoluções Normativas nº 18, 31, 45 e 56 do CONCEA. Esses métodos abrangem 14 tipos distintos de desfechos experimentais e representam progressos relevantes na substituição de modelos animais em pesquisas científicas, reforçando o compromisso com uso adequado de animais em pesquisa (Pedro; Bento, 2023). Entretanto, a implementação de métodos alternativos à experimentação animal ainda enfrenta barreiras como a limitação de recursos em países em desenvolvimento, pressões econômicas que restringem investimentos em tecnologias inovadoras, ausência de normas harmonizadas entre países e dúvidas quanto à confiabilidade desses métodos frente aos modelos tradicionais, neste último caso, principalmente por parte cientistas com resistências devido à questões culturais (Ali, 2023).

### ***2.8.1 Ensaios in silico como apoio a bioprospecção farmacêutica***

Os modelos *in silico* são ferramentas computacionais que simulam e preveem o comportamento de moléculas em sistemas biológicos, sendo cada vez mais empregados no desenvolvimento de medicamentos, inclusive aqueles que contém produtos de origem natural (Chen; Kirchmair, 2020). Estes ensaios oferecem vantagens como baixo custo, rapidez nos resultados, dispensa de aprovação ética, menor impacto ambiental, além da possibilidade de integrar dados físico-químicos e moleculares, o que agiliza e torna mais sustentável a triagem farmacológica de fitoquímicos (Tessema et al., 2025).

A abordagem *in silico* baseada em ligantes utiliza algoritmos computacionais para identificar e otimizar moléculas com potencial de interação com alvos biológicos, como proteínas ou enzimas. Esse método se apoia em bancos de dados contendo informações

estruturais e funcionais de ligantes já conhecidos, permitindo prever a afinidade e a atividade de novos compostos por meio de comparações com modelos previamente validados (Brogi et al., 2020).

Muitas vezes, o processo de triagem virtual baseada no ligante consiste na construção de modelos de farmacóforos a partir de ligantes ativos conhecidos, considerando suas propriedades físico-químicas e estruturais comuns, sem utilizar a estrutura do receptor-alvo. O modelo farmacóforo seria a representação dos elementos estruturais e funcionais que são necessários para que o composto ligante exerça sua atividade farmacológica (Seidel et al., 2020). Embora seja útil para identificar novos compostos bioativos, a ausência de dados específicos do receptor pode comprometer a precisão dos cálculos preditivos (Giordano et al., 2023).

Por outro lado, os testes *in silico* baseados em estruturas empregam a modelagem molecular para investigar interações entre compostos e alvos biológicos com estrutura tridimensional conhecida, como proteínas cristalizadas (Kingdon; Alderwick, 2021). A partir da construção de modelos tridimensionais e da análise de parâmetros como afinidade de ligação, energia de interação e estabilidade dos complexos formados, essa abordagem tem se destacado na descoberta e no aprimoramento de candidatos a fármacos, especialmente aqueles derivados de produtos naturais, ao permitir uma triagem mais precisa e racional de compostos bioativos (Simoben et al., 2023).

Ademais, os métodos baseados em estrutura, de modo geral, requerem mais poder computacional em função da complexidade das simulações envolvidas, pois é necessário calcular as interações atômicas dos modelos tridimensionais, levando em consideração tanto os aspectos estruturais quanto dinâmicos (Angarica; Orozco; Sancho, 2025).

Também cabe mencionar a importância da verificação de aspecto da farmacocinética e da toxicidade de compostos químicos, ou seja, os processos coletivamente denominados como ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção e Toxicidade). Nos ensaios *in silico*, a avaliação de ADMET envolve o uso de *softwares* capazes de prever como uma substância será absorvida pelo organismo, como se distribuirá nos tecidos, como será metabolizada, como será excretada e quais podem ser os seus prováveis efeitos tóxicos (Cheng et al., 2013).

Ao integrar ferramentas de previsão *in silico*, os pesquisadores podem identificar rapidamente candidatos promissores, reduzir ciclos de síntese e avaliação, e minimizar custos associados a falhas em etapas avançadas do desenvolvimento. Este processo também possibilita a exploração de novas classes de compostos com menor risco de insucesso clínico

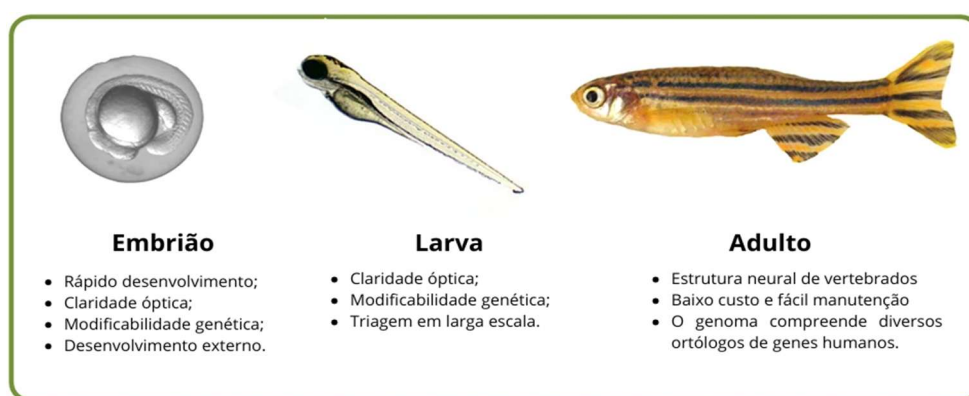
(Ferreira; Andricopulo, 2019). Sendo assim, o uso dessas ferramentas economiza tempo e recursos, ao direcionar a síntese e/ou isolamento em maior quantidade de fito constituintes promissores, além de aumentar a transparência e a reprodutibilidade dos dados. No entanto, a qualidade dos cálculos preditivos depende do algoritmo utilizado, exigindo uma interpretação cautelosa (Kar; Leszczynski, 2020).

É oportuno lembrar que os testes *in silico* não podem substituir totalmente os modelos *in vitro* e *in vivo*. Embora ofereçam vantagens, como a redução de tempo e custo, as simulações computacionais devem ser utilizadas em conjunto com os métodos experimentais convencionais (Roney; Aluwi, 2024). Portanto, os “testes de bancada” ainda são requeridos para validar as previsões feitas *in silico* e fornecer dados fidedignos sobre a eficácia e segurança de moléculas com potencial terapêutico (Ferreira; Andricopulo, 2019).

### 2.8.2 Zebrafish (*Danio rerio*) como biomodelo farmacológico

O zebrafish ou peixe-zebra (*Danio rerio*) é um pequeno peixe de água doce amplamente utilizado como modelo em pesquisas biomédicas (Figura 5) devido à sua fácil manutenção, alta reprodução, embriões transparentes e cerca de 70% de semelhança genética com humanos, o que o torna bastante útil no estudo de medicamentos e doenças (Adhish; Manjubala, 2023). Além disso, permite a modelagem genética de doenças, triagem de compostos em larga escala e observação de interações celulares *in vivo* (Dash; Patnaik, 2023).

Figura 5 - Principais características do modelo zebrafish para aplicações farmacêuticas.



Fonte: Adaptado de Saleem e Kannan (2018).

A embriogênese do zebrafish ocorre de forma rápida e externa, completando-se em cerca de 24 horas após a fertilização. Após 3 dias, as larvas transparentes permitem a

observação direta do desenvolvimento e o uso de técnicas como microscopia de fluorescência para estudos biológicos e testes de toxicidade (Bauer; Mally; Liedtke, 2021).

A utilização do zebrafish em pesquisas deve seguir diretrizes éticas estabelecidas por órgãos como a ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas) e a OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico), que asseguram a condução responsável dos experimentos. Enquanto o uso de embriões é geralmente aceito por não envolver percepção de dor, o emprego de peixes adultos exige cuidados com o bem-estar animal, aprovação de projeto em comitê de ética, garantindo assim o manejo adequado e o provimento de condições de manejo que minimizem o sofrimento (Santiago; Félix, 2024).

*D. rerio* possui uma anatomia vertebral com sistemas esquelético, digestivo, nervoso, circulatório e reprodutivo bem definidos, permitindo funções como locomoção, digestão, coordenação neural, circulação sanguínea e reprodução (Van Slyke et al., 2014). Os sistemas reprodutivo e nervoso são complexos, o que favorece a aplicação em estudos de desenvolvimento, toxicologia e neurociência (Menke et al., 2011).

Dentre as aplicações em voga para o peixe-zebra, as mais recorrentes são descritas nos campos da virologia (Liu et al., 2024), toxinologia (Sofyantor et al., 2024), toxicologia (Shao et al., 2024), neurologia (Kano et al., 2024), endocrinologia (Yashaswini; Kiran; Chatterjee et al., 2025), cardiologia (Ali et al., 2024), imunologia (Smith, 2024), alergologia (Bao et al., 2024), oncologia, genética (Patton; Zon; Langenau, 2021), dentre outras áreas relacionadas à farmacologia.

O modelo de zebrafish tem sido amplamente utilizado na pesquisa de diversas condições neurológicas, incluindo autismo, esquizofrenia, doença de Huntington, tremores essenciais, epilepsia, síndrome de Dravet, transtornos de ansiedade, paralisia cerebral, distúrbios de movimento como distonia e coreia, transtornos do espectro autista relacionados ao ambiente, defeitos na formação de axônios, síndrome de Rett, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), bem como dependência em drogas e vícios (Burton; Burgess, 2023).

Além disso, protocolos no estudo de doenças metabólicas como obesidade e diabetes têm sido padronizados. Em casos de obesidade, dietas hiperlipídicas simulam disfunções metabólicas humanas, permitindo investigar efeitos sobre a barreira hematoencefálica e processos neuro inflamatórios. Já em modelos de diabetes, induzidos por dieta ou manipulação genética, é possível analisar os impactos da hiperglicemia na neurogênese e na função cerebral (Ghaddar; Diotel, 2022).



Algumas das aplicações mais exploradas têm sido relacionadas à investigação de mecanismos de dor e inflamação, sendo amplamente utilizado para estudar inflamação induzida por agentes como lipopolissacarídeo (LPS), avaliar marcadores inflamatórios e testar terapias anti-inflamatórias (Balde; Ramya; Nazeer, 2024). Ademais, os mecanismos de nocicepção em zebrafish são bem documentados e reconhecidos, uma vez que possuem nociceptores, ou seja, neurônios sensoriais que detectam estímulos nocivos. Portanto, é possível estudar como essas células respondem a lesões ou estímulos prejudiciais, como substâncias químicas, calor ou eletricidade (Ohnesorge; Heintz; Lewejohann, 2021).

No que se refere aos estudos farmacológicos com produtos naturais, o zebrafish é notavelmente sensível a toxinas, permitindo detectar efeitos adversos de extratos vegetais com mais precisão que muitos modelos tradicionais (Modarresi Chahardehi; Arsad; Lim, 2020). Abrange assim, desde os testes de toxicidade até a avaliação de possíveis efeitos terapêuticos e mecanismos de ação, facilitando o processo de desenvolvimento de fitoterápicos mais seguros e eficazes (Lin et al., 2022).

2.9 Gênero *Dimorphandra*

O gênero *Dimorphandra* (Fabaceae) é um grupo arbóreo neotropical composto por 26 espécies divididas em três subgêneros: *Dimorphandra*, *Phaneropsia* e *Pocillum*. Essas espécies ocorrem em diferentes domínios biogeográficos da América do Sul, como a Amazônia, o Cerrado e a Mata Atlântica, apresentando variações morfológicas significativas em frutos e inflorescências. As principais espécies vegetais descritas constam no Quadro 2.

Quadro 2 - Principais espécies do gênero *Dimorphandra* e suas características gerais.

Nome científico	Nome (s) vernaculare(s)	Distribuição	Principais características	Referências
<i>Dimorphandra campinarum</i> Ducke.	Campinarana Campinaruna	A espécie é endêmica do Brasil, com distribuição restrita à região Norte, ocorrendo nos estados do Amazonas e Pará.	Folhas com 5 a 7 pares de pinas e folíolos oblongos a lineares, cartáceos, puberulentos na face inferior e glabros na superior. Flores laranja, com ovário cilíndrico pubescente. Fruto lenhoso, falcado e castanho-escuro quando maduro.	Fernandez; Amorim, 2018; Souza; Lima; Silva, 2025.

<i>Dimorphandra caudata</i> Ducke	Sucupira	Nativa da América do Sul, ocorre no Brasil, com registros nos estados do Amazonas e Pará.	Folhas compostas com 6 a 7 pares de pinas opostas; folíolos oblongos a lanceolados, pubescentes na face inferior e glabros na superior. Flores creme com ovário hispido. Fruto coriáceo, alongado e castanho-escuro quando maduro.	IRRI, 2025; Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra coccinea</i> Ducke	Desconhecido	Espécie aparentemente restrita aos estados do Amazonas, Pará e Rondônia, na região Norte do Brasil.	Folhas com 11–16 pares de pinas e folíolos coriáceos, oblongos a lineares, pubescentes na face inferior e glabrescentes na superior. Flores vermelhas, com ovário tomentoso. Fruto lenhoso, orbicular e castanho-escuro quando maduro.	Loureiro; Silva, 1981; Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra conjugata</i> (Splitg.) Sandwith	Desconhecido	A distribuição nativa desta espécie abrange as Guianas e o norte do Brasil, especialmente em Roraima.	Folhas com 1 a 3 pares de pinas opostas; folíolos obovais, coriáceos, tomentosos na face inferior e glabros ou glabrescentes na superior. Flores creme a brancas, com ovário oblongo e hispido. Fruto lenhoso, alongado, reto a falcado, castanho-avermelhado quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra cuprea</i> Sprague & Sandwith	Desconhecido	Ocorre na Amazônia Ocidental e Central, com registros confirmados nos estados do Amazonas, Pará e Mato Grosso (Brasil), além de Colômbia, Guiana Francesa, Guiana e Venezuela. No Brasil, é encontrada principalmente no Alto e Médio Rio Negro, especialmente na bacia do Rio Casiquiare.	Folhas com 7 a 16 pares de pinas subopostas; folíolos coriáceos, oblongos a lineares, com base truncada ou auriculada, ápice arredondado, face abaxial ferrugínea e pubescente, adaxial glabra, nervura central abaxial conspícua. Flores vermelhas, cálice e corola tomentosos ou pubescentes, ovário fusiforme e pubescente. Fruto lenhoso, falcado e castanho-avermelhado quando maduro.	Hopkins; Silva, 2025; Souza; Lima; Silva, 2025.

<i>Dimorphandra davisii</i> Sprague & Sandwith	Desconhecido	Ocorre na Guiana, Venezuela e, recentemente, foi registrada no Amazonas (Brasil), na região de Presidente Figueiredo.	Árvore de até 15 m de altura e 25 cm de diâmetro, com casca acinzentada e fissurada, copa densa e ramos glabrascentes e lenticelados. Suas folhas são bipinadas, com 2 a 4 pares de pinas e folíolos elípticos, brilhantes na face superior e cinza-pubescentes na inferior. O fruto é um legume oblongo, lenhoso, de coloração vermelho-escura a marrom, com 10–15 cm de comprimento, ápice acuminado e base estreita com espora.	Silva; Hopkins, 2018.
<i>Dimorphandra dissimilis</i> R.S.Cowan	Desconhecido	Nativa da Venezuela	Árvore de até 20 m; folhas 2-pinadas, até 26 cm, com 3–4 pinas e folíolos elípticos (7–9,5 × 2–2,5 cm), discolores, glabros e brilhantes. Inflorescência panícula-racemosa (até 11 cm); flores com pétalas de 8,5–10 mm, estames glabros (8,5 mm), estaminódios vilosos (10 mm). Ovário oblongo, piloso; fruto leguminoso, espesso e lenhoso.	WFO, 2025.
<i>Dimorphandra exaltata</i> Schott.	Angelim, faveiro da mata ou canjica.	Espécie nativa do Brasil, com ocorrências confirmadas no Sudeste (ES, MG, RJ, SP) e possíveis na Bahia. Ocorre nos domínios da Mata Atlântica, em vegetações de Floresta Estacional Semidecidual e Floresta Ombrófila.	Folhas com 4 a 8 pares de pinas opostas. Folíolos oblongos a lanceolados, cartáceos, com base obtusa, ápice acuminado, face abaxial puberulenta e face adaxial glabra ou glabrescente, com nervura central abaxial conspicua. Flores de coloração creme a amarela, com cálice e corola glabros. Ovário fusiforme e glabro. Fruto lenhoso, alongado, reto ou achatado, de cor castanho-escura na maturação.	Souza; Lima; Silva, 2025.

<i>Dimorphandra gardneriana</i> Tul.	Favela, fava-de-arara, faveira, falso barbatimão ou fava-d'anta.	Espécie nativa da Bolívia e do Brasil, com ampla ocorrência nas regiões Norte (AM, AP, PA, RO, RR, TO), Nordeste (AL, BA, CE, MA, PE, PI, SE), Centro-Oeste (DF, GO, MS, MT) e Sudeste (ES, MG, RJ, SP).	Árvore inerte, com folhas alternas bipinadas e estípulas; folíolos de consistência variada e nervação broquidódroma. Inflorescências paniculadas, em espigas ou racemos. Flores pequenas, bissexuadas, com cálice gamossépalo e corola dialipétala, ambas pentâmeras. Estames férteis ou estéreis, gineceu com ovário unilocular pluriovulado e fruto tipo legume nucoide.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra gigantea</i> Ducke	Desconhecido	A distribuição nativa desta espécie abrange o estado do Amazonas, no Brasil. Trata-se de uma árvore que se desenvolve principalmente no bioma tropical úmido.	Árvore de grande porte, com mais de 50 metros de altura e sapopemas na base do tronco. Ramos com indumento sericeo-veludoso e folhas de cerca de 23 cm, com numerosas pinas e folíolos pequenos, oblongos e de margem revoluta. Inflorescências racemoso-paniculadas, com flores sésseis, cálice pubescente e ovário amarelo-viloso. Frutos em forma de legume falcado, com poucas sementes.	Loureiro; Silva; Vasconcellos, 1984.
<i>Dimorphandra ignea</i> Ducke	Desconhecido	Espécie arbórea nativa da Guiana Francesa ao Brasil, com ocorrência confirmada no estado do Amazonas, em áreas de Floresta Amazônica úmida.	Folhas compostas com 2 a 5 pares de pinas opostas; folíolos elípticos, de base cuneada ou atenuada e ápice agudo ou retuso, coriáceos ou sub coriáceos, com face abaxial pubescente e adaxial glabrescente; nervura central abaxial conspícua. Flores vermelhas, cálice pubescente, corola glabrescente ou pubescente, ovário cilíndrico e pubescente. Fruto lenhoso, falcado, castanho-avermelhado quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.

<i>Dimorphandra jorgei</i> M.F.Silva	Faveira-vermelha, pau-pratudo, angelim-vermelho e falso-angelim	A espécie ocorre no Nordeste (AL, BA, PE, SE) e Sudeste (ES, RJ), em áreas de Mata Atlântica, especialmente em florestas semidecíduais e ombrófilas.	A espécie apresenta folhas com 3 a 4 pares de pinas opostas e foliólulos lanceolados a ovais, membranáceos, com face inferior pubérula e superior glabra. As flores são amarelas ou esverdeadas, com cálice quase glabro, corola e ovário glabros. Os frutos são lenhosos, alongados, retos ou levemente curvados, e castanho-avermelhados quando maduros.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra mediocris</i> Ducke	Desconhecido	Espécie com ocorrência confirmada no estado do Amazonas, inserida no domínio fitogeográfico da Amazônia.	Folhas compostas com 5 a 8 pares de pinas de filotaxia alterna ou oposta; folíolos lanceolados a ovais, com base arredondada, ápice acuminado, consistência cartácea, superfície abaxial escabra e adaxial glabra, com nervura central conspícua na face inferior. Flores amarelas com cálice e corola glabros; ovário cilíndrico e glabro. Fruto lenhoso, alongado e reto, de cor castanho-escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra mollis</i> Benth	Fava d'anta, canafístula-do-cerrado, favo d'anta, faveira e falso-barbatimão.	Espécie arbórea com distribuição nativa da Bolívia ao Brasil e Paraguai, ocorrendo principalmente em regiões de bioma tropical sazonalmente seco. No Brasil, está presente nas regiões Norte (PA, RO, TO), Nordeste (BA, CE, MA, PI), Centro-Oeste (DF, GO, MS, MT) e Sudeste (MG, SP), nos domínios da Amazônia, Cerrado e Pantanal, em formações como campo rupestre, cerrado (lato sensu), floresta ciliar e floresta estacional semidecidual.	Folhas com 6 a 14 pares de pinas de filotaxia suboposta a oposta; folíolos oblongos a ovais, com base oblíqua, ápice obtuso, consistência cartácea, ambas as faces pubescentes e nervura central pouco evidente na face inferior. Flores amarelas, com cálice pubescente, corola glabra e ovário fusiforme e glabro. Fruto coriáceo, alongado e reto, castanho-escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.

<i>Dimorphandra multiflora</i> Ducke	Desconhecido	Espécie arbórea nativa da Guiana Francesa ao Brasil (AM), típica do bioma tropical úmido, com ocorrências confirmadas no Norte do Brasil (AM, PA), nos domínios da Amazônia, em vegetações de floresta de terra firme e floresta ombrófila.	Folhas com 4 a 5 pares de pinas, filotaxia oposta, folíolos oblongos a lanceolados, com base arredondada ou obtusa e ápice acuminado ou agudo, consistência subcoriácea, face abaxial pubérula e adaxial glabra. Flores amarelas a vermelhas, com cálice tomentoso, corola glabra, ovário fusiforme e viloso.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra parviflora</i> Spruce ex Benth	Desconhecido	A espécie ocorre no oeste do Brasil, nos estados do Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia e Mato Grosso.	A planta possui folhas com 7 a 12 pares de foliólulos, de formato oval ou elíptico, com base cuneada ou truncada e ápice obtuso. A superfície abaxial dos foliólulos é pubérula, enquanto a adaxial é glabra, com nervura central conspícua. As flores são de cor creme, com cálice e corola glabros, e o ovário é fusiforme e glabro. O fruto é lenhoso, alongado e reto, com coloração castanho escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra pennigera</i> Tul.	Faveira-da-mata	A espécie ocorre principalmente na região Norte do Brasil, abrangendo os estados do Amazonas e Pará, dentro do domínio fitogeográfico da Amazônia. Ela está presente em ambientes como a campinarana e a floresta de igapó. Além do Brasil, a espécie é encontrada na Bolívia, Colômbia, Peru e Venezuela.	A planta possui folhas com 12 a 15 pares de foliólulos, de formato oblongo ou linear, com base truncada e ápice obtuso. Os foliólulos têm consistência coriácea ou subcoriácea, com a superfície abaxial pubescente e a adaxial glabra, além de nervura central abaxial inconspícua. As flores são brancas, com cálice e corola glabrescentes ou tomentosas, e o ovário fusiforme, com indumento hispido ou tomentoso. O fruto é lenhoso, falcado e castanho escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.

<i>Dimorphandra polyandra</i> Benoist		A planta é encontrada no Norte do Brasil, especificamente no Amazonas, e ocorre na região da Amazônia, com distribuição também na Guiana Francesa, Guiana, Suriname e Venezuela.	A planta possui folhas com 4 a 5 pares de pinas, com filotaxia suboposta ou oposta. Os foliólulos têm formato oblongo a oboval, base arredondada a obtusa e ápice retuso. A consistência é coriácea a subcoriácea, e as superfícies adaxial e abaxial são glabras, com nervura central abaxial inconspícua. As flores são branco a rosa, com cálice pubescente e corola glabra. O ovário é cilíndrico e tomentoso. O fruto é lenhoso, falcado e castanho escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra pullei</i> Amshoff	Desconhecido	A planta é encontrada no Norte do Brasil, nos estados do Amapá, Pará e Roraima, e ocorre na região da Amazônia. Sua distribuição inclui também a Guiana Francesa e Suriname. Ocorre em Floresta de Terra Firme e Floresta Ombrófila (Floresta Pluvial).	A planta possui folhas com 7 a 9 pares de pinas, com filotaxia suboposta ou oposta. Os foliólulos são oblongos a lanceolados, com base arredondada ou obtusa e ápice acuminado ou agudo. A consistência é cartácea, com superfície abaxial glabra e adaxial pubescente, e nervura central abaxial conspícua. As flores são de cor creme, com cálice pubescente e corola glabra. O ovário é fusiforme e pubescente. O fruto é lenhoso, alongado e reto, com coloração castanho avermelhado quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.

<i>Dimorphandra unijuga</i> Tul.	Desconhecido	Distribui-se do sul da Venezuela ao norte do Brasil, com registros confirmados no AM e RR.	Folhas compostas bipinadas com pares de pinas opostos; folíolos lanceolados a ovais, com base arredondada ou atenuada, ápice acuminado, consistência cartácea a subcoriácea, glabros em ambas as faces. Flores amarelas, com cálice, corola e ovário glabros. Fruto lenhoso, alongado, reto ou levemente curvado, castanho-escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra urubuensis</i> Ducke	Desconhecido	Ocorrência confirmada no Amazonas, Brasil, em áreas de Floresta Amazônica, em campinaranas e florestas inundadas	Folhas compostas com 8 a 16 pares de pinas, dispostas de forma oposta; folíolos lineares a falcados, com base auriculada e ápice obtuso, de consistência coriácea a subcoriácea, face abaxial estrigosa e adaxial glabra, nervura central visível na face inferior. Flores alaranjadas, cálice quase glabro, corola glabra, ovário fusiforme e pubescente. Fruto lenhoso, falcado, castanho-escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.
<i>Dimorphandra vernicosa</i> Spruce ex Benth. & Hook.f.	Faveira	Registrada no norte da América do Sul, incluindo Brasil (Amazonas e Roraima), Colômbia e Venezuela, em formações típicas da Floresta Amazônica, como campinaranas e savanas amazônicas.	Folhas com 1 a 2 pares de pinas opostas; folíolos elípticos a obovados, com base arredondada ou obtusa, ápice retuso ou arredondado, consistência coriácea a subcoriácea, face abaxial glabrescente, adaxial glabra e nervura central visível. Flores esverdeadas ou esbranquiçadas, cálice e corola glabros, ovário fusiforme e pubescente. Fruto lenhoso, falcado, castanho-escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.



<i>Dimorphandra wilsonii</i> Rizzini	Faveiro-de-wilson, faveira-da-mata	Ocorrências confirmadas em Minas Gerais, nos domínios fitogeográficos do Cerrado e Mata Atlântica, em vegetações de cerrado (lato sensu) e floresta estacional semidecidual.	Folhas com 9 a 10 pares de pinas, filotaxia suboposta ou oposta; folíolos oblongos a elípticos, base arredondada, ápice retuso a obtuso, consistência cartácea a subcoriácea, superfície abaxial pubescente, adaxial glabrescente a pubescente, nervura central abaxial visível. Flores amarelas, cálice e corola pubescentes a hispídas, ovário fusiforme e glabro. Fruto lenhoso, alongado, reto ou ligeiramente curvado, castanho escuro quando maduro.	Souza; Lima; Silva, 2025.
-----------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

## 2.10 Fava- d'anta (*Dimorphandra spp.*).

As favas - d'anta, representada principalmente pelas espécies *D. mollis* e *Dimorphandra gardneriana*, são espécies são reconhecidas pela produção de flavonoides, especialmente rutina, que possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e cardioprotetoras, e além do uso na indústria farmacêutica e cosmética, apresentam importância ecológica na estabilização da fauna e flora regionais (Silva-Neto, 2021).

O extrativismo vegetal da fava -d'anta (*Dimorphandra spp.*) é uma importante fonte de renda para comunidades, que utilizam os frutos para fins medicinais, alimentares e farmacêuticos, devido à presença de bioflavonoides. Contudo, os métodos atuais de extrativismo vegetal, como o corte de galhos, impactam negativamente o crescimento e a reprodução da espécie, indicando a necessidade de planejamento e adoção de práticas sustentáveis, como o cultivo e sistemas agroflorestais, para garantir sua conservação e produtividade a longo prazo (Silva et al., 2024).

### 2.10.1 Aspectos botânicos

Conforme evidenciado por Dôres (2007), as espécies *D. mollis* e *Dimorphandra gardneriana* apresentam perfil histoquímico muito semelhante, com reações positivas para lipídios, óleos essenciais, resinas, compostos fenólicos (como flavonoides e taninos) e pectinas

em ambas as espécies, sem detecção de alcaloides, amido ou esteróides; a principal diferença microscópica observada é morfológica: apenas *D. mollis* apresenta tricomas na epiderme foliar, o que pode servir como marcador estrutural.

As distinções botânicas entre *D. gardneriana* e *D. mollis* são principalmente observadas nas características vegetativas de ramos maduros, as quais foram esclarecidas por Silva et al. (2023). Em relação ao número de pinas nas folhas, *D. gardneriana* geralmente possui de 5 a 10 (até 12) pinas, enquanto *D. mollis* tem de 12 a 15 (até 18) pinas, o que resulta em uma folhagem mais complexa em *D. mollis*. O número de pares de folíolos também é maior em *D. mollis*, com 13 a 18 (até 22) pares, em comparação com os 10 a 12 (até 13) pares típicos de *D. gardneriana*. A forma dos folíolos varia entre as duas espécies, sendo oblonga em *D. gardneriana* e oblonga-ovada em *D. mollis*. Em relação à margem dos folíolos, *D. gardneriana* apresenta bordas inteiras e onduladas, enquanto *D. mollis* apresenta margens revolutas. A base dos folíolos também difere: em *D. gardneriana*, é retusa ou cordada, enquanto em *D. mollis*, é arredondada (Silva et al., 2023).

Quanto ao indumento, *D. gardneriana* possui folíolos glabros ou quase sem pelos, enquanto *D. mollis* é pubescente, apresentando pelos. A raqui (eixo da folha composta) de *D. gardneriana* é mais larga e puberulenta, enquanto a de *D. mollis* é mais fina e pubescente. Por fim, o cálice de *D. gardneriana* é glabro, ao passo que o de *D. mollis* apresenta indumento glabrascente a pubescente (Quadro 3) (Silva et al., 2023).

Quadro 3 - Classificação taxonômica de espécies mencionadas como fava- d'anta.

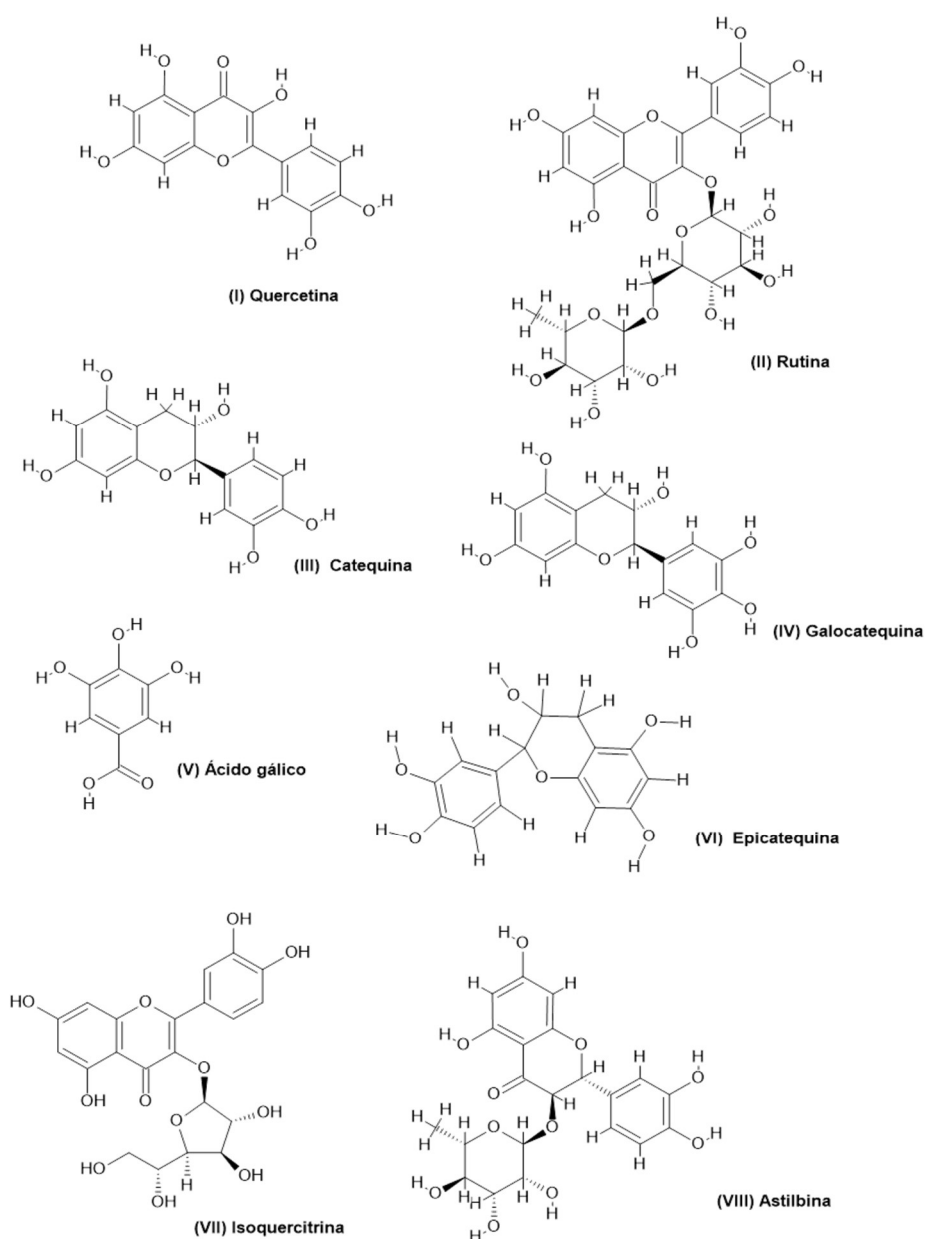
Categoria taxonômica	Identificação do táxon
Reino	Plantae
Filo	Tracheophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordem	Fabales
Família	Fabaceae
Gênero	<i>Dimorphandra</i>
Espécies	<i>Dimorphandra mollis</i> Benth. ou <i>Dimorphandra gardneriana</i> Tul.

Fonte: Adaptado de SiBBR ( 2025).

### ***2.10.2 Constituintes fitoquímicos***

Os principais fitoconstituintes relatados em *Dimorphandra* spp. são representados na Figura 6. O estudo das favas-d'anta tem se concentrado principalmente em testes fitoquímicos qualitativos, no doseamento espectrofotométrico inespecífico de classes de metabólitos secundários e na quantificação e identificação pontual de alguns marcadores específicos, destacando-se a quercetina e rutina (I e II). Apesar desses avanços, observa-se uma limitação metodológica com base na escassez do emprego de técnicas analíticas mais modernas e abrangentes (SiBBr, 2025).

Figura 6 - Principais fitoconstituintes relatados em fava- d'anta (*Dimorphandra* spp.).



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Alguns métodos exploratórios como a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (*Liquid Chromatography/Mass Spectrometry*, LC-MS) e a cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas (*Ultra Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry*, UPLC-MS) para a caracterização de metabólitos fixos, bem como a microextração em fase sólida com headspace (*Headspace Solid-Phase Microextraction*, HS-SPME) associada à cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (*Gas Chromatography/Mass Spectrometry*, GC-MS) para a análise de compostos

voláteis, ainda são pouco utilizados, o que limita o conhecimento detalhado do perfil químico dessas espécies (Martins et al., 2007; Rocha et al., 2021).

Quanto às investigações prévias, destaca-se o trabalho de Martins et al. (2007), que realizou uma análise simultânea de diferentes partes de *D. mollis* Benth. por meio de prospecção fitoquímica clássica. O estudo revelou a predominância de taninos e flavonoides, especialmente na casca, raiz e folhas. Antraquinonas foram detectadas apenas na casca, enquanto saponinas apresentaram presença discreta no caule. Os alcaloides não foram confirmados em nenhuma das partes analisadas.

Em investigação conduzida por Rocha et al. (2021), tanto as sementes quanto as cascas dos frutos de *D. mollis* apresentaram uma ampla diversidade de metabólitos secundários, incluindo fenóis, taninos hidrolisáveis, flavonoides, saponinas, esteroides, triterpenos, cumarinas e, diferentemente de estudos anteriores, alcaloides, cuja presença foi confirmada nos acessos das análises mais recentes.

Por sua vez, nas análises feitas por Menezes-Filho e Castro (2018), a análise fitoquímica dos extratos etanólicos foliares de *D. mollis* revelou a presença de ácidos orgânicos, açúcares redutores, alcaloides, cumarinas, depsídeos, depsídonas, fenóis, flavonoides, glicosídeos cardiotônicos (identificados pelas reações de Kedde e Keller-Killiani), saponinas e taninos catéquicos.

Santos et al. (2002) investigaram a composição química de *D. mollis* por meio de extrato acetônico-aquoso das folhas e casca, seguido de cromatografia e ensaios colorimétricos. A cromatografia em camada delgada identificou taninos, como catequina (III), galocatequina (IV), ácido gálico (V) e epicatequina (VI), na casca, e derivados flavônicos nas folhas. A cromatografia preparativa confirmou a presença de procianidinas. Os ensaios colorimétricos revelaram baixos teores de fenóis totais, taninos e galotaninos.

Hubinger, Salgado e Moreira (2009) analisaram as vagens de *D. mollis* e identificaram a presença de taninos condensados, saponinas e, sobretudo, flavonoides, com destaque para os flavonóis. A quantificação desses compostos revelou teores de 10,25% no pó dos frutos e 17,21% no extrato etanólico a 70%, o que confirma o potencial fitoterápico da espécie devido à alta concentração de compostos flavônicos.

Quanto à identificação de metabólitos isolados, foi realizada a análise simultânea dos flavonoides quercetina (I), rutina (II) e isoquercitrina (VII) no extrato metanólico bruto da casca interna das vagens de *D. gardneriana*. A quantificação foi feita por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em fase reversa, utilizando um método desenvolvido e validado especificamente para essa finalidade por Landim, Feitoza e Costa (2013). Quanto aos extratos

metanólicos da espécie *D. mollis*, já foram isolados astilbin (VIII) dos pedúnculos e flores e catequina (III) das cascas do caule (Cintra et al., 2002).

### 2.10.3 Propriedades biológicas

Estudos pré-clínicos conduzidos com espécies do gênero *Dimorphandra*, bem como com seus constituintes majoritários isolados das faveiras, como a rutina, têm despertado crescente interesse da comunidade científica devido ao seu potencial farmacológico. Dessa forma, ensaios *in vitro* e *in vivo* demonstraram diferentes propriedades biológicas, fomentando a compreensão sobre possíveis mecanismos de ação e prováveis aplicações. Porém, cabe ressaltar que a maioria dos estudos não avalia o fitocomplexo integralmente, mas apenas determinadas substâncias extraídas da espécie (Freitas et al., 2011; Oliveira et al., 2017).

Os extratos acetônicos e hidroalcoólicos das folhas e das cascas de *D. gardneriana* demonstraram atividade anti-helmíntica *in vitro* contra diferentes estágios do *Haemonchus contortus*. Tais derivados vegetais contêm flavonoides (principalmente derivados de quercetina), taninos condensados, esteroides vegetais e saponinas, aos quais se atribuem a capacidade de bloquear o desenvolvimento larval e interferir no ciclo de vida do parasita (Oliveira et al., 2017).

Os frutos de *D. gardneriana* demonstraram atividade leishmanicida significativa contra *Leishmania infantum chagasi*, como os flavonoides rutina e quercetina, que apresentaram EC<sub>50</sub> de 26 µg/mL (quercetina) e 30,3 µg/mL (rutina) contra promastigotas, e 10,6 µg/mL (quercetina) e 43,3 µg/mL (rutina) contra amastigotas, comparáveis à anfotericina (Vila-Nova et al., 2012). Além disso, esses compostos inibiram moderadamente a acetilcolinesterase (AChE), com zona de inibição de 0,6 cm. Ademais, não foi observada toxicidade significativa para células mamíferas (RAW 264.7), indicando segurança *in vitro* (Vila-Nova et al., 2012).

Em pesquisa realizada por Freitas et al. (2011), o extrato das sementes de *D. mollis*, a partir do qual foi isolado o flavonoide rutina por recristalização em tetrahidrofurano (pureza de 98%), foi a base para a investigação de possíveis efeitos antitumorais. Embora a composição química completa da planta não tenha sido descrita, o estudo concentrou-se na ação da rutina (quercetina 3-O-rutinosídeo) sobre células GL-15, derivadas de glioblastoma humano. O tratamento com o composto isolado, nas concentrações de 50 e 100 µM por 24 horas, promoveu uma redução significativa nos níveis dos fatores angiogênicos VEGF e TGF-β1. No entanto, esse efeito inibitório não se manteve após 72 horas, o que pode estar relacionado ao

metabolismo da molécula, instabilidade química ou mecanismos de resistência celular (Freitas et al., 2011).

A rutina obtida isoladamente a partir das sementes de *D. mollis*, foi avaliada quanto ao seu potencial antitumoral sobre células da linhagem de hibridoma de células B. O tratamento com rutina na concentração de 50  $\mu$ M por 48 a 72 horas resultou em um aumento de 1 a 5 vezes no número de células apoptóticas, redução significativa da proliferação celular (entre 50% e 82%) e na diminuição na produção de anticorpos monoclonais (68% a 84%) (Roseghini et al., 2009).

Marques et al. (2015) realizaram um estudo com as galactomananas isoladas de *D. Gardneriana*, as quais foram quimicamente modificadas por um processo chamado sulfatação, originando os galactomananas sulfatadas (SGDG). A parte utilizada foi apenas a semente, e a composição química abordada destacou os galactomananas, que, após a adição de grupos sulfato, passaram a apresentar maior atividade biológica. O extrato bruto da planta não foi testado; apenas os componentes isolados e modificados foram analisados. O SGDGD demonstrou forte atividade antiviral contra o vírus da dengue tipo 2 em células Vero (linhagem de células epiteliais de rim de macaco), inibindo 94% da multiplicação viral na concentração de 25 microgramas por mililitro. Também apresentou ação antioxidante significativa, com uma concentração eficaz ( $IC_{50}$ ) de 7,56 microgramas por mililitro no teste com o radical DPPH. Ambas as atividades, antiviral e antioxidante, aumentaram conforme o grau de sulfatação do composto.

O estudo de Kanashiro et al. (2009) avaliou os efeitos do flavonoide rutina, um componente isolado (pureza  $\geq 95\%$ ) extraído da planta *D. mollis*, nativa do cerrado brasileiro, desta foram o extrato bruto também não foi avaliado neste caso. Em modelo de hamsters *Golden Syrian* com hipercolesterolemia induzida por dieta, a administração de rutina resultou em redução significativa dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, sem alterações no colesterol total, HDL ou parâmetros imunológicos, sugerindo ação hipolipemiante seletiva e ausência de toxicidade imunológica.

O extrato etanólico bruto das folhas de *D. mollis* foi testado quanto à atividade antioxidante e composição química por Menezes-Filho et al. (2018). A planta apresentou o maior teor de fenólicos totais entre as espécies avaliadas (11,67 mg GAE/100 g), embora tenha demonstrado baixa concentração de carotenoides e provitamina A. Apesar do alto conteúdo fenólico, o extrato exibiu menor capacidade de sequestro do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) quando comparado a outras espécies, como *Byrsonima coccolobifolia*.

Já o extrato etanólico bruto dos núcleos das sementes de *D. gardneriana*, rico em flavonoides, apresentou atividade antioxidante significativa, com  $IC_{50}$  de  $4,91 \pm 0,12 \mu\text{g/mL}$  no ensaio com DPPH (Nunes et al., 2018). O teor de fenóis totais foi de  $69,23 \pm 7,31 \text{ mg EAG/g}$ , e o de flavonoides,  $38,87 \pm 0,51 \text{ mg EQ/g}$ . Além disso, demonstrou efeito fotoprotetor com fator de proteção solar (FPS) de 20,12, atribuído à presença de flavonoides, evidenciando seu potencial para uso em formulações de proteção cutânea contra radiação UV (Nunes et al., 2018).

O flavonoide astilbina foi isolado a partir das flores de *D. mollis*, sendo que a extração inicial foi realizada com diclorometano, seguida por metanol e purificação do composto por HPLC preparativa pelo grupo de Petacci et al. (2010). A astilbina demonstrou potente atividade antioxidante, superior à do ácido úrico, e inibiu de forma dependente da concentração as enzimas peroxidases Mieloperoxidase (MPO) e *Horseradish Peroxidase* (HRP) e também interferiu na oxidação do guaiacol, atuando como substrato da MPO, o que reforça sua ação inibitória sobre a atividade enzimática (Petacci et al., 2010).

Um dos estudos mais recentes que avaliou o potencial terapêutico de derivados da espécie conhecidas popularmente como fava d'anta pertencentes ao gênero *Dimorphandra* foi realizado por Fideles et al. (2020). Nesta pesquisa, a rutina foi extraída das vagens de *D. gardneriana*, com pureza de 97%. A composição química da rutina foi caracterizada por espectros IR, e os testes demonstraram efeitos protetores significativos contra a mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil (5-FU). A rutina reduziu alterações histopatológicas, estresse oxidativo, infiltração de neutrófilos, mastocitose e depleção de células caliciformes, além de inibir a expressão da enzima inflamatória Ciclooxigenase-2 (COX-2), sugerindo ação anti-inflamatória e antioxidante (Fideles et al., 2020).



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar o potencial farmacológico da *Dimorphandra mollis* Benth. visando o extrativismo vegetal sustentável e o desenvolvimento de fitoterápico.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Realizar a prospecção tecnológica e a análise bibliométrica sobre as aplicações farmacêuticas, cosméticas e biotecnológicas da fava d'anta (*Dimorphandra* spp.), com foco nos avanços científicos e nas tendências de inovação;
- Obter e caracterizar a droga vegetal a partir das vagens de *D. mollis*;
- Selecionar e padronizar o extrato hidroalcoólico para o desenvolvimento farmacológico do estudo;
- Padronizar os marcadores químicos da espécie por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE);
- Analisar o extrato fluido por Cromatografia Líquida de Ultraeficiência (ULPC);
- Realizar estudo *in silico* dos principais constituintes químicos da espécie, com foco em propriedades farmacocinéticas, toxicidade preditiva e potenciais alvos biológicos;
- Avaliar a atividade farmacológica do extrato fluido hidroalcoólico frente ao modelo experimental *Danio rerio* (Zebrafish);
- Desenvolver um fitoterápico na forma de emulgel, incluindo a caracterização físico-química e a avaliação da estabilidade do produto.

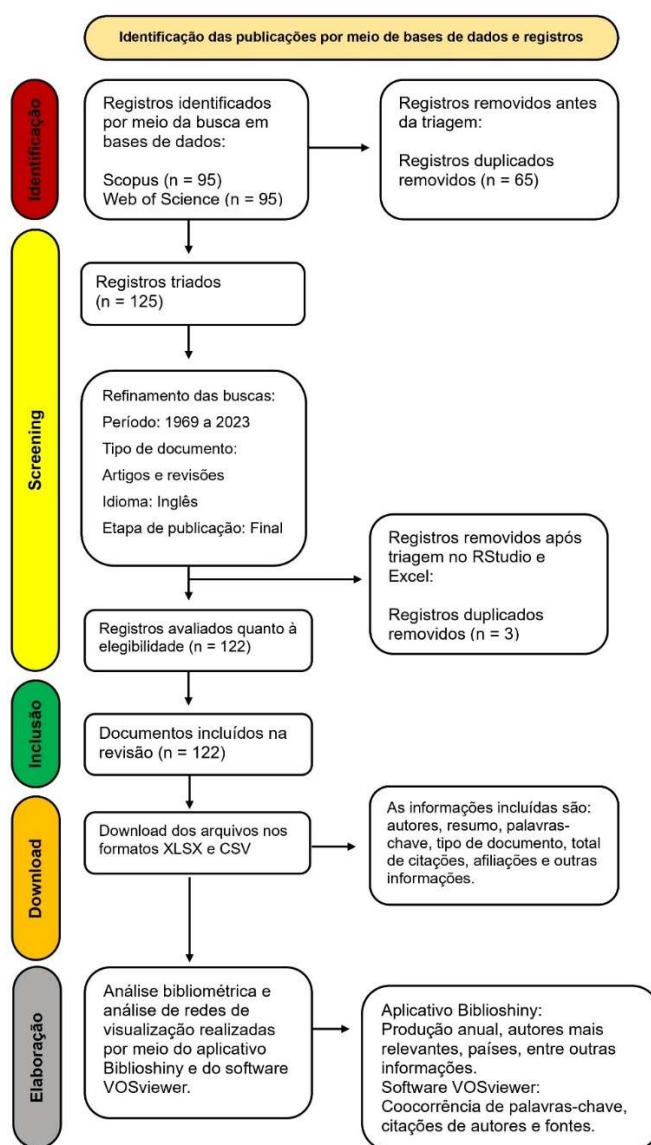
## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Etapa I: Análise Bibliométrica

A análise dos dados deste estudo foi realizada utilizando as bases de dados Scopus e Web of Science, por serem consideradas de alta qualidade e amplamente reconhecidas como as mais úteis para a coleta de dados de publicações com fins de pesquisa científica. As palavras-chave utilizadas foram "Fava d'anta", "*Dimorphandra gardneriana*" e "Anta bean", com o objetivo de contemplar todos os avanços na área de pesquisa relacionada ao tema, publicados entre 1969 e 2023.

Os critérios adicionais incluíram: tipos de documentos (artigos e artigos de revisão), idioma inglês e estágio final de publicação. Um total de 122 publicações foi obtido após a triagem online, sendo essas utilizadas na análise bibliométrica. O processo de download dos dados teve início em 26 de abril de 2024. O diagrama Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA), contendo os critérios de seleção, está resumido na Figura 7. Para a análise quantitativa em bibliometria, foi utilizado o pacote Bibliometrix, desenvolvido na linguagem estatística R (Aria; Cuccurullo, 2017). Essa ferramenta, reconhecida por sua robustez e confiabilidade, auxiliou na construção de mapas de periódicos, países, instituições e autores, com base em dados de cocitação, além de mapas de palavras-chave (Aria; Cuccurullo, 2017).

Figura 7 - Análise bibliométrica de artigos científicos.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Adicionalmente, foram utilizadas quatro ferramentas para análise e visualização de dados neste estudo: VOSviewer (v1.6.20, Leiden, South Holland, Países Baixos), Microsoft Excel (Microsoft Office Professional Plus, 2019), OriginPro 2024b (64-bit) e Biblioshiny (versão 4.1).

#### 4.2 Etapa II: Prospeção de Patentes

O estudo prospectivo foi realizado por meio da consulta a três bases de dados internacionais de informação tecnológica em patentes: o Escritório de Patentes e Marcas dos

Estados Unidos (USPTO), a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO) e a Espacenet (EPO). Além disso, foi consultada uma quarta base de dados relacionada a um órgão governamental, o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), atuante no Brasil, país de ocorrência nativa das espécies estudadas.

Aplicou-se uma estratégia de busca padronizada utilizando as expressões: "Fava d'anta", "*Dimorphandra gardneriana*", "*D. gardneriana*", "Anta Bean", "*Dimorphandra mollis*" e "*D. mollis*". Utilizou-se o operador booleano "OR" como conector, com o objetivo de expandir os resultados obtidos. A busca por patentes foi realizada entre os meses de abril e maio de 2024, sem restrição de período quanto à data de depósito ou publicação dos documentos.

Para atender aos objetivos deste estudo, foram selecionadas apenas as patentes redigidas em inglês, português ou espanhol, que mencionassem de forma explícita a fava d'anta ou os nomes científicos das espécies *Dimorphandra gardneriana* e *Dimorphandra mollis*. Além disso, as patentes deveriam estar classificadas segundo a Classificação Cooperativa de Patentes (CPC) nas classes A61 (Ciências Médicas ou Veterinárias; Higiene) e A23 (Alimentos ou Produtos Alimentícios; Tratamento destes, não abrangido por outras classes), que geralmente compreendem produtos contendo fitoquímicos bioativos destinados ao uso humano (Pereira et al., 2022; Sá et al., 2024).

Foram excluídas da análise as patentes que: (I) não apresentavam o texto completo disponível para revisão detalhada; (II) não guardavam relação com as espécies mencionadas, abordando aspectos biológicos ou químicos não pertinentes; (III) encontravam-se expiradas ou extintas, por não serem consideradas relevantes ao potencial de inovação atual; ou (IV) se tratavam de duplicatas identificadas entre as diferentes bases consultadas, visando garantir uma análise única de cada documento.

Não foram aplicadas restrições temporais na busca, de forma a contemplar tanto os desenvolvimentos históricos quanto os mais recentes no âmbito de depósitos de patentes. As patentes selecionadas foram avaliadas por meio de uma abordagem sistemática que envolveu a coleta, o processamento e a análise das informações presentes nos títulos, resumos e relatórios completos (Valadas et al., 2019; Valadas et al., 2021). Técnicas de estatística descritiva foram utilizadas para a construção de gráficos e tabelas, com o auxílio do software gratuito Minitab 390 (Minitab Inc., State College, PA, EUA).

### 4.3 Etapa III: Estudo farmacognóstico preliminar

#### 4.3.1 Material Botânico

Ramos floríferos da espécie adulta foram coletados às 10 horas da manhã no município de Jardim (CE) na Região Metropolitana do Cariri ( $7^{\circ} 29' 32.1''\text{S}$   $39^{\circ} 21' 55.3''\text{W}$ ). O material herborizado (Figura 8) foi encaminhado para confirmação da autenticidade botânica no Herbário Prisco Bezerra da Universidade Federal do Ceará pela botânica especialista Dra. Maria Iracema Bezerra Loiola, onde confirmou-se que previamente havia sido registrada uma exsicata para a referida espécie sob o código EAC 3002.

Figura 8 - Identificação botânica de *Dimorphandra mollis*.



Fonte: Herbário Prisco Bezerra via specieslink.net (2024).

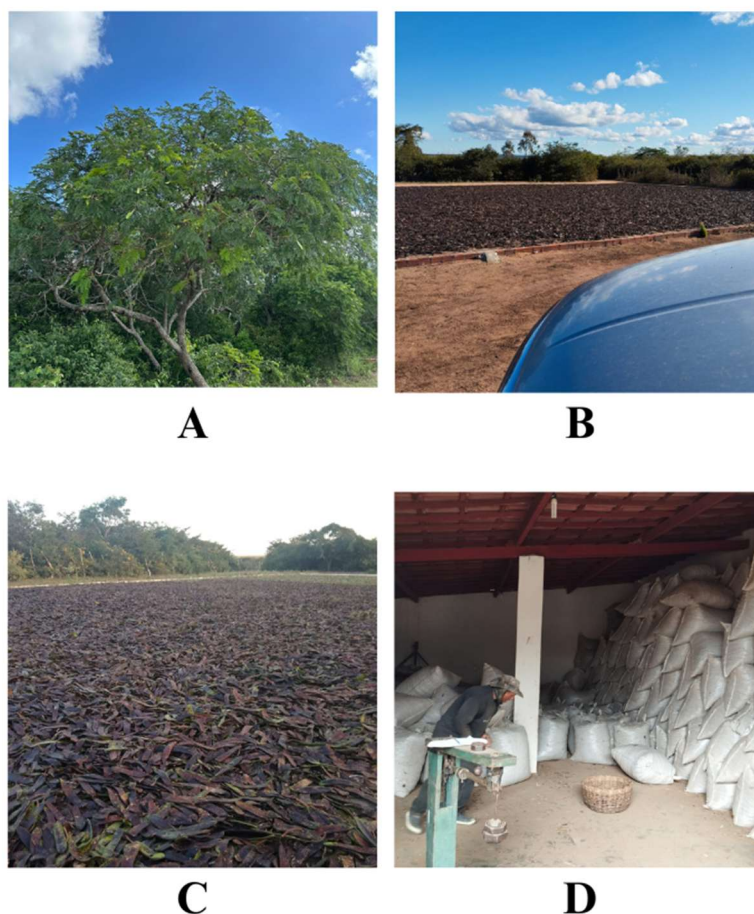
No desenvolvimento deste trabalho, o acesso ao patrimônio genético da espécie *D. mollis* Benth. (fava-d'anta) foi devidamente registrado na plataforma do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN), sob o número de cadastro AFBA9F4 (Anexo A), em conformidade com a legislação brasileira vigente (Lei nº 13.123/2015 e Decreto nº 8.772/2016), que regulamentam o acesso ao patrimônio genético e ao conhecimento tradicional associado. Esse registro tem como objetivo assegurar a rastreabilidade, a transparência e a conformidade legal das atividades de pesquisa e desenvolvimento tecnológico envolvendo o potencial farmacológico da espécie.

#### **4.3.2 Obtenção do material vegetal (matéria – prima)**

As vagens maduras de fava-d'anta utilizadas neste estudo foram fornecidas por um extrativista nativo da região do Cariri, reconhecido localmente por sua experiência no manejo sustentável de espécies nativas (Figura 9A) O material vegetal foi submetido a um processo de secagem ao ar livre, em espaço aberto, exposto diretamente à luz solar (Figura 9B e 9C).

Posteriormente, as vagens de fava-d'anta foram acondicionadas em sacos apropriados para transporte (Figura 9D) e encaminhados para a Universidade Federal do Ceará (UFC), em Fortaleza (CE), para realização dos estudos laboratoriais. O extrativista também forneceu pequenas quantidades de amostras secas do caule e das folhas da espécie, as quais foram utilizadas para estudo fitoquímico diferencial e comparativo.

Figura 9 - Beneficiamento primário de *D. mollis*.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

#### 4.3.3 Análise granulométrica da droga vegetal

Para a avaliação da distribuição granulométrica e o tamanho médio de partícula do pó vegetal, foi pesado 100g da amostra pulverizada e transferida uniformemente para tamis de aço inoxidável de abertura de malha de 2 mm, o qual estava posicionado acima dos tamises de abertura de 1,4, 1,0, 0,71, 0,5, 0,355, 0,25 e 0,18 mm, sendo o conjunto de tamises agitado por 15 minutos em agitador eletromecânico com vibração adequada (Brasil, 2019a). Finalizado isto, foi pesada a massa de droga vegetal retida nos tamises, sendo calculado o percentual retido em cada tamis por meio da equação abaixo (Brasil, 2019a):

$$\%_{\text{retido}} = (M_{\text{tamis}}/M_{\text{total}}) \times 100$$

onde:

$\%_{\text{retido}}$  = Percentual de massa retido em cada tamis;

$M_{tamis}$  = Massa de droga vegetal retida em cada tamis, em gramas;

$M_{total}$  = Somatório das massas retidas nos tamises e no coletor, em gramas.

A partir dos resultados obtidos, foi determinado o grau de divisão da droga vegetal pulverizada por meio dos parâmetros estabelecidos por Brasil (2019a).

#### **4.3.4 Determinação de umidade**

A determinação de umidade foi feita com o Analisador de Umidade por Infravermelho, modelo IV 2000 da marca Gehaka. Para tanto, foi utilizado 1 g de amostra, mantida isotermicamente, em uma temperatura de 105 °C durante o período de 90 minutos. O ensaio foi executado em triplicata (Brasil, 2019).

#### **4.3.5 Determinação de cinzas totais**

A determinação de cinzas totais foi realizada com amostras de 3 gramas de droga vegetal pulverizadas e distribuídas uniformemente em cadinho de porcelana, incinerada em forno mufla em rampa de aquecimento sob aumento de temperatura gradual (30 minutos a 200 °C, 60 minutos a 400 °C e 90 minutos a 600 °C) até atingir o ponto máximo e todo o carvão ter sido eliminado. As análises foram realizadas em triplicata e ao término do ensaio foi calculada a porcentagem de cinzas em relação à droga vegetal (Brasil, 2019).

#### **4.3.6 Abordagem fitoquímica**

A prospecção fitoquímica preliminar foi realizada conforme metodologia preconizada por Matos (2009) com adaptações sugeridas por Soares et al. (2023) para a identificação de taninos, saponinas, alcaloides, cumarinas, flavonoides, antocianinas, antraquinonas, digitálicos, esteroides e triterpenos.

#### **4.3.7 Triagem inicial das condições extrativas**

Extratos das vagens pulverizadas foram preparados a 10% (p/v) por decocção durante 2 horas com diferentes concentrações de solventes, conforme técnica sugerida por Leite et al. (2020). Desta forma, diferentes concentrações de etanol em água numa faixa de 10% a 90% foram testadas, tendo em vista que este sistema binário tem sido considerado uma alternativa relevante no âmbito das tecnologias verdes para a redução do uso de solventes orgânicos



apolares e tóxicos (Atwi-Ghaddar et Al., 2023; Torres-Valenzuela; Ballesteros-Gómez; Rubio, 2020).

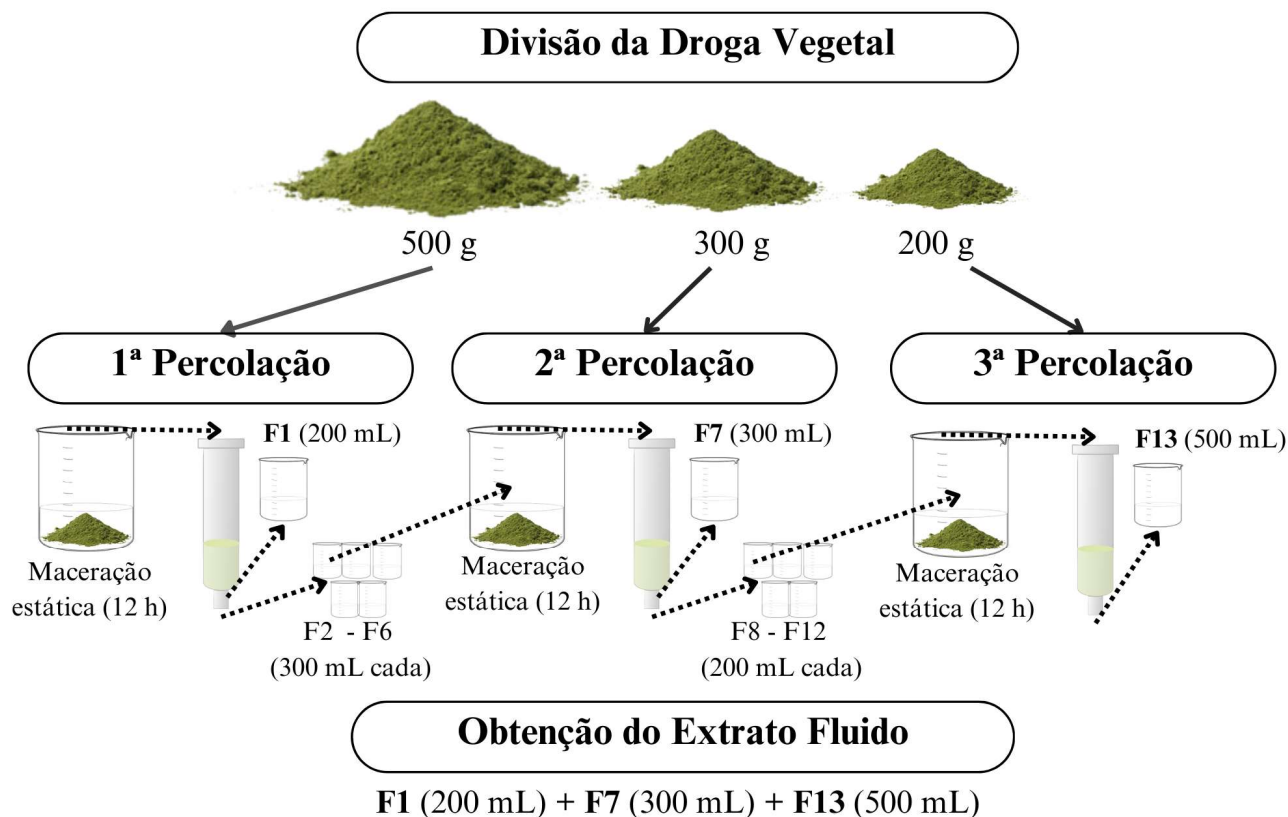
Os extratos foram avaliados comparativamente por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) visando a seleção prévia de líquidos extratores ideais para a maximização dos compostos fenólicos a serem obtidos da espécie por meio da presença e/ou intensidade das bandas cromatográficas registradas. Como fase estacionária utilizou-se sílica gel, já a fase móvel tratou-se de metanol/diclorometano 1:1 v/v e a derivatização pós-cromatográfica foi realizada com a solução de cloreto férrico a 1% como agente revelador.

Adicionalmente, os testes fitoquímicos qualitativos anteriormente mencionados para a identificação de polifenóis (flavonoides e taninos) foram realizados com vistas a uma análise fitoquímica diferencial dos extratos preparados.

#### ***4.3.8 Preparação dos extratos fluidos***

A partir da seleção dos melhores sistemas extratores no tópico anterior, a produção de extratos fluidos foi realizada conforme Processo C de percolação fracionada descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, com algumas adaptações. Quatro condições extrativas foram testadas: etanol 30% frio, etanol 30% quente, etanol 50% frio e etanol 50% quente. O procedimento seguiu a sequência abaixo (Figura 10), considerando as condições especificadas.

Figura 10 - Obtenção do extrato fluido.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Inicialmente, 1 kg da droga vegetal pulverizada foi dividido em três porções: a primeira de 500 g, a segunda de 300 g e a terceira de 200 g, processadas nessa ordem. A primeira porção foi umedecida com o solvente extrativo até que a droga vegetal fosse completamente saturada, permanecendo em maceração estática por 12 horas. Em seguida, o material umedecido foi transferido para um percolador de vidro, iniciando-se a percolação com coleta lenta e controlada.

Os primeiros 200 mL do percolado (F1) foram coletados separadamente. Posteriormente, mais cinco frações de 300 mL (F2–F6) foram recolhidas em sequência. Na segunda etapa, a segunda porção da droga vegetal foi macerada por 12 horas com a fração F2, previamente obtida. Após a maceração, iniciou-se a percolação utilizando as frações F3–F6 como solventes extrativos, respeitando a ordem de obtenção. Da segunda percolação, coletaram-se os primeiros 300 mL como F7 e, em seguida, cinco frações adicionais de 200 mL (F8–F12).

Na terceira etapa, a última porção da droga foi macerada com a fração F8 por 12 horas. A percolação foi então conduzida utilizando as frações F9–F12, também em sequência. Como resultado, obteve-se 500 mL do último percolado (F13). Finalmente, as frações F1, F7 e F13 foram reunidas para completar o volume de 1 litro, perfazendo o extrato fluido.

Para cada condição extrativa, o mesmo protocolo foi realizado utilizando etanol 30% frio, etanol 30% à quente, etanol 50% frio e etanol 50% à quente, em percolador de vidro, permitindo a comparação entre os perfis de extração dos diferentes solventes e temperaturas.

#### 4.3.9 Análise dos extratos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Para a quantificação dos metabólitos rutina e quercetina foram empregadas as condições cromatográficas sugeridas pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (Brasil, 2019), com adaptações. Desta forma, utilizou-se um sistema de CLAE Varian, composto por duas bombas de fluxo contínuo do tipo Dynamax modelo SD-200, um injetor manual de loop de 20 µL, um detector UV/VIS ajustável para até dois comprimentos de onda, uma coluna RP C18 5 µm (250x4,6mm) e estabeleceu-se um fluxo de fase móvel de 1mL/minuto durante 30 minutos com gradiente de eluição pré-estabelecido (Tabela 1). As análises dos cromatogramas foram realizadas com o software Varian Star nos comprimentos de onda de 356 nm (1) e 370 nm (2).

Os extratos fluídos foram centrifugados por 5 minutos a 3.000 rpm e as alíquotas de 10 µL do sobrenadante foram retiradas para a injeção das amostras em triplicata, separadamente, foram injetadas alíquotas de 10 µL da solução de referência 3:1 rutina:quercetina (15 mg de rutina e 5 mg de quercetina em 10 mL de metanol) em triplicata para fins comparativos.

Tabela 1 - Condições do gradiente de eluição em CLAE.

Tempo (minutos)	Eluente (A) %	Eluente (B) %	Eluição
0-7	90 → 70	10 → 30	Gradiente linear
7-8	70 → 0	30 → 100	Gradiente linear
8-11	0	100	Isocrática
11-12	0 → 90	100 → 10	Gradiente linear
12-18	90	10	Isocrática

Fonte: Brasil (2019), adaptado pelo autor. Eluente (A): água, acetonitrila e ácido acético (95:5: 0,01). Eluente (B): acetonitrila e ácido acético (100:0,01).

#### 4.3.10 Caracterização do extrato fluido por UPLC-PDA-ESI-QDa

O extrato fluido de fav- a d'anta foi inicialmente submetido à secagem em fluxo de nitrogênio líquido, obtendo-se o material seco. Em seguida, uma alíquota de 4 mg foi pesada e dissolvida em 1 mL de solução metanol/água (50:50, v/v). A amostra resultante foi filtrada em membrana de PTFE (0,22  $\mu\text{m}$ ), transferida para vials apropriados e armazenada a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  até o momento da análise.

As análises foram realizadas em sistema de cromatografia líquida de ultraeficiência (UPLC, Acquity Waters, EUA) acoplado a detector de arranjo de diodos (PDA, 210–600 nm) e detector de massas por quadrupolo (QDa, Waters). Para a separação cromatográfica, utilizou-se uma coluna Waters Acquity BEH C18 (150 mm  $\times$  2,1 mm, 1,7  $\mu\text{m}$ ), mantida a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . O volume de injeção foi de 5  $\mu\text{L}$  do extrato previamente preparado.

O gradiente exploratório da fase móvel foi constituído por água deionizada (fase A) e acetonitrila (fase B), ambas contendo 0,1% de ácido fórmico (v/v), conforme o seguinte programa: 2–100% de B (0–22 min), manutenção em 100% de B (22,1–25,0 min) e retorno a 2% de B (26,0–30,0 min). A vazão do sistema foi ajustada para 0,3 mL  $\text{min}^{-1}$ .

A ionização foi realizada por fonte de electrospray (ESI) no modo negativo. Os parâmetros instrumentais otimizados foram: voltagem do capilar em 0,8 kV, voltagem do cone em 15 V, temperatura da fonte a  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , temperatura de dessolvatação a  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$  e fluxo do gás de dessolvatação em 500 L  $\text{h}^{-1}$ . O controle do sistema e o processamento dos dados foram realizados por meio do software Empower 3 (Waters Corporation).

### 4.4 Etapa IV: Estudo *in silico*

#### 4.4.1 Obtenção e otimização de estruturas químicas

A estrutura química das moléculas rutina, quercetina, ácido protocatecuico, isoquercetrina, siringtonina e hispidulina foram obtidas no formato de arquivo .mol (MDL Molfile) a partir do banco de dados químico gratuito Chempider. Os arquivos recuperados no referido repositório foram inseridos na ferramenta *ACD ChemSketch* (Freeware, versão 12.0) com vistas a otimização molecular conforme parâmetros modificados de mecânica clássica (distância entre as ligações químicas e ajustes nos ângulos moleculares).

Cabe destacar que eriodictiol-O-hexosídeo, quercetina-O-rhamnosídeo e o isômero de rutina foram identificados, entretanto, a análise *in silico* dessas moléculas não foi realizada. Isso se deve ao fato de que a técnica de UPLC-PDA-ESI-QDA empregada permite apenas a

determinação da estrutura geral dos compostos, sem possibilitar a definição precisa da conformação das ligações químicas ou a identificação do isômero específico presente na amostra, o que inviabiliza uma análise computacional fidedigna.

#### **4.4.2 Predição do espectro de ações biológicas**

As moléculas tiveram seu espectro de ações biológicas previsto por meio da plataforma online gratuita PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), por meio do seguinte endereço: <http://www.way2drug.com/passonline/>. Essa ferramenta permite prever cerca de 4.000 propriedades biológicas diferentes, com uma precisão média de 95% (Filimonov et al., 2014; Druzhilovskiy et al., 2016). O processo inicia-se pela inserção do arquivo no formato .mol contendo a estrutura molecular, em seguida o sistema gera uma lista de possíveis ações biológicas acompanhadas dos valores de "Pa" (probabilidade de ser ativo) e "Pi" (probabilidade de ser inativo) (Druzhilovskiy et al., 2017). A predição considera a similaridade química entre as moléculas analisadas e um banco de dados com informações sobre a relação estrutura química-atividade de 300.000 compostos químicos, que compõem o conjunto de treinamento da ferramenta (Filimonov et al., 2014). Para a avaliação do espectro de ação biológica, foram selecionadas as atividades farmacológicas de interesse para o desenvolvimento de produtos tópicos.

#### **4.4.3 Predição da citotoxicidade**

A CLC-Pred (*Cell-Line Cytotoxicity Predictor*) é uma plataforma virtual gratuita que utiliza a mesma abordagem do software PASS. A CLC-Pred permite prever a citotoxicidade das moléculas-teste em cerca de 428 linhagens celulares humanas a partir da comparação da estrutura química da substância inserida nesta plataforma com aproximadamente 128 mil substâncias deco de um bandados (*training set*). A acurácia média de precisão neste modelo é de 92% (Lagunin et al., 2023). A ferramenta pode ser acessada através do endereço web <http://www.way2drug.com/clc-pred/>. Além dos valores de Pa e Pi, esta ferramenta se diferencia por apresentar o parâmetro IAP (*Invariant Accuracy of Prediction*), o qual se refere a precisão da predição realizada frente a cada linhagem celular avaliada. Foram selecionadas linhagens celulares provenientes da pele humana.

#### **4.4.4 Predição do potencial antibacteriano**

O código fonte do arquivo .mol referente a cada molécula foi inserido na ferramenta AntiBac-Pred. A AntiBac-Pred é uma plataforma virtual gratuita que permite estimar a probabilidade de uma molécula de interesse em inibir o crescimento de 353 diferentes cepas de bactérias. Esta ferramenta foi projetada a partir do software PASS. A acurácia estimada da predição para as diferentes cepas bacterianas neste modelo é de aproximadamente 93 %. O parâmetro avaliado neste modelo é a magnitude de confiança, obtida a partir da diferença entre  $P_a$  e  $P_i$  ( $P_a - P_i$ ) da substância química frente a cepa bacteriana. Quanto maior o valor obtido para a confiança, maior é a probabilidade da ação antibacteriana ser confirmada experimentalmente (Pogodin et al., 2019). Foram selecionadas espécies de bactérias relacionadas à infecções cutâneas.

#### **4.4.5 Predição de parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos**

A predição de parâmetros toxicológicos foi realizada na plataforma PreADMET (Universidade de Yonsei, Yonsei, República da Coreia) a partir da inserção do código fonte do arquivo .mol elaborado para a representação computacional das moléculas no endereço web: <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>.

#### **4.4.6 Predição da permeação cutânea**

A predição da permeação cutânea (LogKp) por meio de simulações computacionais foi realizada com auxílio das plataformas virtuais públicas PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>), SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) e pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>).

### **4.5 Etapa V: Avaliação pré-clínica em modelo zebrafish (*Danio rerio*)**

#### **4.5.1 Drogas e reagentes**

As seguintes drogas e reagentes foram utilizados no estudo: cinamaldeído e carragenina (Sigma-Aldrich, EUA); álcool etílico (Vetec®, Brasil); Dimetilsulfóxido (Dinâmica®) e Diclofenaco de sódio (Medley). Além disso, solução salina tamponada com fosfato (PBS) foi preparada usando 0,15 M NaCl (Cromoline®, Brasil), 0,01 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  e  $\text{NaCOH}_3$  (Vetec®, Brasil).

#### **4.5.2 Animais**

Os animais utilizados foram zebrafish adultos (*Danio rerio*, fenótipo cauda curta), de ambos os sexos, com idade entre 60 a 90 dias, tamanhos de  $3,5 \pm 0,5$  cm e peso  $0,4 \pm 0,1$  g, obtidos da Agroquímica: Comércio de Produtos Veterinários LTDA, um fornecedor em Fortaleza (Ceará, Brasil). Os zebrafish recém chegados foram colocados em aquários de vidro (5 animais/L) por no mínimo 24 h para aclimatados por 24 h em aquários de vidro (40 x 20 x 25 cm), contendo água desclorada (anticloro ProtecPlus®) e bombas de ar com filtros submersos, a 25 °C e pH 7,0, com ciclo cicardiano de 14/10 h de claro/escuro. Os peixes receberam ração (Spirulina®) ad libitum 24 h antes dos experimentos. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética para o Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará (CEUA-UECE), sob protocolo nº 04009489/2023 (Anexo B).

#### **4.5.3 Protocolo geral de experimentação**

Os testes foram realizados baseando-se em metodologias propostas por (Magalhães et al., 2017; Magalhães et al., 2018). No dia dos experimentos, os zebrafish foram selecionados aleatoriamente, transferidos para uma esponja úmida, tratados, por via oral (v.o.) de cada solução da amostra teste (Fava) ou controles de cada com 20 µL. Em seguida foram acondicionados individualmente em béquers de vidro (250 mL) contendo 150 mL de água do aquário para repouso. Para os tratamentos via oral (v.o.) foi usada pipeta automática variável de 20 µL e para os tratamentos via intraperitoneal (i.p.) foram utilizadas seringas de insulina (0,5 mL; UltraFine® BD) com agulha de calibre 30G. O comportamento dos animais foi registrado por analisadores calibrados e cegos.

#### **4.5.4 Grupos**

Os animais (n = 8/grupo) foram divididos nos seguintes grupos:

- 1 – Controle (água destilada e álcool etílico);
- 2 – Fava (extrato hidroalcolico da fava-d'anta; 237,5; 475 e 950 mg/mL);
- 3 – Naive (sem tratamento).

#### **4.5.5 Teste de toxicidade aguda (96 h)**

A toxicidade aguda 96 h foi realizada conforme a metodologia proposta pelas diretrizes da *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD, 2019). Os zebrafish

(n=8/grupo) foram tratados com 20  $\mu$ L (v.o.) de fava (237,5; 475 e 950 mg/mL). Um grupo de animais tratados com água destilada e álcool etílico foi utilizado como controle. Após os tratamentos, os zebrafish foram transferidos para aquários adaptados contendo 1 L de água do aquário de aclimação, onde permaneceram em repouso durante 96 h. Todos os grupos foram alimentados diariamente com ração comercial até a conclusão do teste.

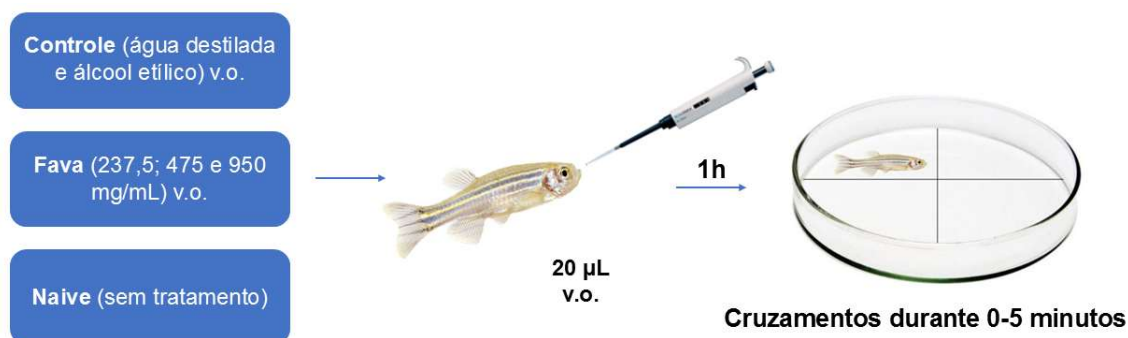
A cada 24 h foi avaliada a mortalidade dos animais, e após 96 h dos tratamentos, foi registrado o número total de animais mortos por grupo e determinado a concentração letal capaz de matar 50% dos zebrafish ( $CL_{50}$ ) (Arellano-Aguilar et al., 2015).

#### 4.5.6 Teste de atividade locomotora

Foi realizado o teste de campo aberto para avaliar o efeito das amostras sobre o sistema locomotor do zebrafish, conforme descrito por Magalhães et al. (2017). Os zebrafish (n=8/grupo) foram tratados com 20  $\mu$ L (v.o.) de fava (237,5; 475 e 950 mg/mL) ou controle (água destilada e álcool etílico). Um grupo de animais sem tratamento, naïve foi incluído.

Após 1 h dos tratamentos, os zebrafish foram adicionados em placas de Petri de vidro (10 x 15 mm) delimitada em quadrantes, contendo a mesma água do aquário. A atividade locomotora foi analisada individualmente por meio da contagem do número de cruzamentos de linhas, durante 0 - 5 minutos (Figura 11).

Figura 11 - Fluxograma do teste de campo aberto.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

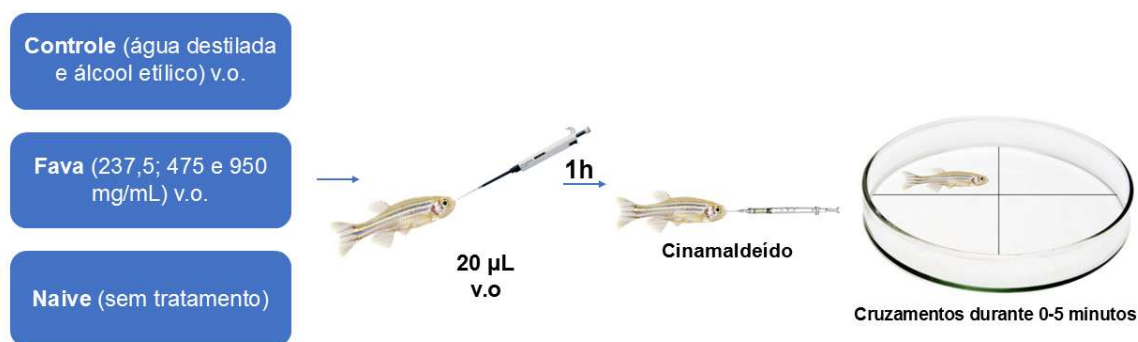
#### 4.5.7 Nocicepção orofacial induzida por cinamaldeído

Os zebrafish (n=8/grupo) foram pré-tratados 20  $\mu$ L (v.o.) de fava (237,5; 475 e 950 mg/mL) ou controle (água destilada e álcool etílico). Passada 1h, a nocicepção orofacial foi induzida com cinamaldeído (0,33  $\mu$ M; 5,0  $\mu$ L i.m.) aplicado nos lábios dos animais. Em



seguida, os animais foram colocados individualmente em placas de Petri de vidro (10 x 15 mm) delimitada em quadrantes, contendo a mesma água do aquário e a resposta nociceptiva foi avaliada durante 0 - 5 minutos. Um grupo de animais sem tratamento, naíve foi incluído (Figura 12).

Figura 12 - Teste de nocicepção orofacial induzida por cinamaldeído.

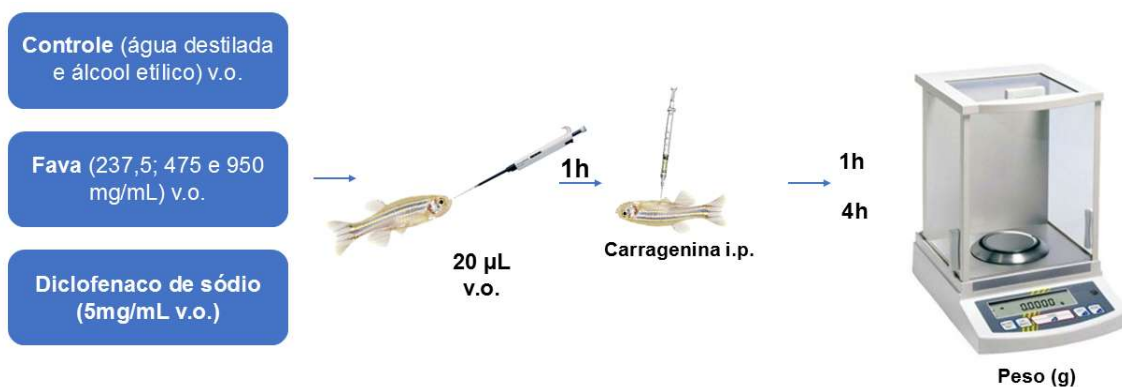


Fonte: Dados da pesquisa (2025).

#### 4.5.8 Avaliação da atividade anti-inflamatória induzida por carragenina

Os zebrafish ( $n=8/\text{grupo}$ ) foram pesados inicialmente e pré-tratados com 20 µL (v.o.) com fava (237,5; 475 e 950 mg/mL), diclofenaco (5,0 mg/mL) ou controle (água destilada e álcool etílico). Passado 1h, os animais receberam injeção intraperitoneal de carragenina (1,5 %; 20 µL; i.p.), em seguida ficaram em repouso, em béqueres separados. Após 1h e 4h da aplicação da carragenina (Figura 13), os pesos (P) dos animais foram registrados e calculados o aumento dos pesos (P) dos animais, conforme: Eq. 1 =  $[P(4h) - P(1h)]$  (Huang et al., 2014).

Figura 13 - Teste da atividade anti-inflamatória induzida por carragenina - edema abdominal.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

#### 4.5.9 Análises estatísticas

Os resultados são apresentados como média  $\pm$  E.P.M. valores de cada grupo de 8 animais. A análise estatística foi realizada por meio de variância unidirecional (ANOVA) seguida de testes de Tukey. As análises foram realizadas com o software GraphPad Prism v. 8.1. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados indicativos de significância estatística. No teste de toxicidade aguda de 96 h, a  $CL_{50}$  foi determinada pelo método matemático *Trimmed Spearman-Kärber* com Intervalo de confiança de 95%.

### 4.6 Etapa VI: Desenvolvimento e avaliação de emulgel a partir do extrato fluído dos frutos de *D. mollis*.

#### 4.6.1 Desenvolvimento das formulações

As formulações fitoterápicas em forma de emulgel foram desenvolvidas no Laboratório de Cosmetologia (LabCos) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Foram preparadas duas formulações: uma base (sem ativo) e outra contendo o extrato fluído de *D. mollis*, cujas composições são apresentadas na tabela a seguir (Tabela 2). No caso da formulação contendo o ativo, o extrato fluído foi adicionado em substituição proporcional à fração aquosa.

Tabela 2 - Composição comparativa das formulações de emulgel desenvolvidas.

Componentes	Quantidade no Emulgel base	Quantidade no Emulgel contendo ativo	Função
Vitagel® (carbômero modificado)	2%	2%	Gelificante/ Emulsionante
Triglicerídeos de cáprico e caprílico	2 %	2 %	Emoliente
Fenoxietanol	0,5%	0,5%	Conservante
Extrato fluído de <i>D. mollis</i>	-	5 %	Ativo
Água purificada	q.s.p	q.s.p	Veículo

Fonte: Dados da pesquisa (2025). Legenda: q.s.p – quantidade suficiente para. As porcentagens referem-se à concentração em massa (m/m).

Para a preparação do gel base (branco) Vitagel® foi disperso em água purificada sob agitação moderada até completa homogeneização e formação de gel uniforme. Em paralelo, os triglicerídeos de cáprico e caprílico foram incorporados sob agitação vigorosa, promovendo a emulsificação. O conservante fenoxietanol foi adicionado à fase aquosa previamente à emulsificação. A formulação base final foi homogeneizada até obtenção de um emulgel branco, com aparência uniforme e textura cosmética adequada.

Com relação à preparação do gel contendo ativos vegetais, o extrato fluído foi adicionado à fase aquosa sob agitação constante, após a completa dispersão do gelificante Vitagel®. O conservante fenoxietanol foi incorporado à fase aquosa previamente à adição da fase oleosa. Em seguida, a fase oleosa, contendo os triglicerídeos de cáprico e caprílico, foi incorporada gradualmente à fase aquosa/gel sob agitação moderada a vigorosa. O sistema foi homogeneizado até a obtenção de um emulgel homogêneo, com coloração alterada em relação à base branca, atribuída à presença do extrato vegetal.

Após a finalização das operações farmacotécnicas, as formulações foram armazenadas em bisnagas de alumínio, devidamente rotuladas, com vistas à posterior análise físico-química e a avaliação de estabilidade preliminar geral em diferentes condições de armazenamento.

#### ***4.6.2 Estudo de estabilidade preliminar***

O estudo de estabilidade foi conduzido comparando um creme contendo extrato de Fava- d'anta com um creme base (sem extrato), utilizando diferentes condições de armazenamento (temperatura ambiente, estufa e geladeira) e avaliando diversos parâmetros físico-químicos ao longo de 60 dias, conforme protocolos padronizados pelo Laboratório de Farmacotécnica da UFC. As análises realizadas incluíram: centrifugação, pH, espalhabilidade, densidade, viscosidade e microscopia.

Para a centrifugação, amostras em duplicata de ambos os cremes foram submetidas inicialmente a 2000 rpm por 5 minutos. Como etapa adicional de estresse, o procedimento foi repetido quatro vezes consecutivas, seguido por três ciclos de centrifugação a 10000 rpm por 5 minutos cada, visando identificar possível separação de fases.

A avaliação do pH foi realizada a partir de soluções preparadas com 0,1 g de amostra em solução de KCl 0,1 M, com leituras obtidas por pHmetro devidamente calibrado, em diferentes tempos ao longo do estudo.

A espalhabilidade foi determinada por pesagem de placas de vidro antes e após a aplicação das amostras de creme. A diferença de massa indicou a quantidade aplicada,

permitindo comparar o comportamento de espalhamento entre os cremes sob diferentes condições de armazenamento e tempos.

Para a densidade, foi utilizado um picnômetro metálico. Inicialmente, o volume do picnômetro foi calculado a partir da massa da água destilada a temperatura conhecida. Em seguida, o mesmo procedimento foi realizado com as amostras dos cremes para determinação da densidade a partir da razão massa/volume.

A viscosidade foi avaliada utilizando um viscosímetro do tipo Brookfield, com o fuso L4, considerando-se a rotação e o comportamento reológico das formulações.

A análise por microscopia óptica foi conduzida com o objetivo de observar a morfologia e a dispersão dos constituintes presentes nas formulações, especialmente quanto à uniformidade das micelas e a presença de partículas ou aglomerados.

Para a quantificação do teor de ativos presentes no emulgel por meio de CLAE, foi realizada a extração dos ativos conforme protocolo descrito a seguir.

Inicialmente, foram pesados 0,5 gramas do emulgel em tubo de vidro adequado. Em seguida, adicionaram-se 2 mL de metanol como solvente de extração, visando a solubilização do ativo. A mistura foi submetida à sonificação por 20 minutos, garantindo a homogeneização e a eficiente extração do componente ativo da matriz do emulgel. Após a agitação, a amostra foi centrifugada para promover a separação da fase hidrofílica, obtendo-se assim uma fração líquida contendo o ativo dissolvido em metanol. A fração hidrofílica foi cuidadosamente coletada para posterior análise.

Para a quantificação, foram injetados 20  $\mu$ L da fração extraída diretamente no sistema de HPLC. As condições cromatográficas, como coluna, fase móvel, fluxo e detecção, foram previamente otimizadas para o composto em análise, conforme descrito anteriormente para a quantificação dos fitoconstituintes nos extratos fluídos. Em seguida, a concentração dos ativos foi determinada por meio da comparação da área do pico obtido com uma curva analítica construída a partir de padrões de referência (rutina e quercetina).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Etapa I: Análise Bibliométrica

#### 5.1.1 Principais dados bibliométricos

O conjunto de dados é composto por 122 documentos publicados entre 1969 e 2023, provenientes de 92 periódicos distintos. Apresenta uma taxa de crescimento anual de 2,6% e uma idade média dos documentos de 11,8 anos, o que revela que a maior parte da literatura é recente. Esse dado é considerado positivo, pois reflete o interesse atual e as tendências emergentes de pesquisa (Tabela 3). O número total de citações desses documentos é 3.592, resultando em uma média de 18,99 citações por documento.

O conjunto inclui 1.508 *Keywords Plus* e 389 palavras-chave dos autores (*Author's Keywords*). O elevado número de palavras-chave sugere uma considerável diversidade de temas abordados nas publicações. Essa diversidade pode indicar uma abordagem multidisciplinar na pesquisa envolvendo o gênero *Dimorphandra*, abrangendo áreas como fitoquímica, biologia, ecologia, farmacologia e outras.

Tabela 3 - Principais estatísticas sobre a compilação de documentos relacionados a *Dimorphandra* no período de 1969 a 2023.

Descrição	Resultados
Período	1969 - 2023
Fontes (Periódicos)	92
Documentos	122
Taxa de Crescimento Anual (%)	2.6
Idade Média dos Documentos	11.8
Média de citações por documento	18.99
Referências	3592
Conteúdo dos Documentos	Resultados
Palavras-chave Plus (ID)	1508
Palavras-chave dos Autores (DE)	389
Autores	Resultados
Autores	546
Documentos de autoria única	0
Colaboração entre autores	Results
Coautores por documento	6.68
% de coautoria internacional	10.66
Tipos de Documentos	Results
Artigo Original	113
Revisão	9

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Os documentos envolvem 546 autores, não havendo publicações de autoria individual. A ausência de documentos com apenas um autor destaca a tendência crescente de colaboração entre pesquisadores. A média de 6,68 coautores por documento sugere a realização de projetos de maior porte, que provavelmente exigem esforço colaborativo tanto na coleta de dados quanto na análise das informações. Além disso, 10,66% das colaborações são internacionais. Esse dado indica que a pesquisa sobre *Dimorphandra* não está restrita a um único contexto geográfico, evidenciando um esforço global para compreender essas espécies, o que amplia as possibilidades de transferência de conhecimento e de impacto internacional das descobertas.

A maioria dos documentos, um total de 113, corresponde a artigos originais, enquanto 9 são revisões nas quais espécies do gênero são citadas. No entanto, não há uma revisão abrangente que trate das características químicas ou biológicas das espécies específicas de *Dimorphandra* ou do gênero como um todo. A predominância de artigos originais em relação às revisões sugere que a maior parte da pesquisa ainda está voltada à produção de novos dados e ao avanço do conhecimento empírico. Esse cenário é típico de campos científicos em crescimento, nos quais os pesquisadores estão mais focados na exploração de novas descobertas do que na sistematização do conhecimento já existente (Baaden et al., 2024; Rivera et al., 2024).

### **5.1.2 Análise de Publicações por Ano**

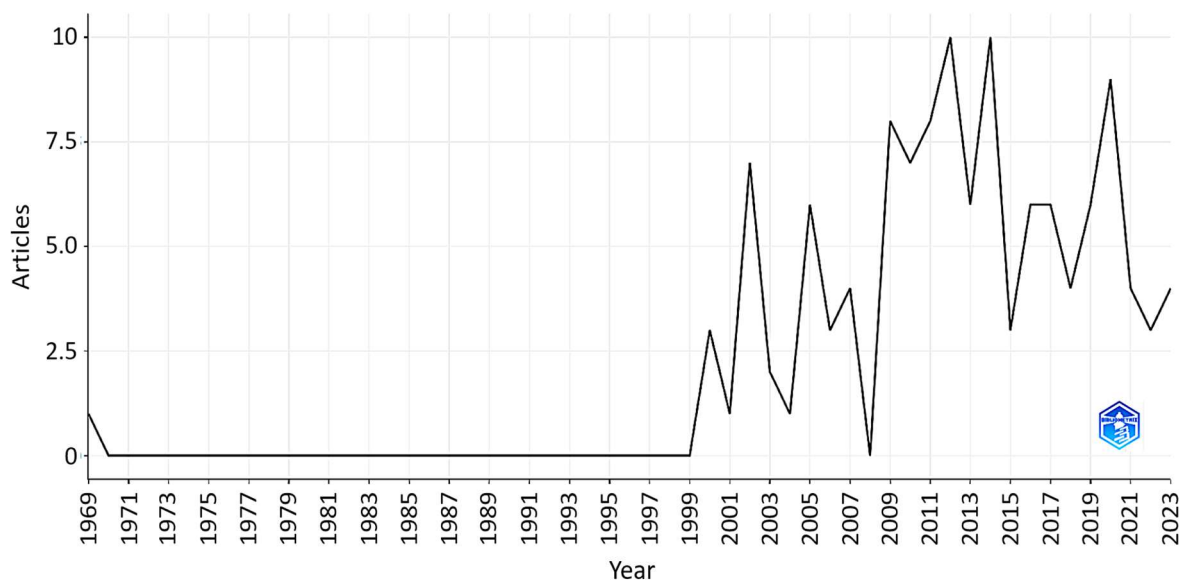
Um total de 122 artigos relacionados à fava -d'anta foram recuperados para esta revisão, abrangendo o período de 1º de abril de 1969 a 31 de dezembro de 2023 (Figura 14). Ao analisar esse intervalo de tempo, é possível dividi-lo em três tendências principais. Na primeira fase, ou estágio inicial (1969 – 1999), foram registradas apenas 4 publicações, sendo a primeira em 1969 e outras três aproximadamente três décadas depois.

A segunda fase (2000–2009), considerada um estágio de crescimento moderado, totalizou 35 publicações, com um pico de 8 publicações no ano de 2009. O uso de novas tecnologias, como a popularização de técnicas cromatográficas e não cromatográficas, pode ter facilitado o estudo mais aprofundado das propriedades químicas e farmacológicas da espécie, contribuindo para o aumento nas publicações a partir dos anos 2000 (Cano-Prieto et al., 2024; Jarmusch et al., 2021; Lopes; Roberto da Silva, 2023; Molineau; Hideux; West, 2021).

A terceira fase (2010–2023) corresponde a um estágio de crescimento contínuo, com números elevados de publicações anuais (por exemplo, 10 artigos em 2012 e 2014, e 9 em

2020). A quarta fase (2021–2023) caracteriza-se como uma fase de estabilização, representada por um número razoável de publicações, variando de 3 a 4 por ano.

Figura 14 - Produção científica anual sobre fava d’anta (1969–2023).



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

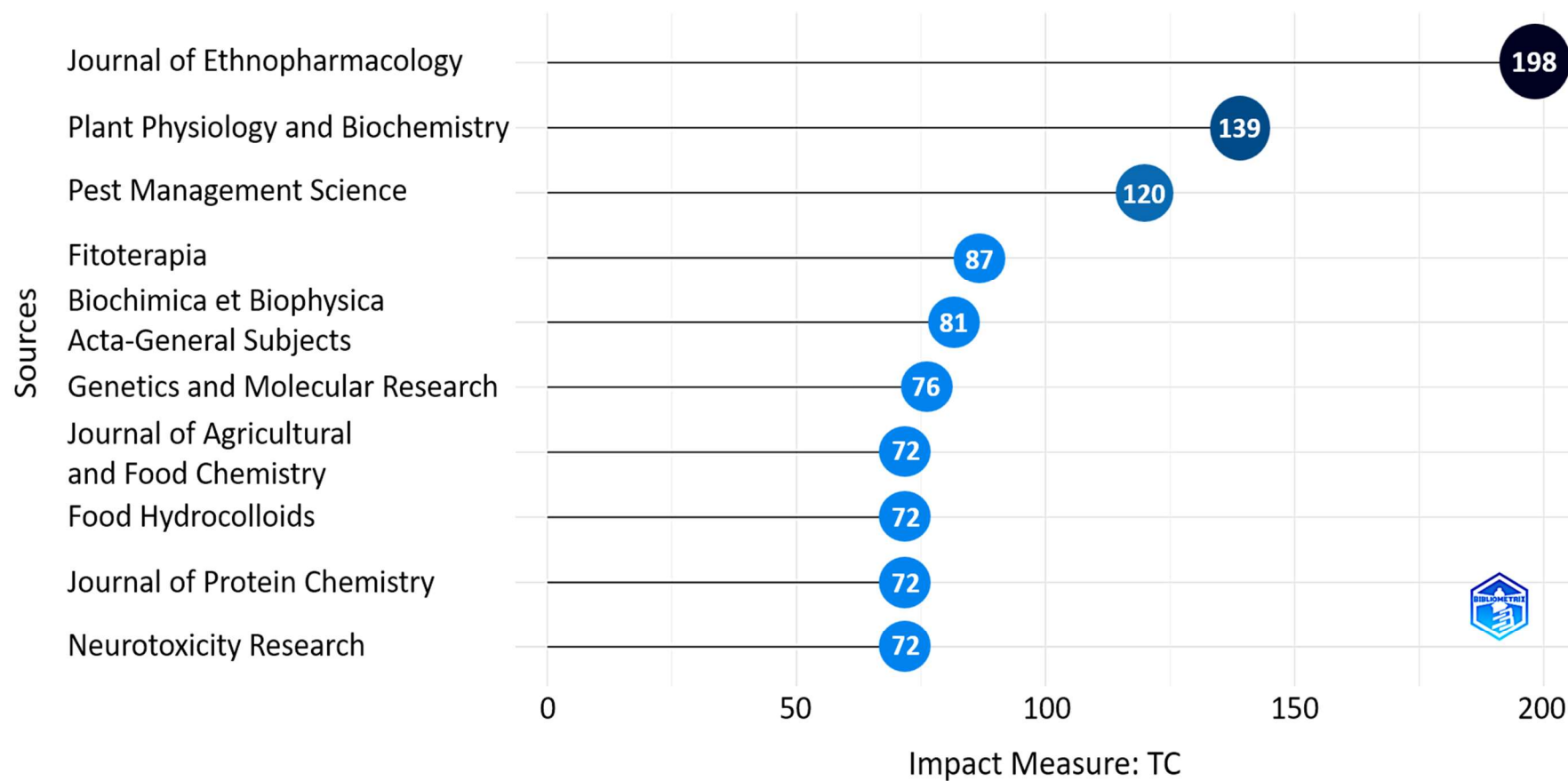
O financiamento público e privado para pesquisas com plantas nativas e biodiversidade provavelmente impulsionou a produção científica sobre a fava- d’anta a partir da década de 2010, com ênfase no uso sustentável e na busca por compostos bioativos. Esse movimento foi influenciado pela Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e pela implantação das Farmácias Vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 5.1.3 Análise das publicações científicas e do impacto associado

A análise das publicações científicas e seu impacto revela que o índice TC, ou “Total de Citações”, refere-se ao número total de citações recebidas pelas publicações em um determinado período, sendo um indicador da influência e do impacto acadêmico (Figura 15 e Figura 16) Com base nesse índice, o *Journal of Ethnopharmacology* (JEP) é, de fato, o periódico mais relevante da lista, com 198 citações, o que o destaca em relação aos demais.

O periódico *Plant Physiology and Biochemistry* também se sobressai, com 139 citações, evidenciando sua importância no campo da fisiologia vegetal e bioquímica. Outros periódicos, como *Pest Management Science* (120 citações) e *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (72 citações), também demonstram forte impacto, refletindo seu papel essencial em áreas como o controle de pragas e a química de produtos alimentares e agrícolas.

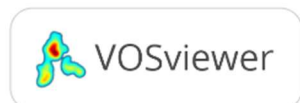
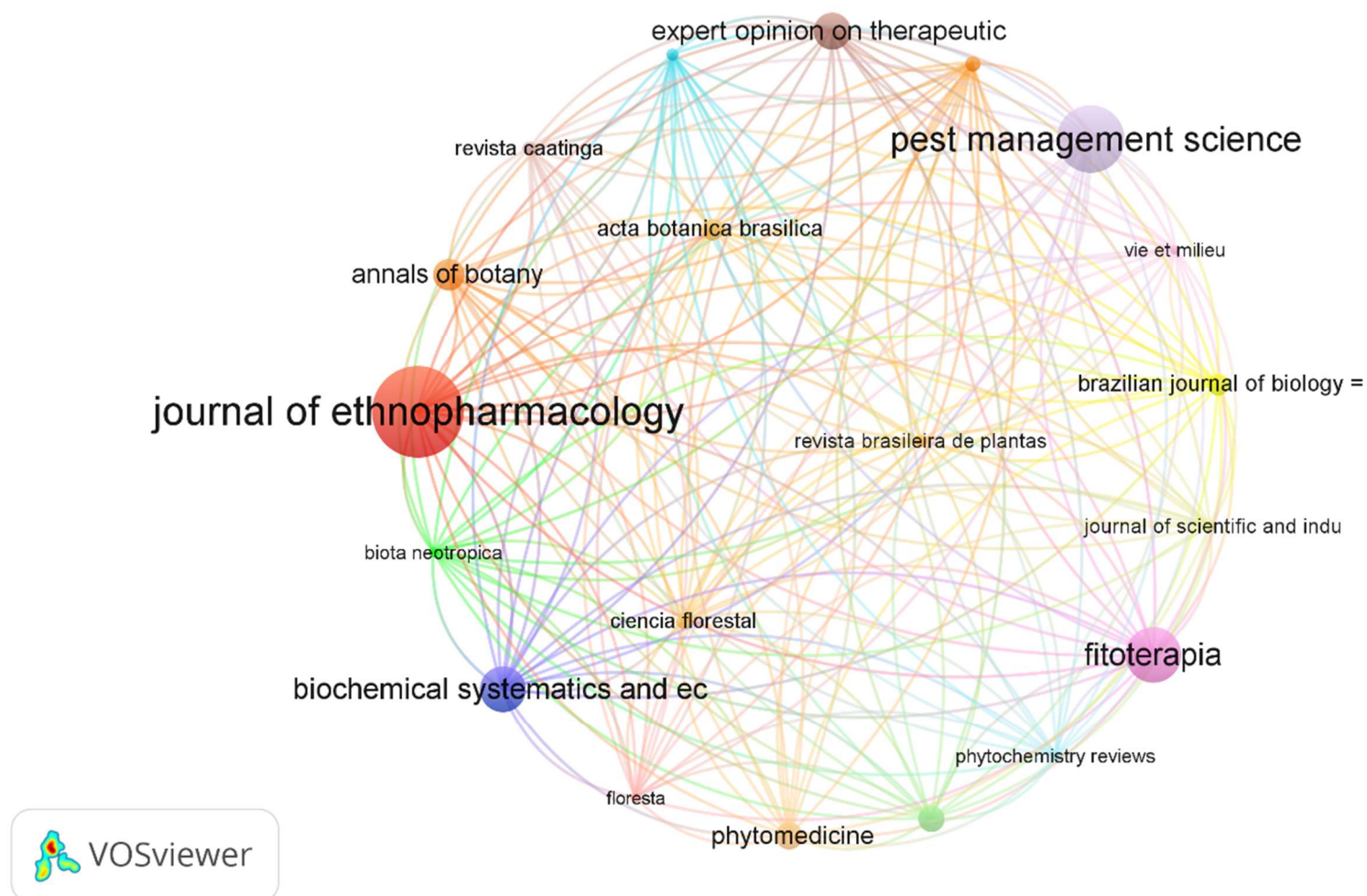
Figura 15 - Principais periódicos citados em publicações sobre fava -d'anta com base no índice de Citações Totais (TC)



Fonte: Dados da pesquisa (2025).



Figura 16 - Rede de Co ocorrência dos principais periódicos em publicações sobre fava -d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

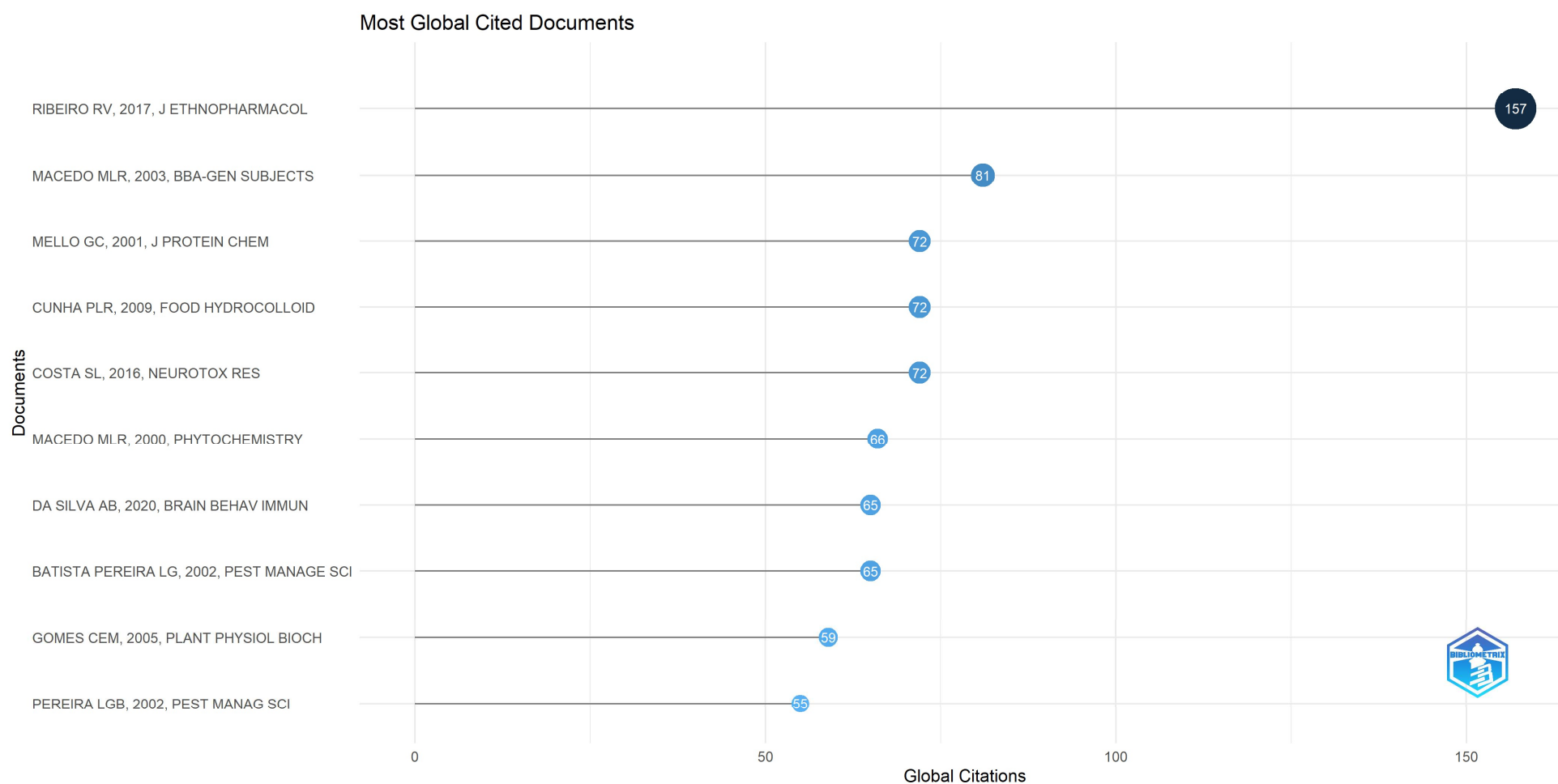
O JEP é uma publicação pioneira que reúne pesquisas sobre medicamentos tradicionais e é fundamental para o reconhecimento da etnofarmacologia como uma disciplina acadêmica. Desde sua fundação, tem promovido o intercâmbio de conhecimentos interdisciplinares e fortalecido conexões culturais, o que reflete sua importância ao ter sido adotado como periódico oficial da *International Society for Ethnopharmacology* (Bruhn; Rivier, 2019).

Apesar do JEP liderar em número de citações, outros periódicos com menor índice TC também são relevantes em suas áreas específicas, com destaque para temas como farmacologia, ecologia e fitoquímica. Periódicos com os menores índices de citação, como *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* (7 citações), *Cerne* (7 citações) e *Revista Caatinga* (9 citações), indicam um impacto mais restrito, o que pode refletir um público mais especializado ou de nicho, ou ainda uma menor visibilidade na área.

O artigo mais citado globalmente é de autoria de Ribeiro RV (2017), publicado no JEP, com 157 citações, apresentando uma média de 19,63 citações por ano. Esse estudo explora o uso etnobotânico de plantas medicinais pela comunidade ribeirinha da microrregião do Araguaia Norte, no estado do Mato Grosso, Brasil (Figura 17). O trabalho destaca a importância do conhecimento tradicional para a saúde e o tratamento de doenças, documentando as espécies vegetais utilizadas pelos habitantes locais. Entre essas, o gênero *Dimorphandra* (fava- d'anta) é apontado como um dos principais da medicina tradicional, reconhecida por suas propriedades terapêuticas e potencial para a pesquisa farmacológica (Ribeiro et al., 2017).

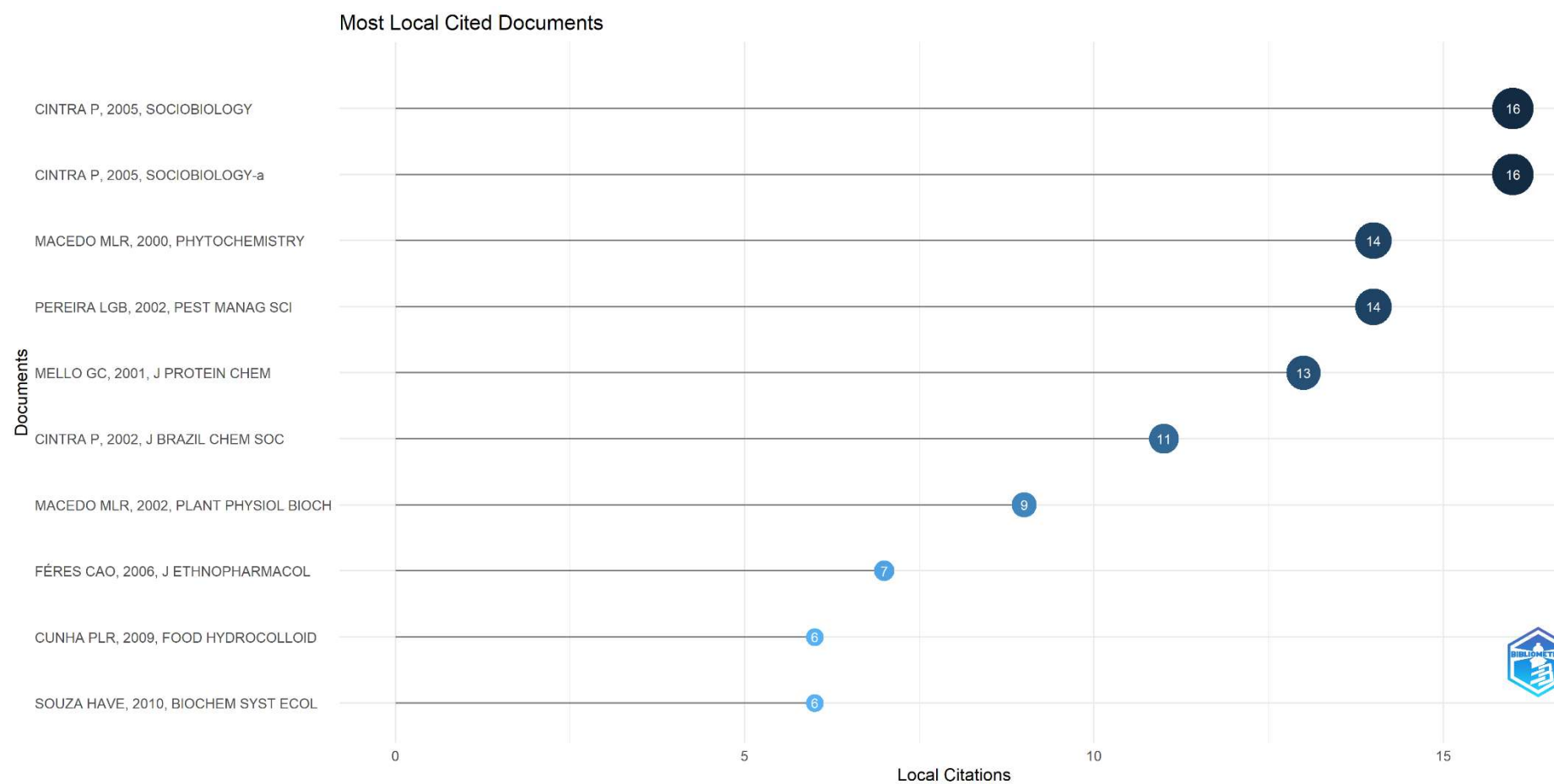
Os dois artigos mais citados em âmbito local foram publicados pelo mesmo autor, Cintra P (2005), na revista *Sociobiology*, ambos com 16 citações (Figura 18). O primeiro estudo investiga a toxicidade dos compostos químicos presentes em *D. mollis* sobre abelhas *Apis mellifera* (Cintra et al., 2005). A planta é conhecida por sua ampla distribuição no estado de São Paulo e pelo potencial tóxico de suas flores, pedúnculos e cascas para as abelhas durante o período de floração. A pesquisa avalia os efeitos desses extratos sobre a mortalidade das abelhas, ressaltando a importância das interações entre plantas e polinizadores, especialmente no contexto do bioma Cerrado, onde *Dimorphandra mollis* é uma espécie característica.

Figura 17 - Documentos mais citados globalmente sobre a fava- d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Figura 18 - Documentos mais citados localmente sobre a fava- d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

O segundo estudo foca na toxicidade da astilbina, um flavonoide isolado de *D. mollis*, sobre operárias da formiga *Atta sexdens rubropilosa* (Cintra et al., 2005). A planta é destacada por apresentar altas concentrações de astilbina em seus pedúnculos e flores, os quais possuem propriedades inseticidas ao aumentar a mortalidade das formigas quando incorporados à sua dieta. Esta pesquisa é significativa para o desenvolvimento de estratégias alternativas de controle de formigas, visando mitigar os danos econômicos causados por essas pragas em monoculturas.

#### **5.1.4 Análise de Tendências com Base em Palavras-Chave**

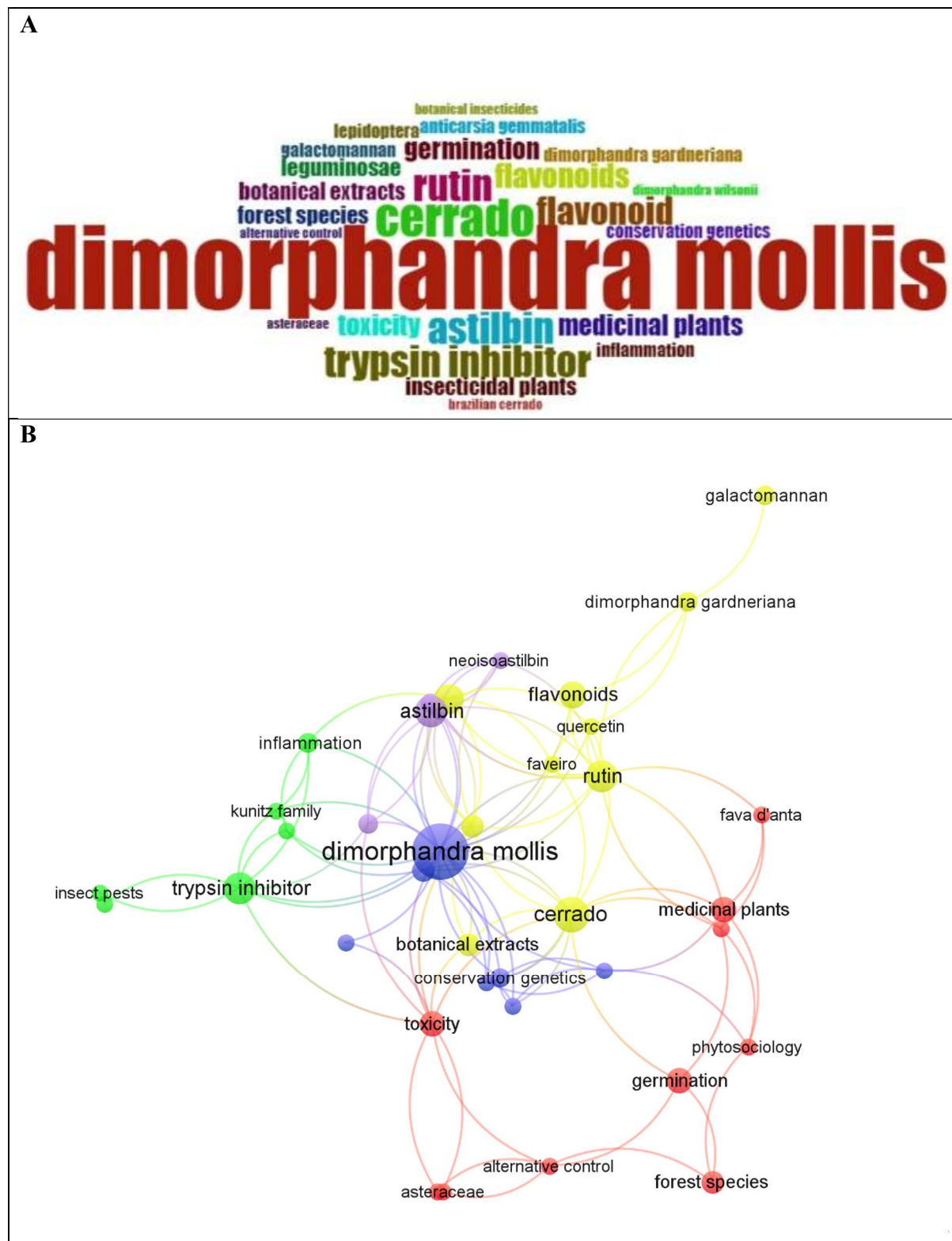
A nuvem de palavras (Figura 19) revela que as pesquisas estão fortemente concentradas em plantas do Cerrado, especialmente *D. mollis*, com 24 ocorrências, enquanto *Dimorphandra garneriana* foi registrada apenas 4 vezes, sugerindo que *D. mollis* é a principal espécie de fava d'anta estudada cientificamente. Além disso, o termo “Cerrado” aparece 11 vezes, reforçando o contexto geográfico das investigações. A presença de termos relacionados a polifenóis, como “flavonoide” (n=8) e “flavonoides” (n=7), bem como de substâncias isoladas como rutina (n=9), astilbina (n=9) e quercetina (n=3), indica um grande interesse no estudo das propriedades terapêuticas dessas plantas. Os flavonoides podem atuar na proteção contra o estresse oxidativo e na regulação da resposta imune, tornando-se promissores como agentes terapêuticos naturais e nutracêuticos voltados à promoção da saúde e do bem-estar (Jucá et al., 2020).

O foco em propriedades de defesa, como inibidor de tripsina (n=9), toxicidade (n=6) e plantas inseticidas (n=5), aponta para o estudo das plantas do Cerrado como potenciais alternativas naturais no controle de pragas, com ênfase em *Spodoptera frugiperda* (Pereira et al., 2002). Isso é reforçado pelo uso de *Anticarsia gemmatilis* (n=4) e de inseticidas botânicos (n=3) como abordagem promissora (Pereira et al., 2002). Além disso, a expressão “genética da conservação” (n=4) indica uma preocupação com a preservação das espécies do Cerrado e de sua diversidade genética, destacando o papel da pesquisa na conservação ambiental.

Entre 1969 e 2009, as palavras-chave mais frequentes foram "flavonoids", "*Dimorphandra mollis* seeds", "*Dimorphandra mollis*" e "quercetin" (Figura 20). Durante esse período, a ênfase esteve na identificação e caracterização dos compostos bioativos presentes nas sementes da planta e, especificamente, da "quercetin", um flavonoide com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias bem conhecidas. Portanto, nesta fase, as pesquisas

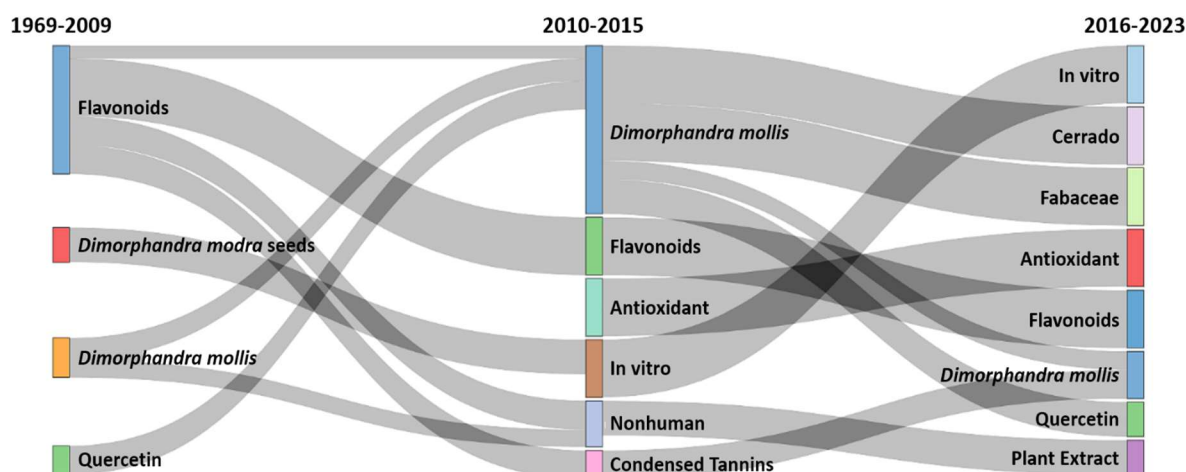
concentraram-se nos aspectos químicos e fitoquímicos da planta, com uma abordagem voltada ao isolamento de compostos bioativos e à compreensão de seu potencial terapêutico.

Figura 19 - Análise Bibliométrica de Palavras-Chave Relacionadas à fava- d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). Legenda: A - Nuvem de Palavras sobre “fava- d’anta”. B - Rede de Palavras-Chave Coocorrentes.

Figura 20 - Evolução Temporal das Palavras-Chave Associadas à fava- d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

A frequência crescente de termos como "plant extract" reforça o foco no uso de extratos vegetais como fontes de compostos bioativos para o desenvolvimento de novos medicamentos, cosméticos ou suplementos. Além disso, as menções constantes de "flavonoids", "*Dimorphandra mollis*" e "quercetin" ao longo desse período ressaltam o interesse contínuo nos flavonoides e em suas propriedades, com ênfase nos efeitos terapêuticos da planta, refletindo o apelo crescente da bioprospecção e da sustentabilidade na pesquisa científica.

### 5.1.5 Principais autores e suas afiliações

A análise dos dados bibliométricos mostra que os autores listados apresentam diferentes níveis de impacto na pesquisa relacionada à fava d'anta, com ênfase em métricas como *h-index*, *g-index*, *m-index*, total de citações (TC), número de publicações (NP) e ano inicial de publicação (PY\_start) (Figura 21 e Figura 22).

Autores como MACEDO M, com um *h-index* de 6 e 301 citações totais, e OLIVEIRA A, com um *m-index* relativamente alto de 0,35 e 247 citações totais, indicam maior consistência e reconhecimento em suas contribuições científicas. VIEIRA I, com um *m-index* de 0,438 e início mais recente das publicações (2009), sugere uma produção científica mais relevante em um período mais curto, o que reflete um impacto crescente.

Por outro lado, RIBEIRO R apresenta um *m-index* elevado (0,364), mesmo com apenas quatro publicações desde 2014, sugerindo que suas publicações receberam atenção significativa em relação ao tempo de atuação. PETACCI F e MALASPINA O demonstram boa

estabilidade nos índices *h* e *g*, indicando impacto consistente e contribuições bem citadas desde o início dos anos 2000.

A análise das citações locais destaca o impacto de alguns autores em contextos específicos, como redes de pesquisa ou áreas temáticas relacionadas à fava- d'anta. MALASPINA O lidera com 63 citações locais, seguido de perto por PETACCI F (61). Isso reflete que suas publicações não apenas possuem relevância global (com altos índices *h* e *g*), mas também desempenham um papel significativo em redes ou comunidades de pesquisa mais focalizadas.

Pesquisadores como FERNANDES J (58) e BUENO O / CINTRA P (49 cada) também apresentam influência considerável no contexto local, mesmo que não se destaquem tanto em termos de citações globais. MACEDO M, com 44 citações locais, consolida sua relevância tanto em contextos amplos quanto regionais. Da mesma forma, VIEIRA I, mesmo com apenas 11 citações locais, mantém um equilíbrio entre reconhecimento local e global (conforme os índices *m* e *h* analisados anteriormente).

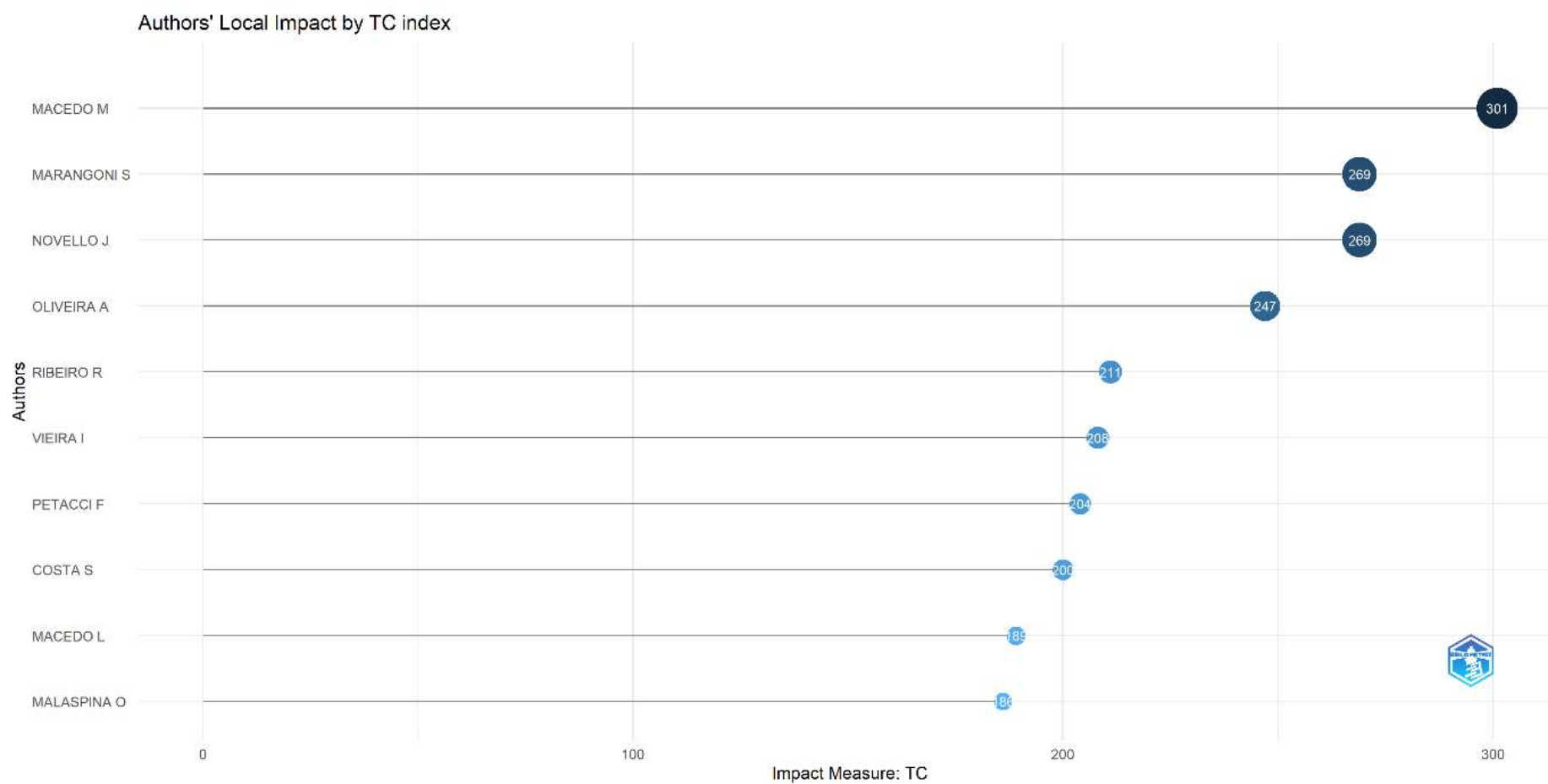
Dessa forma, a fava- d'anta tende a atrair uma rede diversificada de pesquisadores, com algumas figuras centrais como MALASPINA O e PETACCI F dominando tanto o impacto local quanto global. Autores como MACEDO M e VIEIRA I se destacam por sua influência mista, enquanto outros realizam contribuições pontuais relevantes para o avanço do tema. Essa rede reflete uma integração entre estudos consolidados e novas frentes de pesquisa que ainda estão em processo de amadurecimento em termos de citações.

A análise das afiliações (Figura 23) destaca a proeminência das instituições brasileiras no campo estudado, com a Universidade de São Paulo (USP) liderando em número de artigos publicados (21). Isso reflete a força da instituição na produção científica nacional e sua centralidade em temas de relevância para o país. Outras instituições de destaque incluem a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), a Universidade Federal de Goiás (UFG) e a Universidade Federal de Viçosa (UFV), todas com 14 ou mais artigos publicados, demonstrando contribuição significativa para a pesquisa relacionada à fava-d'anta e áreas correlatas.

A UFC também aparece com 14 publicações, reforçando o impacto das instituições do Nordeste do Brasil neste contexto científico. De forma semelhante, a Universidade Federal da Paraíba (UFPB) se destaca com 9 publicações, evidenciando a participação ativa das instituições nordestinas no avanço das pesquisas. Essa representação regional ressalta a importância de valorizar a biodiversidade única e o patrimônio cultural da região para impulsionar a descoberta científica e a inovação.

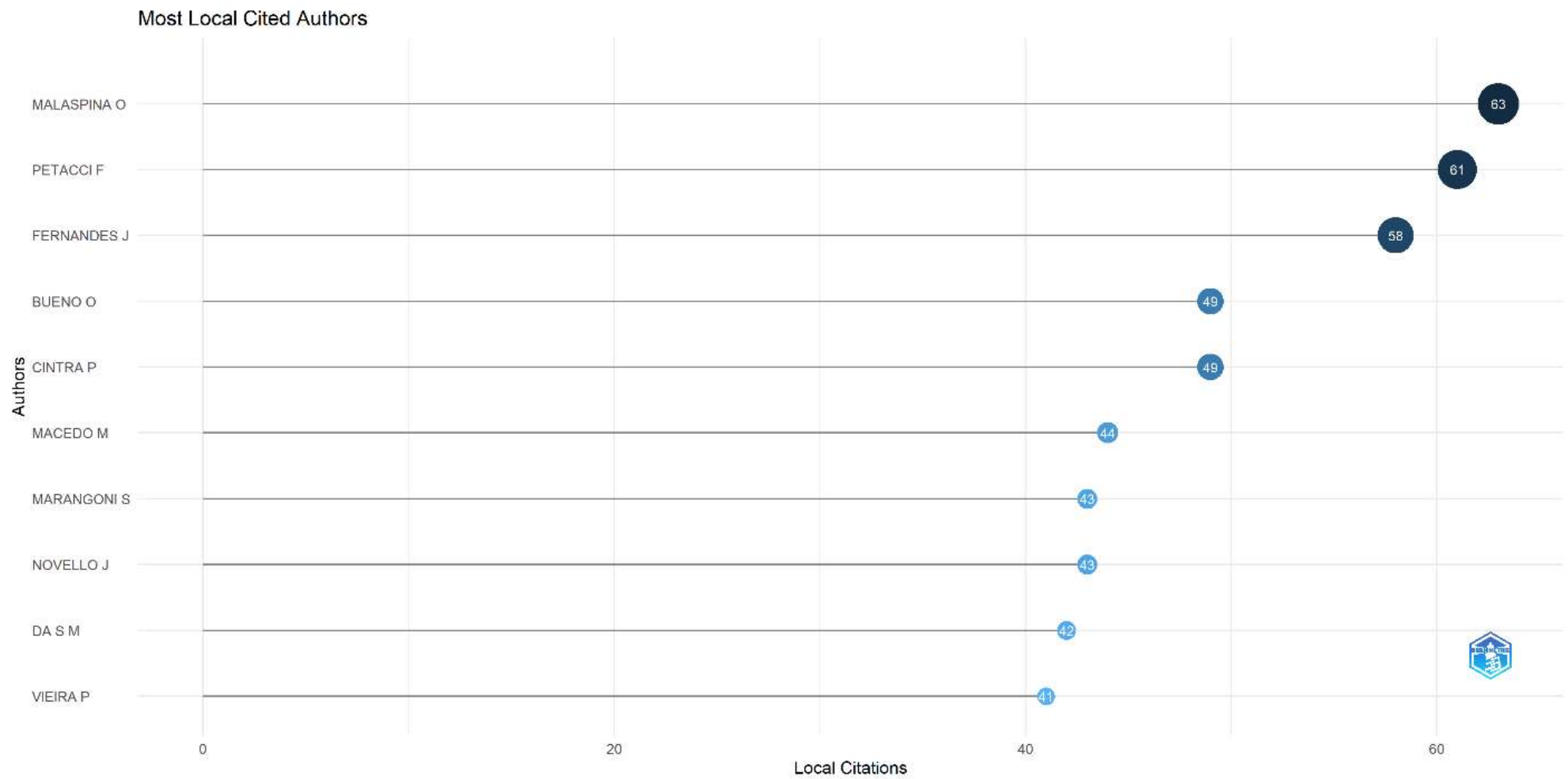


Figura 21 - Autores mais citados globalmente sobre fava- d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Figura 22 - Autores mais citados localmente sobre fava- d'anta.

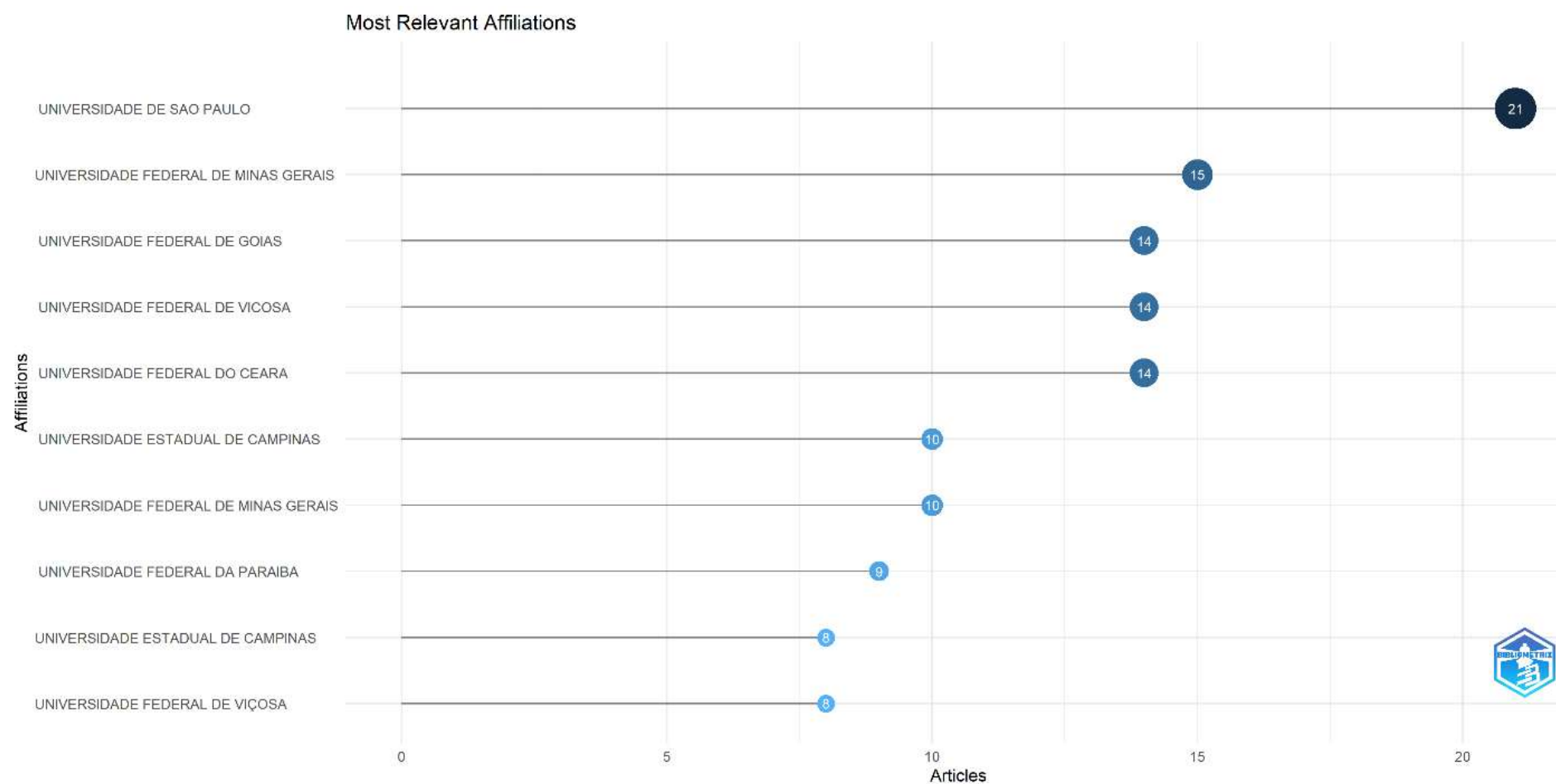


Fonte: Dados da pesquisa (2025).

A análise do número acumulado de publicações por instituição ao longo dos anos fornece uma visão geral da produção científica nas principais universidades brasileiras (Figura 24). A USP se destaca como líder incontestável, mantendo uma produção estável de 21 publicações entre 2017 e 2023, consolidando-se como referência nacional. Com uma trajetória científica consolidada e recursos robustos, a universidade permanece como centro de excelência em diversas áreas da pesquisa, mantendo-se à frente das demais instituições.

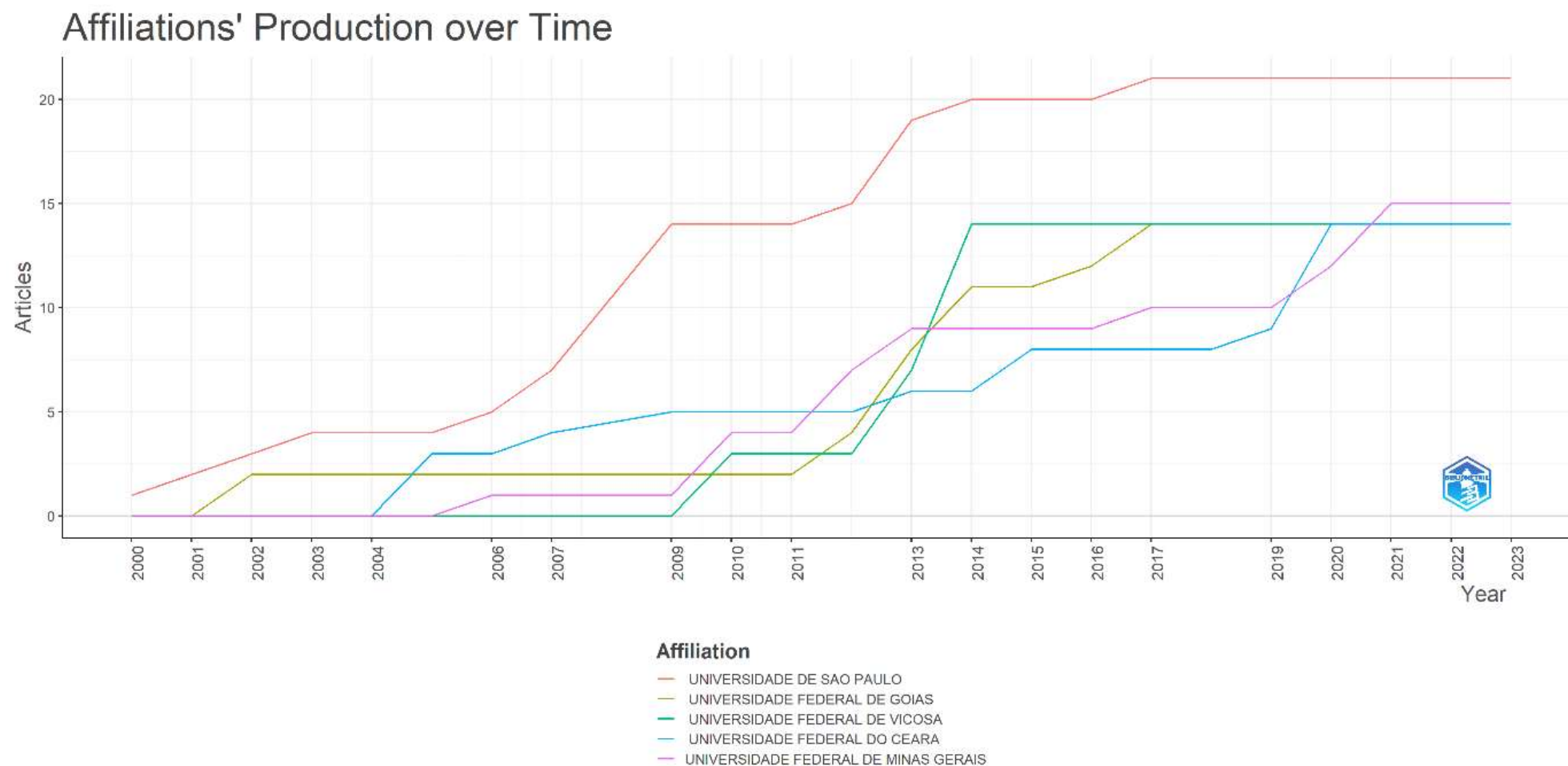
A UFMG apresentou crescimento expressivo, especialmente após 2020, quando suas publicações aumentaram de 12 para 15. Esse aumento possivelmente reflete um maior investimento em pesquisa e uma visibilidade ampliada em temas específicos. Embora ligeiramente atrás da USP, a UFMG tem se destacado em áreas de grande impacto científico, justificando seu lugar entre as instituições mais produtivas.

Figura 23 – Número absoluto de publicações sobre fava- d'anta por instituição.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Figura 24 - Evolução temporal das publicações sobre fava- d'anta em cada cenário institucional.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Nos últimos anos, a UFC registrou crescimento considerável, passando de 6 publicações em 2014 para 14 em 2023. Esse aumento evidencia o fortalecimento dos grupos de pesquisa e o crescimento do investimento em ciência e tecnologia no Nordeste, consolidando a UFC como um polo emergente de pesquisa.

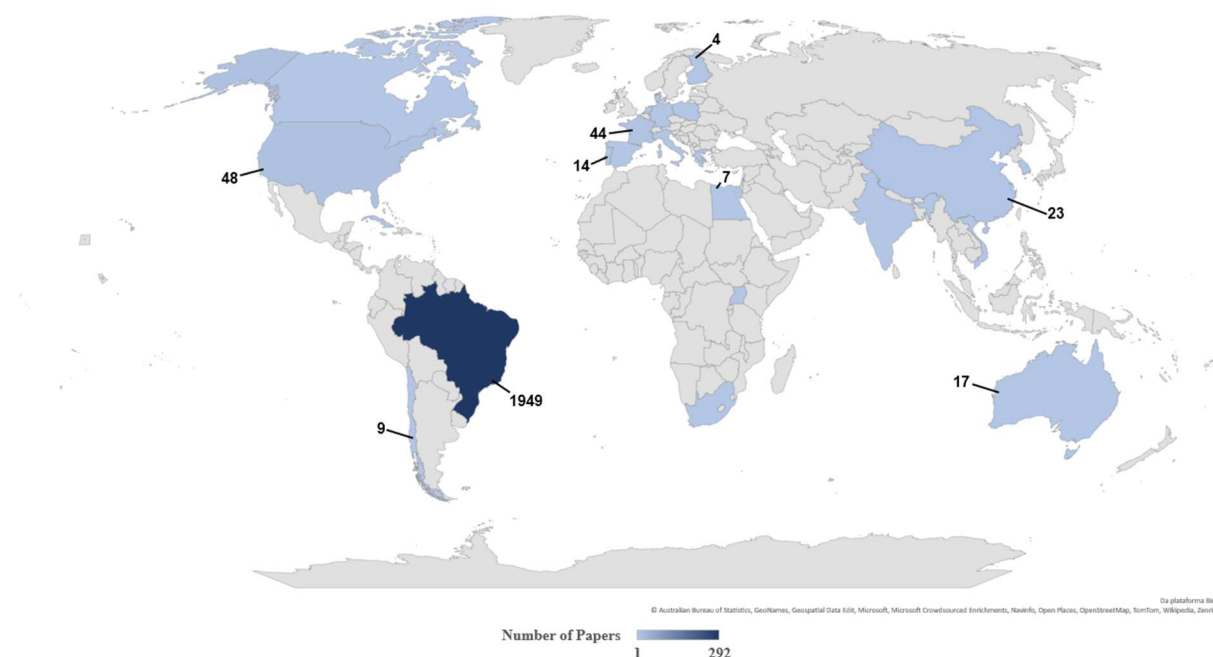
A UFG demonstrou crescimento constante, alcançando 14 publicações até 2023. Embora sua expansão tenha sido mais gradual em comparação com UFMG e UFC, a UFG firmou-se como uma instituição relevante, mantendo níveis competitivos de produção científica.

Essa análise ressalta a crescente representatividade regional no panorama científico brasileiro, com instituições de diferentes regiões contribuindo significativamente para o volume geral de publicações. O papel do Nordeste, especialmente por meio da UFC e da UFPB, evidencia a importância de investir no conhecimento local e na inovação para enriquecer ainda mais o desenvolvimento científico do Brasil.

### 5.1.6 Distribuição Global da Produção Científica

Uma análise das citações dos artigos publicados em diferentes países revela tendências importantes no campo estudado, especialmente quanto à diferença entre o número de publicações e o impacto das mesmas, medido pela média de citações por artigo (Figura 25).

Figura 25 - Mapa mundial de colaborações científicas e citações por país.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). O mapa foi gerado com base na análise de coautorias em publicações científicas, relacionando a produtividade (número de documentos) e o impacto (total de citações) por país. Os dados foram

extraídos de base(s) indexadora(s) científica(s) e organizados visualmente para destacar os 9 países com maior relevância na rede de colaboração, utilizando escala de cores para indicar o volume de publicações.

A análise das citações por país mostra que o Brasil lidera não apenas em número total de publicações, mas também no total acumulado de citações, com 1949 citações e uma média de 18,60 citações por artigo. Esse alto número de citações reflete o impacto significativo da produção científica brasileira na área, indicando que os artigos produzidos no Brasil têm ampla visibilidade e são frequentemente referenciados na literatura internacional.

Os Estados Unidos, com 48 publicações e uma média de 16 citações por artigo, apresentam impacto considerável, embora o número total de citações seja inferior ao do Brasil. Esse padrão sugere que, apesar do volume expressivo de publicações, o reconhecimento das produções norte-americanas é mais disperso em comparação ao caso brasileiro.

A Grécia, com 44 publicações e uma média de 44 citações por artigo, destaca-se pela elevada média de citações, indicando que, embora o número de publicações seja relativamente pequeno, a pesquisa grega é altamente influente e amplamente referenciada na literatura científica.

Em resumo, o Brasil se destaca não apenas pelo volume de publicações, mas também pela relevância e impacto de sua produção científica, sendo amplamente citado em pesquisas internacionais. Outros países, como Estados Unidos e Grécia, também apresentam impacto significativo, porém o Brasil sobressai em termos de citações totais sobre a fava- d'anta.

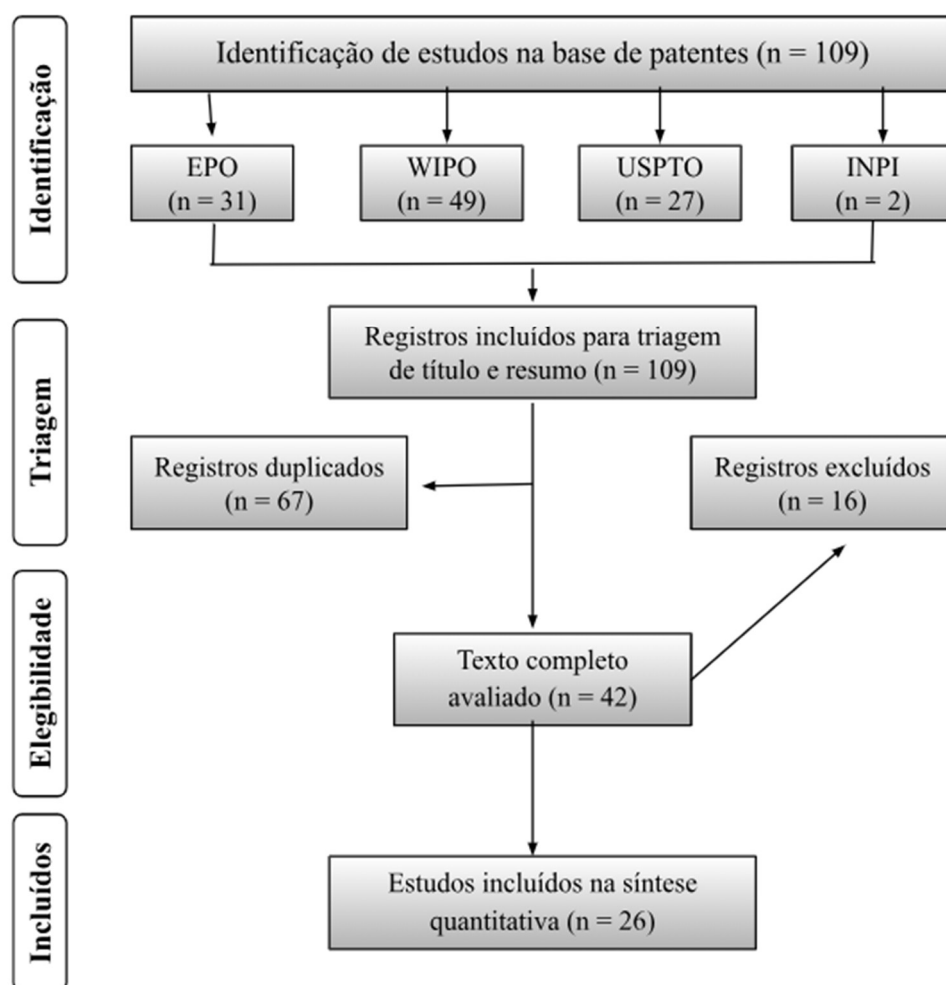
## **5.2 Etapa II: Prospecção tecnológica**

### **5.2.1 *Patentometria***

O processo estruturado de coleta de documentos nas bases de dados do INPI, WIPO, USPTO e EPO resultou na identificação de 109 patentes. Após a remoção de duplicatas, 67 patentes foram excluídas.

Foram lidos na íntegra 49 relatórios, dos quais 15 foram identificados e removidos por diferentes motivos específicos, como: não pertencerem às classes A23 e A61, ausência de indicação do perfil farmacológico ou da indicação do produto, ou falta do relatório completo. Ao final do processo, 26 documentos das classes A23 e A61 foram considerados elegíveis para a síntese quantitativa (Quadro 4), de acordo com os critérios de inclusão (Figura 26).

Figura 26 - Prospecção de produtos farmacêuticos a partir de fava -d'anta – diagrama PRISMA.

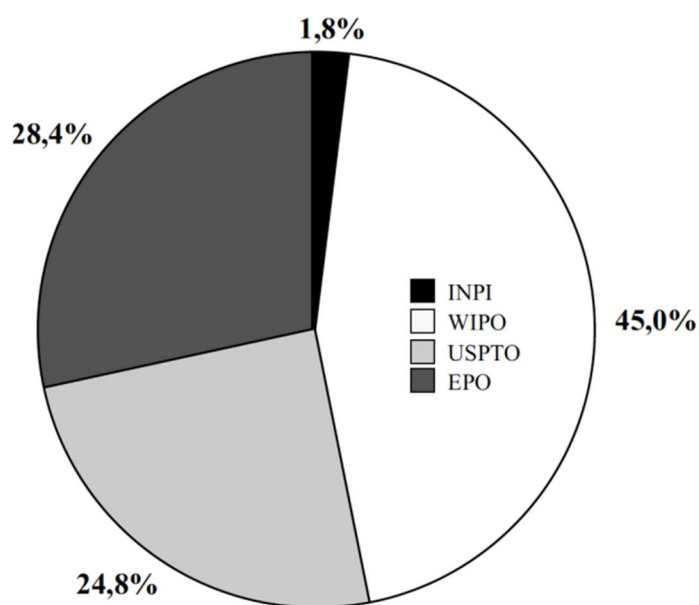


Fonte: Dados da pesquisa (2025).

A porcentagem de patentes registradas em diferentes bancos de patentes, conforme mostrado na Figura 27, revela que a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI/WIPO) lidera com 45%, seguida pelo Escritório Europeu de Patentes (EPO) e pelo Escritório de Marcas e Patentes dos Estados Unidos (USPTO), com 28,4% e 24,8%, respectivamente, sugerindo uma considerável concentração da inovação em nível global, especialmente na Europa e nos Estados Unidos.



Figura 27 - Distribuição de patentes encontradas em bancos de propriedade intelectual.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Quadro 4 - Patentes de produtos derivados da fava -d'anta com atividades biológicas.

Indicação	Número da Patente	Formulação	Via de Administração	Marcadores Químicos
Doenças protozoárias	BR102018009796 A2	Cápsulas	Oral	Rutina, Isoquercitrina, Quercetina
Deficiências nutricionais	US20020025350	Comprimidos	Oral	Quercetina
Integridade vascular e imunidade	PH1/2014/000356	Comprimidos mastigáveis	Oral	Rutina
Prevenção de tromboembolismo	WO2017205790	Comprimidos	Oral	Rutina
Obesidade ou diabetes	WO2006074278	Cápsulas	Oral	Isoquercitrina e quercitrina
Contusões	WO2010059554A2	Comprimidos, cápsulas, pomada, creme, loção, gel, pasta, solução	Oral ou Tópica	Rutina
Antioxidante	US20140147526	Cápsula, comprimido ou líquido	Oral	Rutina
Antialérgico	WO2005074959	Cápsulas, comprimidos,	Oral ou Tópica	Quercetina

		géis, pastilhas, tiras, granulados, pós, concentrados, soluções, suspensões		
Antioxidante e anti-inflamatório	WO2012125772	Cápsulas, comprimidos, bebidas, géis, elixires, xaropes, balas, pastas, lozenges	Oral	Quercetina
Ação cosmética, anti-inflamatória e antioxidante	WO2004014413	Solução, creme, gel, loção, leite, óleo	Oral, Tópica ou Parenteral	Rutina
Antioxidante	WO2013152055	Cápsulas, comprimidos, elixires, barras mastigáveis, sucos, alimentos, formulações de liberação lenta	Oral, Tópica ou Parenteral	Quercetina
Mimetismo da restrição calórica	US20180055802	Cápsulas, comprimidos, bebidas, pastas, elixires, xaropes, lozenges	Oral	Quercetina
Anticâncer	WO2012122295	Comprimidos, cápsulas, pós ou líquidos	Oral	Rutina
Protetor solar	WO2024027928A1	Pomadas, pastas, cremes e géis	Tópica	Não padronizado
Protetor solar	WO2024027929	Pomadas, pastas, cremes e géis	Tópica	Não padronizado
Antimicrobiano e Protetor solar	WO2024027930	Loções, géis, emulsões, bálsamos	Tópica	Não padronizado
Protetor solar	WO2024028515	Loções, sprays, géis, espumas, bastões e pós	Tópica	Não padronizado

Protetor solar	WO2024027931	Loção, pomada, pasta, gel, creme	Tópica	Não padronizado
Hipolipemiante e cardioprotetor	EP3406144	Comprimidos ou cápsulas	Oral	Quercetina
Endometriose	EP3338769	Comprimidos ou cápsulas	Oral	Quercetina
Antioxidante	WO2017085099	Comprimidos, cápsulas ou líquidos	Oral	Quercetina
Antialérgico	WO2016046728	Comprimidos, cápsulas, sachês ou granulados	Oral	Quercetina
Tônico capilar	WO1996016667	Loções capilares, géis, xampus, cremes	Tópica	Quercetina
Tônico capilar	BRPI1000582A2	Loção capilar	Tópica	Óleo essencial
Anti-inflamatório / Antienvelhecimento e hidratação	FR2944794A1	Creme	Tópica	Rutina / Oligorrutina
Hipolipemiante	KR20100044974A	Comprimidos, cápsulas, soluções, pastas, géis, pós	Oral	Quercetina

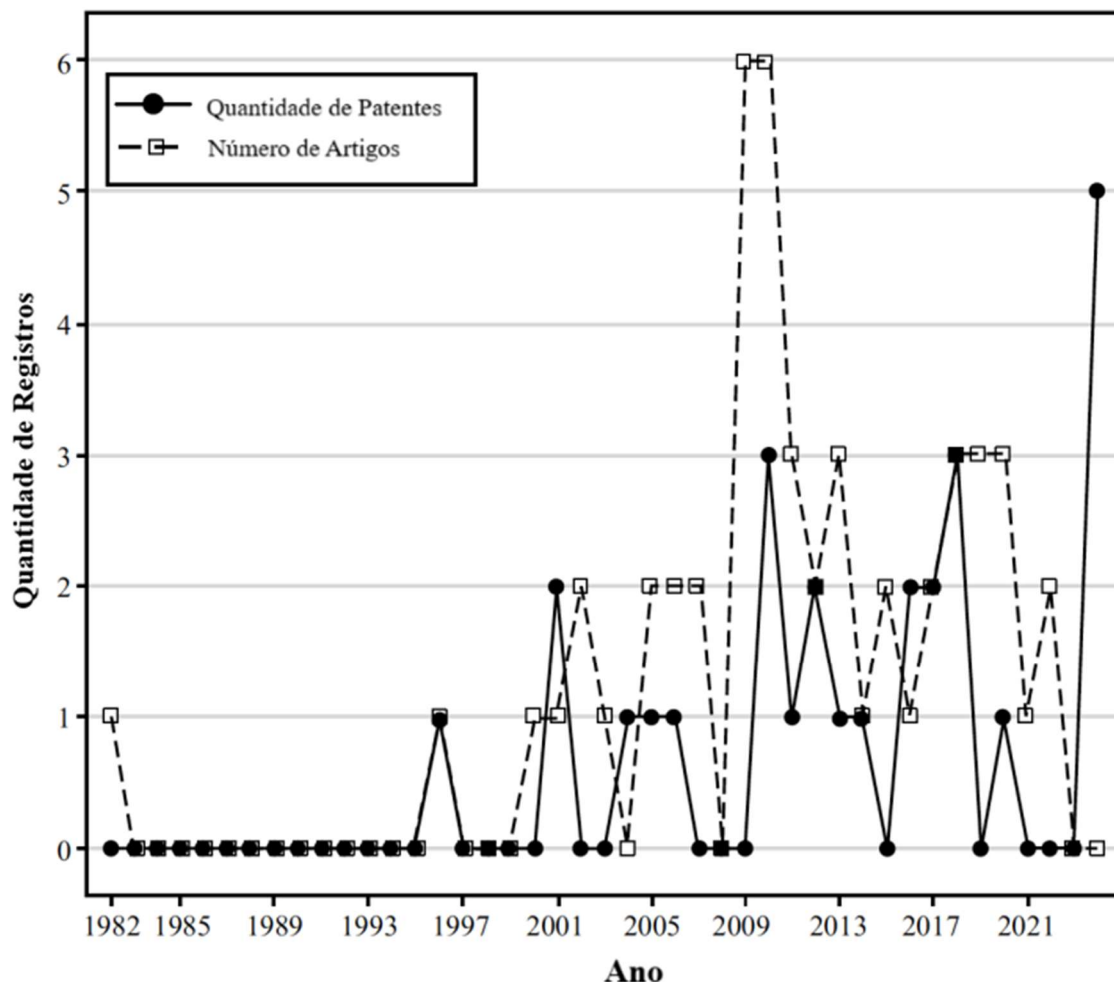
Fonte: Dados da pesquisa (2025).

No entanto, o INPI revelou um percentual muito pequeno (1,8%), o que indica que a presença limitada do Brasil no cenário global de patentes pode não apenas representar a falta de inovação em pesquisas tecnológicas, mas também refletir a baixa popularização do registro de patentes e os desafios regulatórios. Além disso, a indústria farmacêutica brasileira concentra grande parte de sua produção em medicamentos cujas patentes já expiraram, o que demonstra o baixo poder de inovação tecnológica no segmento farmacêutico (Akkari et al., 2016).

A Figura 28 compara a distribuição, ao longo dos anos, das patentes e das publicações de artigos científicos publicados na base Web of Science. A primeira patente relacionada à espécie, destacando seu potencial terapêutico, foi publicada em 1996, 14 anos após a publicação do primeiro artigo na área das ciências biomédicas e biológicas. Nos anos 2000, observou-se um aumento substancial tanto no número de patentes quanto de publicações

científicas, especialmente no período de transição para a década de 2010, quando foi registrado o maior número de artigos do período avaliado.

Figura 28 - Análise comparativa da distribuição de patentes registradas e do número de artigos na WoS, no período de 1982 a 2024.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Vários marcos regulatórios foram aprovados entre 2005 e 2010 para promover a pesquisa e o desenvolvimento de produtos oriundos da biodiversidade brasileira, da qual a espécie fava -d'anta é nativa. Entre esses eventos, destacam-se a aprovação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, em 2006, e a criação do Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Lima; Dallari, 2020). Esse cenário pode ter estimulado a manutenção das publicações científicas na década seguinte, seja por grupos brasileiros autônomos ou por meio de colaborações internacionais voltadas ao estudo da espécie.

No início de 2024, observou-se um aumento considerável no número de patentes publicadas. Esses registros referem-se ao desenvolvimento de produtos cosméticos previamente depositados por uma única empresa alemã em meados de 2022. Dessa forma,

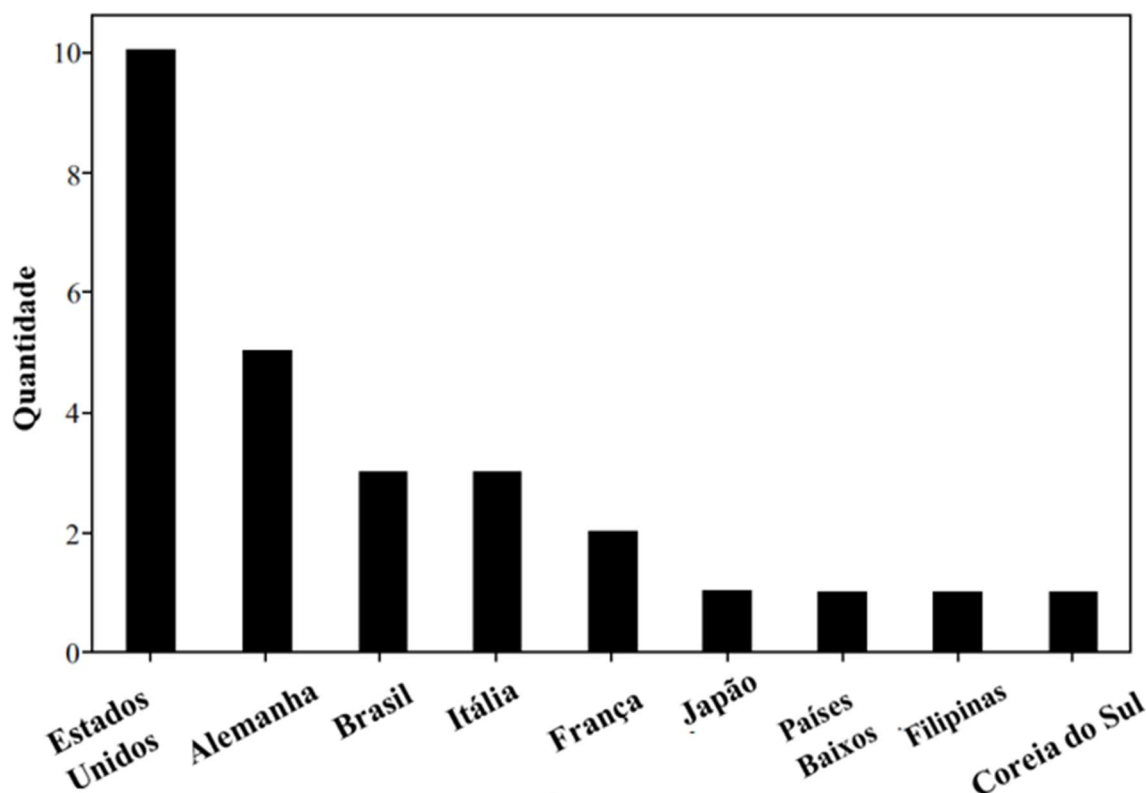
identifica-se uma nova tendência no uso da fava -d'anta no mercado cosmético, especialmente diante da viabilidade de obtenção de seus compostos fenólicos antioxidantes por meio de solventes verdes, como água e soluções hidroalcoólicas. Tal abordagem está alinhada com as crescentes demandas por sustentabilidade nas indústrias de beleza, farmacêutica e nutracêutica (Hashemi et al., 2022; Leite et al., 2020).

Durante o surto de COVID-19, a busca por cosméticos verdes foi influenciada pelo aumento da conscientização dos consumidores sobre a relação entre beleza e bem-estar. Durante os períodos de confinamento, a demanda por maquiagens diminuiu, enquanto a preferência por produtos de cuidados com a pele aumentou (Lee; Kwon, 2022). Os consumidores passaram a valorizar produtos que fossem ecologicamente corretos e promovessem a saúde, o que levou ao aumento do interesse por cosméticos que combinam os benefícios de suplementos alimentares com tratamentos estéticos, como os nutricosméticos (Dini; Laneri, 2021).

A incorporação de alimentos como ingredientes em cosméticos também reflete uma tendência crescente na busca por produtos que combinem funcionalidade, sustentabilidade e benefícios à saúde. Esse movimento, motivado pelo aumento da conscientização sobre o impacto ambiental e pela preferência por soluções mais naturais, tem impulsionado a inovação na indústria da beleza (Faria-Silva et al., 2020). A fava- d'anta também se insere nesse contexto, pois é amplamente utilizada na alimentação humana e animal em regiões carentes, devido ao seu valor nutricional e à sua acessibilidade.

Conforme mostrado na Figura 29, há um predomínio de relatórios provenientes dos Estados Unidos, embora o número absoluto de patentes no USPTO não seja o maior. Isso pode ser explicado por fatores como colaborações internacionais entre pesquisadores americanos e especialistas de países onde a espécie é nativa ou mais amplamente estudada; incentivos regulatórios que favorecem a proteção e comercialização de descobertas científicas e tecnológicas nos EUA; e investimentos massivos em pesquisa e desenvolvimento de produtos farmacêuticos inovadores no país.

Figura 29 - Número de patentes identificadas por país de depósito.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Nos Estados Unidos, a Bayh-Dole Act de 1980 concedeu às universidades e organizações sem fins lucrativos o direito de manter a propriedade das invenções resultantes de pesquisas financiadas pelo governo federal, incentivando a comercialização dessas tecnologias. Isso resultou em um aumento significativo no número de patentes e licenças emitidas por universidades, promovendo a transferência de tecnologia para a indústria (Link; Siegel; Van, 2011).

A Alemanha possui o segundo maior número de patentes depositadas, o que pode estar relacionado à sua importância no mercado de medicamentos fitoterápicos na Europa, já que o país apresenta um volume de mercado de cerca de 1,33 bilhão de euros, representando 20,7% do total do mercado europeu anual (Heinrich et al., 2023). Os requerentes da Itália e do Brasil ocupam o terceiro lugar.

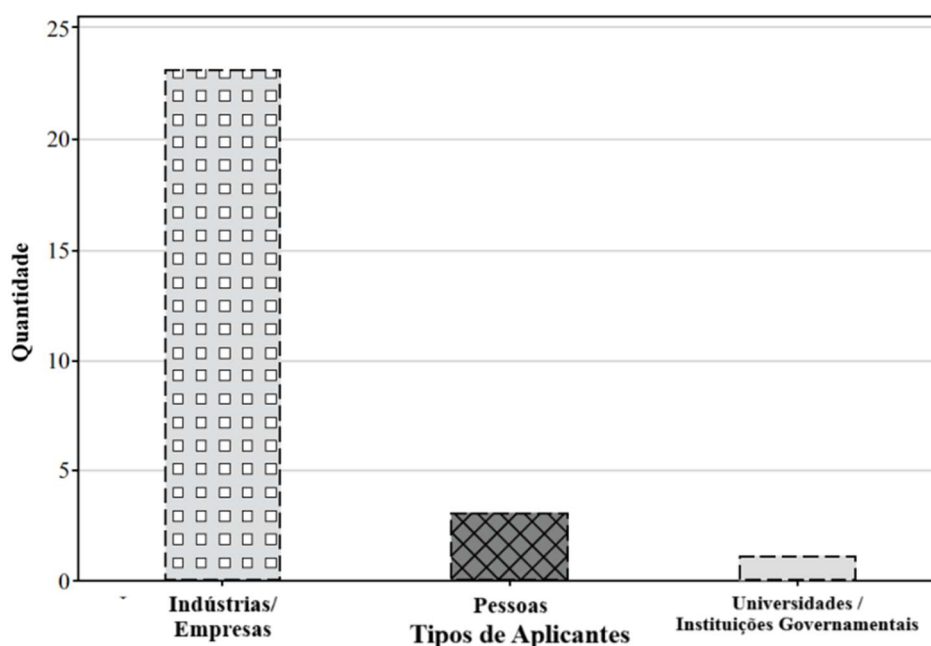
Após a Alemanha, a Itália é o segundo território mais importante em termos de vendas de produtos naturais, que representam 17,7% do mercado europeu anual (Heinrich et al., 2023). No que diz respeito ao Brasil, observa-se que, em países onde uma determinada espécie vegetal é nativa, há um maior número de inventores que registram patentes, e essas aplicações são

protocoladas tanto em escritórios locais quanto em órgãos internacionais de propriedade intelectual (Ferreira; Parreira; Nabout, 2022).

O número de patentes depositadas no Brasil poderia ser significativamente maior se não fosse o atual marco regulatório, especialmente as disposições da Lei 13.123/15 e do SISGEN, que geram incertezas jurídicas que impactam negativamente a pesquisa e a inovação. Embora essas regulamentações tenham como objetivo proteger os direitos das comunidades tradicionais e garantir a justa repartição de benefícios, ainda apresentam lacunas importantes que dificultam o registro de inovações e a viabilidade de projetos de pesquisa e desenvolvimento (P&D). Além disso, há resistência no meio acadêmico para se adaptar a essa nova legislação, em contraste com a postura mais proativa adotada pelas empresas privadas, resultando em um ambiente desfavorável para a geração de patentes e, conseqüentemente, para o avanço da biotecnologia nacional (Folgosi et al., 2021).

Uma análise dos tipos de requerentes na Figura 30 mostra que a maioria das patentes é registrada por indústrias e empresas, enquanto uma pequena proporção é registrada por instituições governamentais, universidades e indivíduos independentes (pessoas físicas). O alto número de patentes associadas a empresas e indústrias pode ser justificado pela necessidade de manter a competitividade no mercado, já que esses estabelecimentos precisam proteger os esforços e recursos investidos em P&D, resguardando legalmente a propriedade intelectual gerada como resultado de suas atividades (Yu; Zhang, 2019).

Figura 30 - Tipos de aplicantes.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

O baixo número de patentes depositadas por universidades pode ser atribuído a fatores como o desconhecimento dos cientistas sobre os processos burocráticos envolvidos no registro de patentes, habilidades iniciais na redação de patentes, uma cultura acadêmica que prioriza artigos científicos tradicionais em detrimento de patentes para o avanço na carreira, a falta de recursos humanos nas universidades para apoiar grupos de pesquisa que visam patentear produtos ou processos, além do baixo poder inventivo e protótipos com grau reduzido de maturidade científica e tecnológica (Jesus; Cardoso; Souza, 2023; Pereira; Costa; Pereira, 2019).

O uso de *D. mollis* e *D. garneriana* no desenvolvimento de diversos tipos de bioprodutos pode ter sido motivado pelos diferentes relatos de uso etnobotânico e etnofarmacológico na medicina tradicional brasileira, que incluem o manejo da dor, conjuntivite, tosse, promoção da cicatrização, estados gripais e suporte no processo de tratamento do câncer (Ribeiro et al., 2014; Souza et al., 2014).

### **5.2.2 Propriedades Antioxidantes e Anti-inflamatórias**

Doenças como Alzheimer, Parkinson, aterosclerose, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica e asma evidenciam a necessidade do desenvolvimento de novas opções terapêuticas (Koutsaliaris et al., 2021; Mangoni et al., 2021; McGurran et al., 2020; Shibu; Bharath; Velmurugan, 2021; Di Stefano et al., 2020).

Nesse contexto, o uso de fitoquímicos com potencial antioxidante tem sido amplamente investigado para o desenvolvimento de novos fármacos de origem natural que apresentem eficácia, segurança e efetividade, especialmente compostos polifenólicos como a quercetina (Hano; Tungmunthum, 2020; Mir et al., 2020; Sobhani et al., 2021).

A patente US20140147526 apresenta uma combinação de quercetina, obtida a partir de *D. mollis*, com extratos de cúrcuma, alecrim, wasabi, manjerição e semente de brócolis, destinada ao uso oral, com a capacidade de modular a quinona redutase e/ou induzir a expressão da heme oxigenase-1 (HMOX-1), uma enzima com efeito anti-inflamatório (Fast et al., 2013).

Já a patente WO2017085099 sugere a combinação da rutina com tocoferóis, ácido carnósico e taninos gálicos hidrolisáveis em uma formulação lipofílica, com o objetivo de aumentar o potencial antioxidante desses compostos por meio do efeito sinérgico (Michel-Salaun; Coneggo, 2016).

A patente WO2012125772 descreve um produto que pode incluir quercetina isolada da fava d'anta, associada a outros fitoquímicos isolados ou extratos, com o objetivo de modular a



expressão de genes associados ao Nrf2, que codificam antioxidantes intrínsecos e agentes desintoxicantes celulares (Mastaloudis et al., 2012). Na patente WO2013152055, os frutos verdes da fava -d'anta (tanto *D. mollis* quanto *D. gardneriana*) foram utilizados como matéria-prima para a obtenção de flavonóis com ação antioxidante e quimioprotetora contra exposição a agentes radioativos (Jones; Montesinos, 2013).

A patente WO2004014413 relata complexos de peptídeos de cobre com quercetina e/ou rutina isolados de espécies nativas do Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, que demonstraram ações antioxidantes e anti-inflamatórias em aplicações tópicas (Patt, 2004). Além disso, a patente FR2944794A1 descreve a produção de oligômeros de rutina obtidos a partir de *D. mollis* utilizando a enzima lacase. As aplicações dos oligômeros de oligorrutina incluem dispersão em veículos farmacêuticos e/ou cosméticos, adequados para o desenvolvimento de produtos com ação anti-inflamatória por meio da inibição das metaloproteinases da matriz (Lubrano; Milesi, 2009).

Formulações anti-inflamatórias úteis para o tratamento da endometriose e distúrbios associados foram propostas na patente EP3338769. Esses produtos são caracterizados pela combinação de quercetina (proveniente de *D. mollis*), curcumina, bromelina, L-arginina e piperina, que, conforme evidências prévias, possuem potencial para reduzir a proliferação endometrial (Samaritani; Castelli, 2018). A importância da adição da quercetina nessa formulação reside em sua capacidade de reduzir a expressão dos receptores de estrogênio e progesterona no endométrio e no hipotálamo (Chaichian et al., 2023).

A patente WO2005074959 detalha o uso de rutina extraída de *D. gardneriana* associada a outros diversos produtos naturais com potencial para aplicações anti-alérgicas, especialmente por meio de mecanismos como a diminuição da secreção e expressão de IgE, bem como mediadores inflamatórios como histamina, leucotrieno C4 e prostaglandina D2 (Menon; Fast, 2005). Ainda nessa patente, a quercetina obtida de *D. mollis*, na forma de sal ou glicosídeo, é utilizada em proporções fixas em combinação com vários fitoquímicos para a prevenção e tratamento de sintomas alérgicos, especialmente rinite e conjuntivite alérgicas. Ressalta-se que a quercetina é considerada um anti-histamínico natural, com menos efeitos adversos do que os medicamentos tradicionais, além de prevenir a desgranulação e ativação dos mastócitos (Menon; Fast, 2005).

A patente WO2010059554A2 relata a combinação de quelantes e proteases em diferentes proporções e associações com fitoquímicos bioativos, incluindo rutina isolada de vagens da fava d'anta. As formulações são descritas como medicamentos homeopáticos, que

podem ser produzidos em diferentes formas farmacêuticas para administração oral ou tópica, indicadas para o tratamento de contusões (Studin, 2010).

A rutina exerce seus efeitos anti-inflamatórios principalmente por meio de suas potentes propriedades antioxidantes, que permitem a redução de marcadores inflamatórios chave, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e ciclooxygenase-2 (COX-2). Além disso, ela inibe a ativação de vias pró-inflamatórias, incluindo o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e as vias de sinalização da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). Ao modular essas vias, a rutina atenua efetivamente a resposta inflamatória e contribui para a melhora da função metabólica (Muvhulawa et al., 2022).

A quercetina modula a inflamação ao atuar em múltiplas vias moleculares, incluindo a inibição de proteínas pró-inflamatórias como HMGB1, NF- $\kappa$ B e STAT1. Além disso, ativa a sinalização Nrf2, promovendo a expressão de enzimas antioxidantes, e suprime a produção de citocinas inflamatórias, como IL-4, IL-5 e IL-13, por meio da interferência nas vias MAPK e AP-1. Esses mecanismos atuam em conjunto para reduzir a inflamação e aliviar sintomas associados a condições inflamatórias, como a DA (Karuppagounder et al., 2016).

### 5.2.3 Propriedades Cosméticas

Extratos vegetais ricos em polifenóis são amplamente utilizados na dermatologia e cosmetologia, não apenas devido às suas ações antioxidantes e anti-inflamatórias, mas também por suas aplicações em produtos anti-envelhecimento, antimicrobianos e fotoprotetores (Cherubim et al., 2020). Além disso, os mercados de nicho que demandam bioprodutos derivados de plantas estão em crescimento, o que torna esse setor cada vez mais lucrativo, competitivo e diversificado (Bharadvaja; Gautam; Singh, 2023).

A empresa alemã Symrise registrou cinco patentes (WO2024027928A1, WO2024027929, WO2024028515, WO2024027930 e WO2024027931) que citam extratos de *D. gardneriana* como possíveis ativos cosméticos em formulações com ação fotoprotetora (ClausEv et al., 2022, ClausEv et al., 2024a; ClausEv et al., 2024b; ClausEv et al., 2024c; ClausEv et al., 2024d). O extrato etanólico seco da espécie *D. mollis*, contendo rutina e quercetina, também é descrito como um potencial protetor solar contra radiação UVA (Cefali et al., 2019).

A patente WO2024027928A1 detalha variações na composição de um produto com ampla proteção contra radiação UVA e fator de proteção solar (FPS) estendido (ClausEv et al., 2024a). A patente WO2024027929 descreve um produto otimizado com o auxílio de uma

substância semelhante à micosporina e um agente formador de filme, garantindo resistência à água sem provocar textura pegajosa (ClausEv et al., 2024b). Já a WO2024028515 apresenta uma variação em que essa substância atua como estabilizador dos filtros UV orgânicos presentes no extrato de *D. gardneriana* (ClausEv et al., 2024c). A WO2024027930 explora variações do produto que conferem efeito antimicrobiano adicional (ClausEv et al., 2024d), enquanto a WO2024027931 evidencia que a substância semelhante à micosporina estabiliza a cor e o aroma final do protetor solar (ClausEv et al., 2022).

Na patente WO1996016667, um produto solúvel em água foi obtido a partir das vagens de *D. mollis*. As vagens foram trituradas e extraídas com solvente polar, concentradas até a precipitação de rutina, que foi purificada por diluição, uso de carvão ativado e recristalizações, seguida de filtração ou centrifugação e secagem. A rutina foi então hidrolisada para obtenção da quercetina bruta, posteriormente purificada e seca. Como a quercetina não é solúvel em solventes polares, foi convertida em sais solúveis via reação com solução alcalina fraca, adequando-a para formulações cosméticas. Esses sais de quercetina foram combinados com extratos de *Aloe vera* e *Pilocarpus jaborandi* para desenvolvimento de produtos capilares que fortalecem o couro cabeludo (Jacob, 1996).

O BRPI1000582A2 relata o desenvolvimento de um produto a partir do óleo essencial de *D. mollis*, que, quando combinado com extratos de *Cyperus rotundus*, *Rosmarinus officinalis* e *Aloe vera* em formulação cosmética, promove a prevenção da alopecia precoce e induz a restauração capilar (Cucio, 2010).

Um campo promissor para o desenvolvimento de novas formulações cosméticas com *Dimorphandra* é a aplicação integrada da nanotecnologia, como evidenciado pelas patentes atuais. Tecnologias emergentes como nanoemulsões, lipossomas e nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) têm mostrado grande potencial para aumentar a eficácia cosmética, melhorando a absorção dos princípios ativos pela pele devido ao tamanho reduzido e maior área de superfície, facilitando uma penetração mais profunda e eficiente (Dubey et al., 2022). Além disso, esses sistemas proporcionam maior estabilidade aos ativos, prolongando seus efeitos e aumentando a biodisponibilidade dos produtos, características essenciais para a inovação no setor cosmético (Gupta et al., 2022).

Outra possibilidade para futuros bioprodutos envolvendo fava- d'anta é o uso da tecnologia de impressão 3D. Essa abordagem permite a personalização de produtos, como máscaras faciais adaptadas a necessidades específicas de pele e formato do rosto. Ao possibilitar a produção de formulações precisas e exclusivas, a impressão 3D pode revolucionar o desenvolvimento de produtos cosméticos e farmacêuticos inovadores. Superar os desafios

regulatórios e técnicos pode desbloquear seu potencial, oferecendo soluções personalizadas que melhoram a eficácia e a experiência do usuário (Wadher et al., 2021).

Até o momento, não foram identificadas associações entre extratos de fava d'anta e o desenvolvimento de produtos relacionados à fotobiomodulação, o que evidencia uma oportunidade promissora de pesquisa. Essa linha pode levar à integração desses produtos na terapia fotodinâmica, técnica que utiliza a luz para destruir seletivamente células patogênicas, preservando os tecidos saudáveis e minimizando danos significativos (Mansoori et al., 2019; Marrelli et al., 2014; Mikulich et al., 2024; Polat; Kang, 2021).

#### 5.2.4 Propriedades Nutracêuticas

Os polifenóis alimentares podem ser classificados em flavonoides e não-flavonoides. Entre os flavonoides destacam-se as flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas e antocianinas, enquanto os não-flavonoides incluem estilbenos, lignanas, ácidos fenólicos e taninos (Maiuolo et al., 2021). Esses compostos fenólicos estão associados a diversos benefícios para a saúde decorrentes do consumo regular de alimentos como vegetais, frutas, chocolate, vinho, leite, café e chá (Zeb, 2020).

A ação antioxidante dos polifenóis é fundamental para a remoção de radicais livres e a redução da peroxidação lipídica, o que contribui para a diminuição do estresse oxidativo e prevenção de doenças crônicas, como diabetes, hipertensão, obesidade e câncer (Rahaman et al., 2023).

Patentes recentes destacam o uso de quercetina e outros compostos derivados de *D. spp.* em formulações nutracêuticas. Por exemplo, US20020025350 descreve um suplemento alimentar contendo quercetina obtida de uma combinação de fava -d'anta (*Dimorphandra spp.*) com acerola, tomate, brócolis, rábano, grapefruit, mandarina, limão, algas, cenoura, palma, calêndula e spirulina, além de minerais e vitaminas para corrigir deficiências dietéticas (Michel-Salaun; Coneggo, 2016).

Na patente KR20100044974A, quercetina com pureza superior a 98% foi extraída do metanólico de *D. mollis* e combinada com pó seco de cebola, trigo sarraceno e amora, demonstrando ação funcional na regulação da pressão arterial e na redução dos níveis glicêmicos e lipídicos em homens adultos (Lee; Kim, 2008). Outro exemplo é WO2006074278, que descreve o uso de isoquercitrina extraída dos frutos e sementes da espécie para controle de diabetes e hipertensão, via inibição do transportador intestinal de glicose e da aldose redutase (Ono, 2006).

Além disso, US20180055802 apresenta formulações orais combinando ácidos graxos ômega-3, estilbenos, vitamina D e flavonoides (incluindo quercetina de *D. mollis*), que em estudos com camundongos induziram alterações na expressão gênica similares às aquelas provocadas pela restrição calórica, sugerindo benefícios para a saúde metabólica, redução da inflamação e possível aumento da longevidade (Mastaloudis et al., 2006).

No documento EP3406144, quercetina foi combinada com berberina e ácidos graxos para o desenvolvimento de nutracêuticos hipolipemiantes e cardioprotetores (Castelli; Samaritani; Frungillo, 2018). Ainda, a patente PH1/2014/000356 relata a combinação de rutina com vitamina C para aumentar a biodisponibilidade do ácido ascórbico e promover imunomodulação e integridade vascular, especialmente em casos de dengue (Verano, 2014).

Perspectivas futuras para a fava d'anta no campo nutracêutico incluem o desenvolvimento de sistemas avançados de liberação para melhorar a biodisponibilidade e estabilidade dos compostos bioativos, como quercetina e rutina. Tecnologias como nanoestruturas podem aumentar a solubilidade e estabilidade desses compostos (Dima et al., 2020), enquanto permeabilizadores reconhecidos como seguros (GRAS), tais como lipídios e surfactantes, podem facilitar sua absorção intestinal (Gonçalves et al., 2018). Também é possível incorporar excipientes alimentares, como emulsões lipídicas e matrizes de biopolímeros, para proteger e potencializar a atividade biológica dos nutracêuticos.

### **5.2.5 Outras propriedades terapêuticas**

A patente WO2012122295 destaca a obtenção de rutina a partir das vagens de exemplares adultos de fava -d'anta, como parte de uma mistura de bioativos naturais para o tratamento de cânceres de origem epitelial, com ênfase no adenocarcinoma pancreático (Lambert, 2012). Os inventores apontam que a quercetina e seus derivados inibem a via NF- $\kappa$ B, a expressão de COX-2 e o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (FCE) em células cancerígenas.

A patente brasileira BR102018009796A2 propõe cápsulas contendo extrato obtido por soxhlet das vagens de *Dimorphandra gardneriana*, rico em rutina, isoquercitrina e quercetina, isolado ou associado ao extrato das folhas de *Annona muricata*, padronizado em anonacina (Freitas et al., 2020). Este produto demonstrou ação leishmanicida contra formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *L. infantum*, quando administrado junto ao medicamento oral aprovado para leishmaniose, miltefosina, mantendo a segurança e maximizando a eficácia na redução da carga parasitária.

Na patente WO2017205790, a enzima proteolítica nattokinase, derivada da fermentação da soja, foi combinada com rutina isolada da fava- d'anta para prevenir e dissolver coágulos sanguíneos (Raiszadeh, 2020). A nattokinase atua como fibrinolítica, enquanto a rutina inibe a agregação plaquetária e reduz a permeabilidade capilar, melhorando a circulação sanguínea. As doses variam conforme o peso do paciente e o tamanho do coágulo, sendo esta composição especialmente recomendada para casos de cardiomiopatia hipertrófica.

### **5.2.6 Desafios e Oportunidades**

Apesar de as patentes conferirem o direito exclusivo de impedir terceiros de fabricar ou comercializar produtos idênticos no escopo protegido, elas não garantem automaticamente demanda de mercado. Além disso, a proteção não se estende contra concorrentes que desenvolvam medicamentos distintos para as mesmas doenças ou que utilizem mecanismos alternativos de ação. Para o sucesso comercial de uma nova tecnologia patenteada, é essencial considerar qualidade, competitividade de preço e estratégias eficazes de posicionamento (Grabowski; DiMasi; Long, 2015).

A transição da escala laboratorial para a industrial representa outro desafio significativo. A escalabilidade dos extratos enfrenta custos elevados, limitações de equipamentos adequados e dificuldades técnicas na adaptação dos processos para volumes maiores. A variabilidade das matérias-primas também exige critérios específicos para cada método de extração, tornando a escalabilidade um desafio complexo que requer rigor analítico (Belwal et al., 2020).

A cadeia produtiva da fava- d'anta enfrenta problemas relacionados à organização comunitária, comercialização, distribuição de recursos, partilha de lucros, conservação e exploração excessiva da espécie. Extrativistas que dependem economicamente da atividade frequentemente priorizam ganhos imediatos, levando a práticas insustentáveis e declínio populacional (Alcântara; Lucena; Cruz, 2022). A resolução dessas questões demanda ajustes institucionais, manejo sustentável, monitoramento contínuo e diversificação da oferta para atender à demanda sem comprometer os ecossistemas naturais.

A integração de produtos naturais menos conhecidos, como os extratos de *Dimorphandra*, é dificultada pela baixa recomendação médica e prescrição. Isso se deve à limitada conscientização dos profissionais de saúde sobre as propriedades, eficácia e segurança desses produtos emergentes, favorecendo opções consolidadas como curcumina e resveratrol (Silva et al., 2018). Esse cenário revela lacunas na formação acadêmica, em que fitoterapia e

plantas medicinais recebem pouca atenção nos currículos de saúde (Sá et al., 2018). Sem uma base educacional sólida, terapias menos convencionais são negligenciadas, limitando a diversidade de tratamentos e a inovação clínica. A inclusão de cursos especializados em fitoterapia e uso racional de medicamentos naturais é fundamental para superar essas barreiras e ampliar a adoção clínica (Ozdemir; Bashan; Selvi, 2023).

No Brasil, desafios regulatórios dificultam a transferência de tecnologias das universidades para empresas, incluindo políticas internas pouco claras, burocracia excessiva e contratos rígidos (Soares; Torkomian; Nagano, 2020). Esses fatores desestimulam parcerias e complicam a comercialização de patentes, especialmente num cenário com baixa expertise universitária em transferência tecnológica e baixa capacidade de absorção de inovação pelo setor privado.

Promover a transferência tecnológica no Brasil requer investimentos estratégicos em P&D, por meio de parcerias entre instituições públicas, academia e setor privado. A implementação de políticas orientadas para inovação e a capacitação de profissionais em áreas tecnológicas podem melhorar a competitividade industrial. Além disso, a análise de tendências de mercado e a identificação de lacunas são essenciais para alinhar esforços de P&D às necessidades específicas da indústria, fomentando um ambiente propício à inovação e ao crescimento econômico (Brandão Neto; Faria; Melo, 2024).

### 5.2.7 Perspectivas

Os avanços na exploração das espécies do gênero *Dimorphandra* abriram novas possibilidades para aplicações terapêuticas, cosméticas e nutracêuticas. Apesar dos resultados promissores evidenciados nas patentes, existem áreas críticas para aprimoramento e oportunidades para inovações futuras.

Um dos desenvolvimentos mais impactantes é a integração da agricultura em pequena escala e práticas sustentáveis de extração na cadeia produtiva. Incentivar iniciativas de agricultura familiar para o cultivo de *D. mollis* e *D. gardneriana* pode assegurar uma fonte estável e ética de matéria-prima, promovendo ao mesmo tempo o desenvolvimento econômico e local. A criação de cooperativas formadas por extrativistas treinados e focados em técnicas sustentáveis de colheita contribuiria para a conservação ambiental e a disponibilidade a longo prazo dos recursos naturais. Essas cooperativas poderiam atuar como centros de educação, controle de qualidade e colaboração com atores da indústria, fomentando um modelo econômico circular e inclusivo.

No contexto da crescente demanda global por soluções ambientalmente responsáveis, a priorização de práticas sustentáveis e éticas de obtenção de matérias-primas tornará-se cada vez mais essencial. A integração de processos com carbono neutro e o investimento em fontes de energia renovável para as etapas de extração e produção podem melhorar a pegada ecológica dessas iniciativas, alinhando-as com metas globais de sustentabilidade.

Tendências recentes em pesquisa com produtos naturais destacam os benefícios da utilização do fito complexo completo, em vez de compostos isolados. Os efeitos sinérgicos dos componentes bioativos presentes nos extratos de *Dimorphandra* podem aumentar a eficácia terapêutica e reduzir a necessidade de modificações químicas ou aditivos sintéticos. Essa abordagem está em consonância com as preferências dos consumidores por soluções holísticas e “naturais”, posicionando esses produtos de forma competitiva nos mercados farmacêutico e nutracêutico.

A expansão das pesquisas para explorar aplicações terapêuticas adicionais e combinações com outras espécies vegetais pode resultar em produtos inovadores. Ademais, a aplicação de quimiometria, aprendizado de máquina e inteligência artificial na análise das interações fitoquímicas dentro do fito complexo de *Dimorphandra* pode revelar novas vias terapêuticas e otimizar o desenvolvimento de produtos.

Por fim, os desenvolvimentos atuais e futuros na exploração das espécies de *Dimorphandra* oferecem oportunidades significativas para impactos científicos, econômicos e sociais. Por meio de uma abordagem multidisciplinar que combine práticas sustentáveis, inovação tecnológica e responsabilidade social, o potencial dessas espécies pode ser plenamente aproveitado para enfrentar desafios globais de saúde e sustentabilidade.

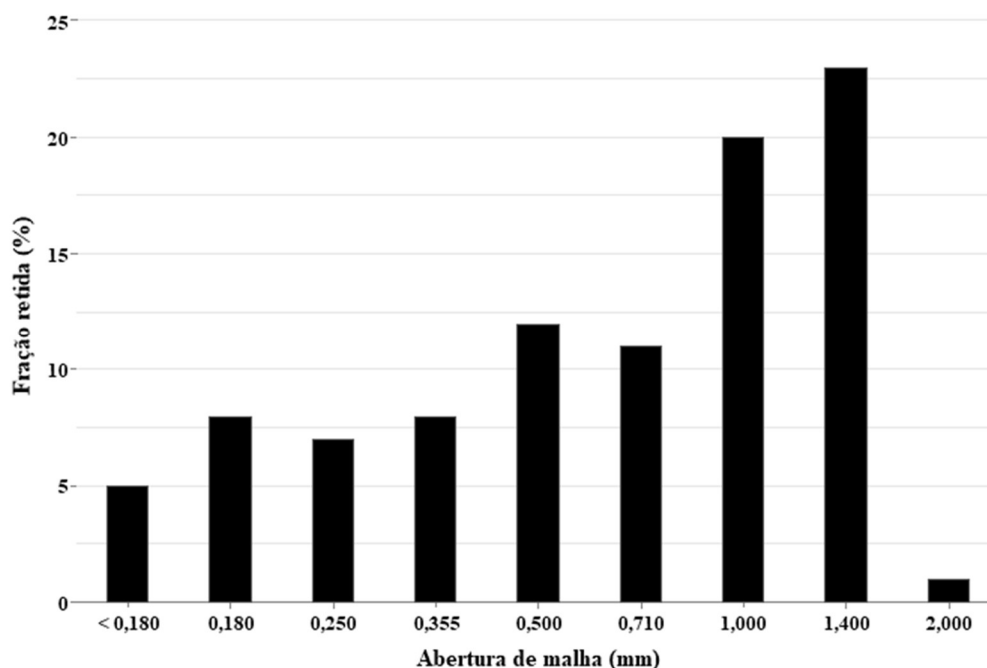
### **5.3 Etapa III: Estudo farmacognóstico preliminar**

#### ***5.3.1 Análise granulométrica da droga vegetal***

A figura 31 apresenta os dados para a análise granulométrica da droga vegetal pulverizada, uma técnica que é capaz de determinar o nível de fragmentação do material vegetal resultante do processo de trituração em moinho de facas. Uma vez que a maior parte do pó (54,33%) ficou retido nos tamises de abertura nominal de malha superior a 1,0 mm e a soma dos percentuais de partículas retidas em tamises maiores ou igual a 355  $\mu\text{m}$  é 78,82%, indicando que menos de 40% passa pelo tamis de 355  $\mu\text{m}$ , a droga vegetal pode ser caracterizada como um pó grosso (Brasil, 2019).



Figura 31 - Análise granulométrica da droga vegetal.

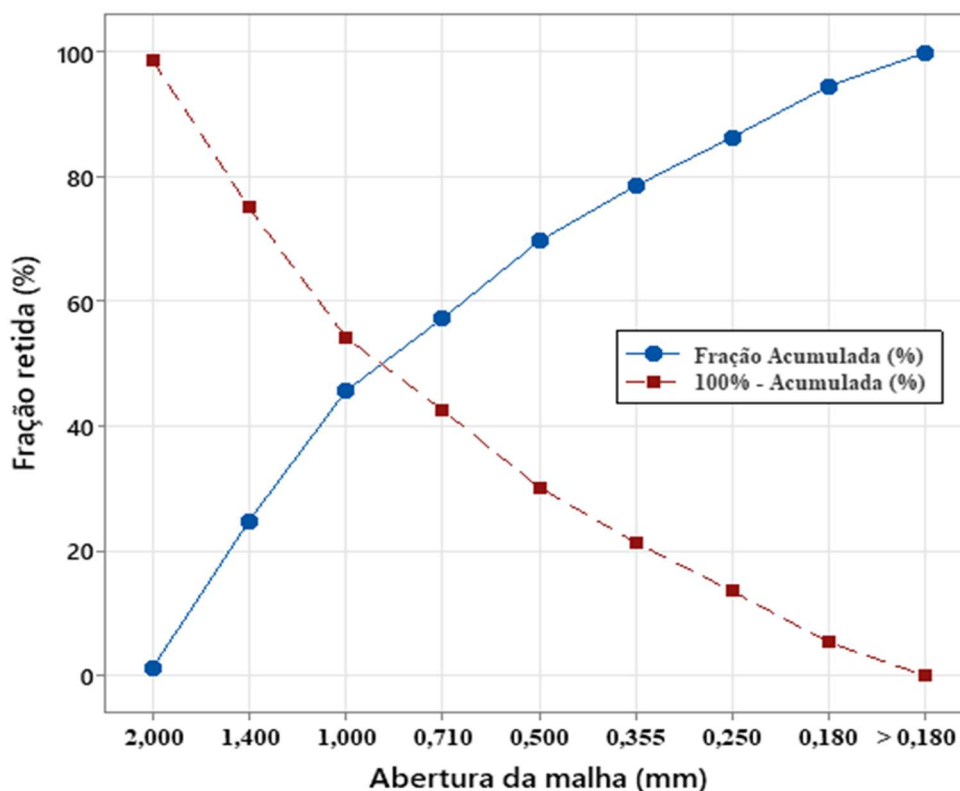


Fonte: Dados da pesquisa (2025).

O tamanho médio das partículas, conforme os resultados obtidos, foi de aproximadamente 0,774 mm, conforme apresentado na Figura 32.

No trabalho de Nascimento et al. (2020), as porções de maior granulometria para o barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) promoveram maior extração de compostos fenólicos e a produção de extratos com maior ação antioxidante. Entretanto na investigação conduzida por Bevilacqua (2020), as frações com maior granulometria da erva-mate (*Ilex paraguariensis*) foram associadas à maior extração de alcaloides enquanto que a porção contendo partículas de menor diâmetro promoveu uma melhor extração dos compostos fenólicos totais. Cardoso et al. (2017), afirma que menores tamanhos de partículas nem sempre devem ser relacionados ao aumento da capacidade extrativa devido a maior superfície de contato. Notadamente, partículas diminutas podem se arranjar na formação de películas compactas que dificultam a capacidade de penetração dos solventes no interior de tecidos vegetais.

Figura 32 - Distribuição granulométrica e tamanho médio de partícula.



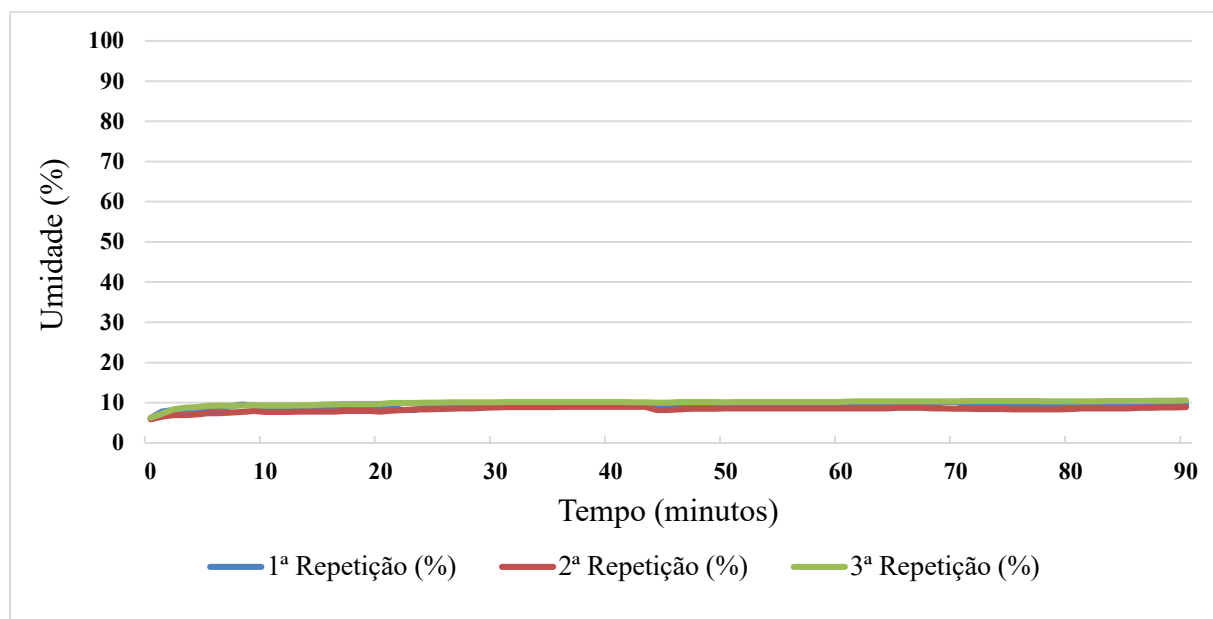
Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Desta forma, sugere-se que as condições ótimas para obtenção de determinados fitoquímicos variam conforme o tipo de matéria-prima vegetal e não parece haver correlação direta do tamanho das partículas do pó com a extração de determinadas classes de metabólitos secundários. Entretanto, a padronização da granulometria é relevante para a reprodutibilidade fitoquímica no decorrer dos processos de obtenção de derivados vegetais.

### 5.3.2 Teor de umidade

A umidade da droga vegetal obtida a partir dos frutos de *D. mollis* foi de  $9,67 \pm 0,86$  (Figura 33). Conforme o Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico, o teor de umidade da droga vegetal pode variar de 8 a 14%, de acordo com a monografia de cada espécie (Brasil, 2014). Portanto, o material preparado encontra-se de acordo com as exigências sanitárias pré-estabelecidas. De acordo com a Figura 9 (página 73) que representa o beneficiamento primário da matéria-prima vegetal, aquelas condições de campo de dessecação à sombra, estão dentro das exigências sanitárias.

Figura 33 - Análise da droga vegetal em analisador de umidade infravermelho.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

### 5.3.3 Determinação de cinzas totais

A determinação de cinzas totais registrou valor de  $1,0447 \pm 0,0140\%$ , o que sugere conformidade em processos como coleta e beneficiamento primário da matéria-prima vegetal. O teor de substâncias inorgânicas, resultantes da completa incineração de material de origem vegetal submetido à análise química, é um indicativo da riqueza da amostra em elementos minerais. Portanto, a avaliação de cinzas totais é relevante para controle de qualidade da droga vegetal, pois permite verificar a presença de impurezas inorgânicas contaminantes, inclusive aquelas constantes nos resíduos de solo (Lima et al., 2019).

### 5.3.4 Abordagem fitoquímica

A análise fitoquímica revelou uma alta concentração de flavonoides nos frutos e nas folhas, com destaque especial para os frutos, que apresentaram intensidade máxima (+++), indicando forte acúmulo desses compostos (Quadro 5). Essa abundância de flavonoides nos frutos pode estar relacionada a mecanismos de defesa antioxidante e à atração de dispersores. Além disso, os frutos também se destacaram pelo alto teor de saponinas e resinas, o que sugere um perfil químico voltado para proteção contra herbivoria e patógenos.

Outro aspecto interessante foi a forte presença de alcaloides no caule, especialmente evidenciada pelos testes com Dragendorff, Mayer e Sonnenschein, indicando uma possível

diversidade de subtipos alcaloídicos nessa região. As folhas apresentaram, além de flavonoides, alta concentração de taninos condensados e triterpenos, o que reforça o papel dessas estruturas vegetais na defesa química.

A ocorrência isolada de antraquinonas nas folhas também chama atenção, podendo indicar uma especialização metabólica nesse órgão. Já os compostos esteroides foram detectados em todos os órgãos, mas com maior intensidade nas folhas, o que pode sugerir importância fisiológica desses metabólitos para a planta como um todo.

A abundância de compostos fenólicos, como flavonoides e taninos, já é bem relatada na literatura científica (Petacci et al., 2010; Vila-Nova et al., 2012). Tais tipos de substâncias podem conferir diversas ações biológicas, tais como antiinflamatória, antioxidante, cardioprotetora, antitumoral e antimicrobiana (Dias; Pinto; Silva, 2021). Entretanto, a indústria farmacêutica e cosmética tende a priorizar o uso isolado do fitofármaco rutina, que é uma substância extraída e purificada a partir da espécie, em detrimento do aproveitamento de todo o complexo fitoterápico.

Quadro 5 - Perfil fitoquímico de diferentes farmacogénos de *Dimorphandra mollis*.

Classe fitoquímica	Farmacogénos		
	Frutos	Caules	Folhas
Taninos hidrolisáveis	-	-	-
Taninos condensados	++	+++	+++
Saponinas	+++	+	++
Resinas	+++	-	++
Açúcares redutores	+	+++	++
Alcaloides	Dragendorff: + Bertrand: +++ Hager: - Mayer: - Bouchardat: - Sonnenschein: -	Dragendorff: +++ Bertrand: + Hager: ++ Mayer: +++ Bouchardat: ++ Sonnenschein: ++	Dragendorff: + Bertrand: + Hager: - Mayer: - Bouchardat: + Sonnenschein: -
Antocianinas	+	-	-

Flavonoides	+++	++	++
Cumarinas	+	-	-
Antraquinonas	-	-	++
Digitálicos	-	-	-
Esteroides	++	++	-
Triterpenos	+++	++	+++

Fonte: Dados da pesquisa (2025). A intensidade das reações fitoquímicas foi expressa de forma semiquantitativa utilizando uma escala de sinais convencionais, onde o símbolo “-” indica ausência ou não detecção do grupo químico analisado, “+” corresponde a uma presença em baixa intensidade, “++” representa uma presença moderada e “+++” indica forte presença ou alta intensidade do composto na amostra. Essa classificação foi determinada a partir da observação visual das alterações características em cada ensaio, como mudanças de coloração, formação de precipitados ou de espuma, conforme o tipo de teste aplicado. No caso específico da triagem de alcaloides, foram utilizados diferentes reagentes precipitantes (Dragendorff, Bertrand, Hager, Mayer, Bouchardat e Sonnenschein), uma vez que cada um possui sensibilidade diferenciada para distintos subgrupos de alcaloides, possibilitando uma análise mais abrangente da ocorrência desses metabólitos nas diferentes partes da planta.

Ainda neste contexto, a identificação de saponinas pode atribuir efeitos antitumorais, antimicrobianos e anti inflamatórios (Sharma et al., 2023) ao extrato, enquanto que a presença dos esteroides de origem vegetal e triterpenos também apontam um possível potencial relacionado ao bloqueio de respostas inflamatórias (Marahatha et al., 2021; Miranda et al., 2022).

Contudo, é válido ressaltar que os testes utilizados são baseados em reações químicas colorimétricas ou com formação de precipitados ou turvação tendo caráter qualitativo e podendo estar sujeitos a interpretações errôneas. Os dados etnobotânicos prévios não correlacionam a espécie fava d’anta a efeitos cardiotônicos, portanto a positividade para heterosídeos digitálicos evidenciada pela reação de Kedde pode não corresponder necessariamente à presença desta classe. A referida reação é útil para a identificação de grupamentos do tipo lactona em pentanel que também podem estar presentes em outros fitoquímicos, como as acetogeninas, gerando resultados falso-positivos (Rupprecht; Hui; McLaughlin, 1990).

A composição fitoquímica dos frutos foi similar a do estudo com o mesmo farmacógeno oriundo de espécime nativo do território de Cerrado coletada nos entornos do município de Montes Claros (MG) que destacou a presença de fenóis, taninos condensados, flavonoides, saponinas e alcaloides, cumarinas e flavonoides (Alves et al., 2021).

Quanto às folhas, a composição fitoquímica foi similar à do trabalho desenvolvido por Martins et al. (2007) com relação à presença de flavonoides e antraquinonas, mas diferiu quanto

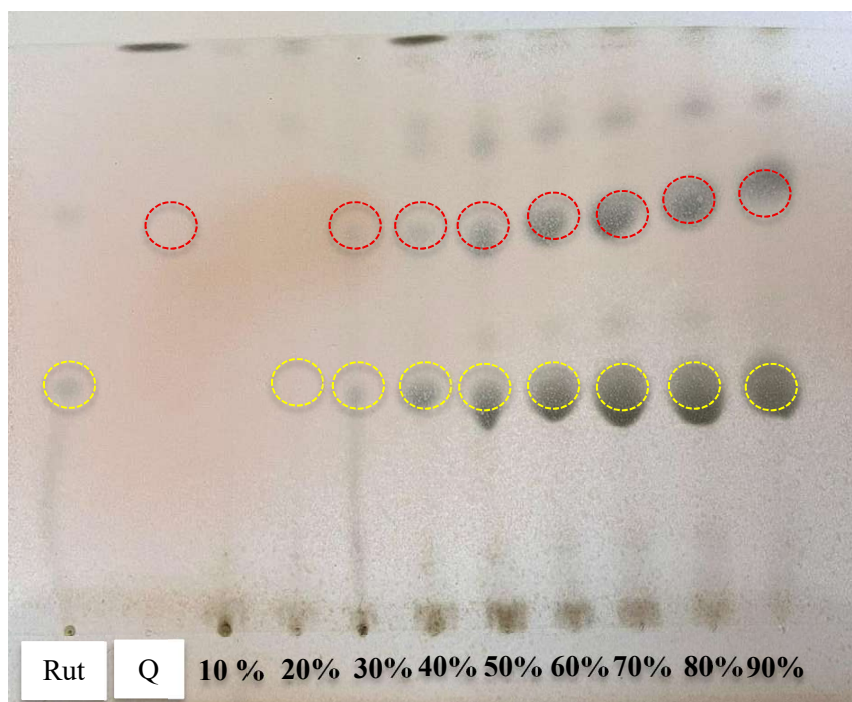
às de outros grupos de fitoquímicos. O caule da amostra usada no presente estudo apresentou-se mais fitoquimicamente diverso do que o de Martins et al., (2007) que continha apenas taninos e antraquinonas.

Os metabólitos secundários das plantas medicinais são influenciados por uma variedade de fatores internos e externos. Os fatores internos incluem circuitos genéticos de desenvolvimento, que são regulados por genes e enzimas. A síntese e acúmulo de princípios ativos são afetados pelo tipo celular, estágio de desenvolvimento e características genéticas específicas da planta (Li et al., 2020). Por exemplo, diferentes partes da planta, como raízes, caules, folhas, flores, frutos e sementes podem ter perfis distintos de metabólitos, dependendo do seu grau de maturação e da presença de estruturas celulares especializadas para a biossíntese e armazenamento destes compostos. Os fatores ambientais externos, como luz, temperatura e estresse hídrico, influenciam qualitativa e quantitativamente a produção de metabólitos secundários em plantas medicinais de maneira complexa e por vezes imprevisível, destacando a importância de entender essas dinâmicas para garantir a qualidade da matéria-prima de origem vegetal (Ncube; Finnie; Van Staden, 2012).

#### ***5.3.5 Triagem inicial das condições extrativas***

Os extratos com concentração etanólica superior à 20% demonstrando perfil cromatográfico similar incluindo mancha inicial com  $R_f = 0.37$  correspondente ao padrão de rutina e  $R_f = 0,67$  equivalente ao padrão de quercetina (Figura 34). Conforme a análise da CCD, foram escolhidas as condições de 30% e 50% de etanol v/v para a produção de extratos fluídos em maior escala, devido a melhor resolução cromatográfica e presença de algumas bandas com  $R_f$ s mais similares aqueles dos padrões de rutina (1º da esquerda para a direita) e quercetina (2º da esquerda para a direita).

Figura 34 - Avaliação inicial do perfil cromatográfico em CDD de extratos de fava- d'anta

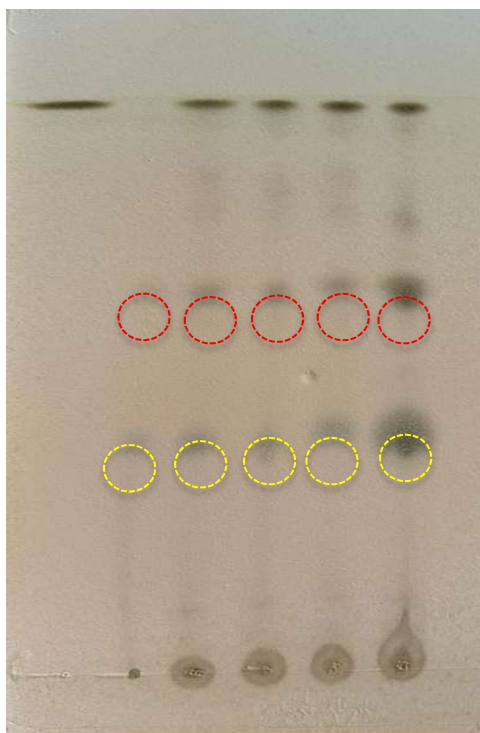


Fonte: Dados da pesquisa (2025). Contorno tracejado em amarelo = rutina. Contorno tracejado em vermelho = quercetina. Rut = Rutina. Q = Quercetina.

### 5.3.6 Avaliação do perfil de CCD para os extratos fluidos produzidos

Com base no perfil cromatográfico comparativo por CCD dos extratos fluídos produzidos (Figura 35), constatou-se que todos apresentavam bandas que evidenciaram a presença de rutina ( $R_f = 0,37$ ) e quercetina ( $R_f = 0,67$ ) conforme análise comparativa com os padrões de referência. Entretanto, destaca-se que a condição extrativa etanol à 50% quente (última a direita) apresentou bandas com coloração mais intensa referentes aos marcadores químicos.

Figura 35 - Avaliação inicial do perfil cromatográfico em CCD de extratos de fava- d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). Contorno tracejado em amarelo = rutina. Contorno tracejado em vermelho = quercetina. Rut = Rutina. Q = Quercetina.

### 5.3.7 Perfil cromatográfico dos extratos por HPLC

Notadamente, as condições de extração à frio não resultaram em boa qualidade do extrato, o que é evidenciado pelo baixo teor de rutina e quercetina. Entretanto, ao extrair à quente parece haver hidrólise da rutina, o que resulta em um maior teor de quercetina. Portanto, em termos de conteúdo total de flavonoide, a melhor condição foi com 50% de solução hidroalcoólica a quente (Tabela 4 e Figura 36).

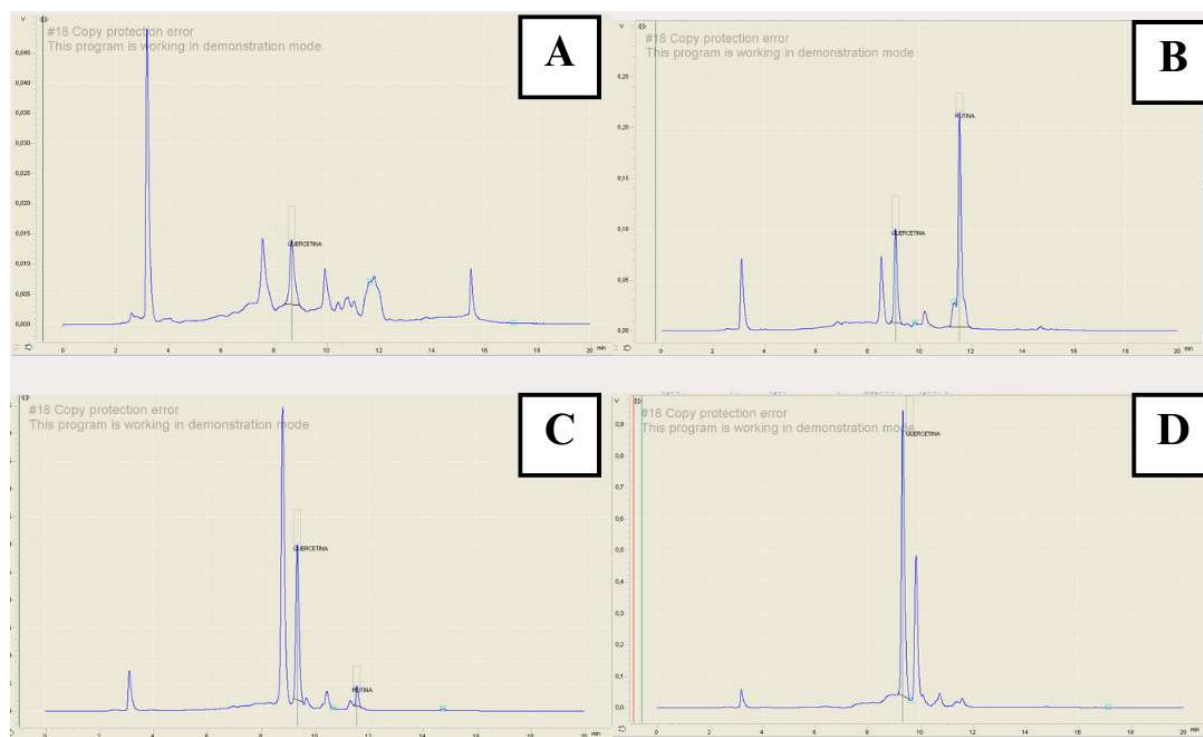
Tabela 4 - Perfil cromatográfico dos extratos obtidos por meio de HPLC.

Condições de temperatura	Quercetina (ug/mL)		Rutina (ug/mL)	
	30 % HA	50% HA	30% HA	50% HA
Extração a Frio	185	75	*	100
Extração Quente	620	1010	25	*

Fonte: Laboratório de Farmacotécnica – UFC (2024). HA: Extrato hidroalcoólico. \* não foi possível dosar o ativo.



Figura 36 - Perfil cromatográfico dos extratos fluídos obtidos por meio de HPLC.



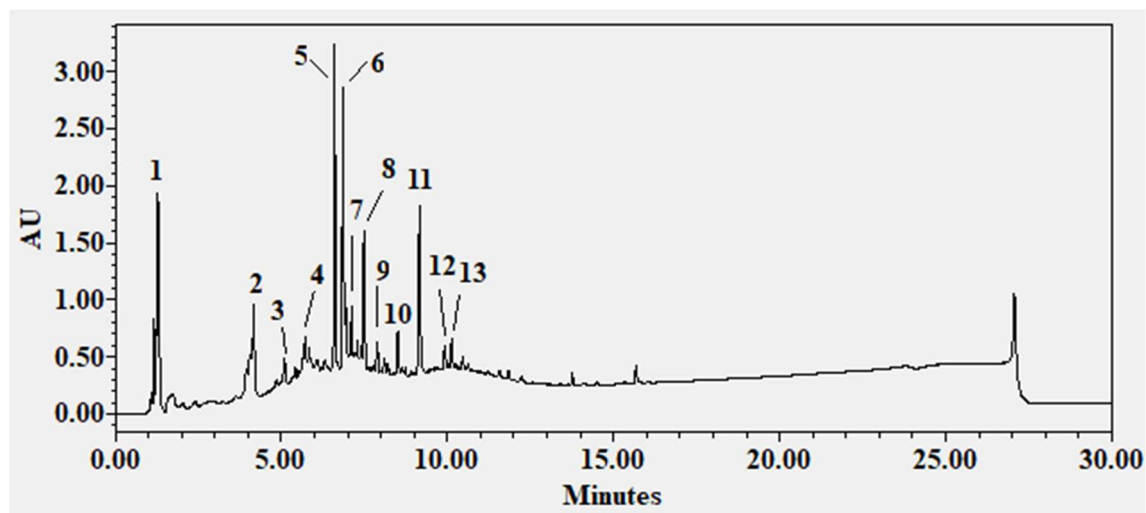
Fonte: Laboratório de Farmacotécnica – UFC (2024). A: 30% Frio. B: 50% Frio. C: 30% Quente. D: 50% Quente.

### 5.3.8 Análise do extrato fluído de *D. mollis* por UPLC-PDA-ESI-QDa

A fava-d’anta, pertencente à família Fabaceae, a qual é amplamente reconhecida pela produção de compostos fenólicos, destacando-se os flavonoides e os taninos (Tungmunthum et al., 2021). Assim, espécies de *Dimorphandra*, incluindo a fava-d’anta, são relacionadas a presença de compostos fenólicos, como flavonoides e taninos, cuja diversidade química tem sido amplamente relatada na literatura e associada a diferentes atividades biológicas (Silva et al., 2025).

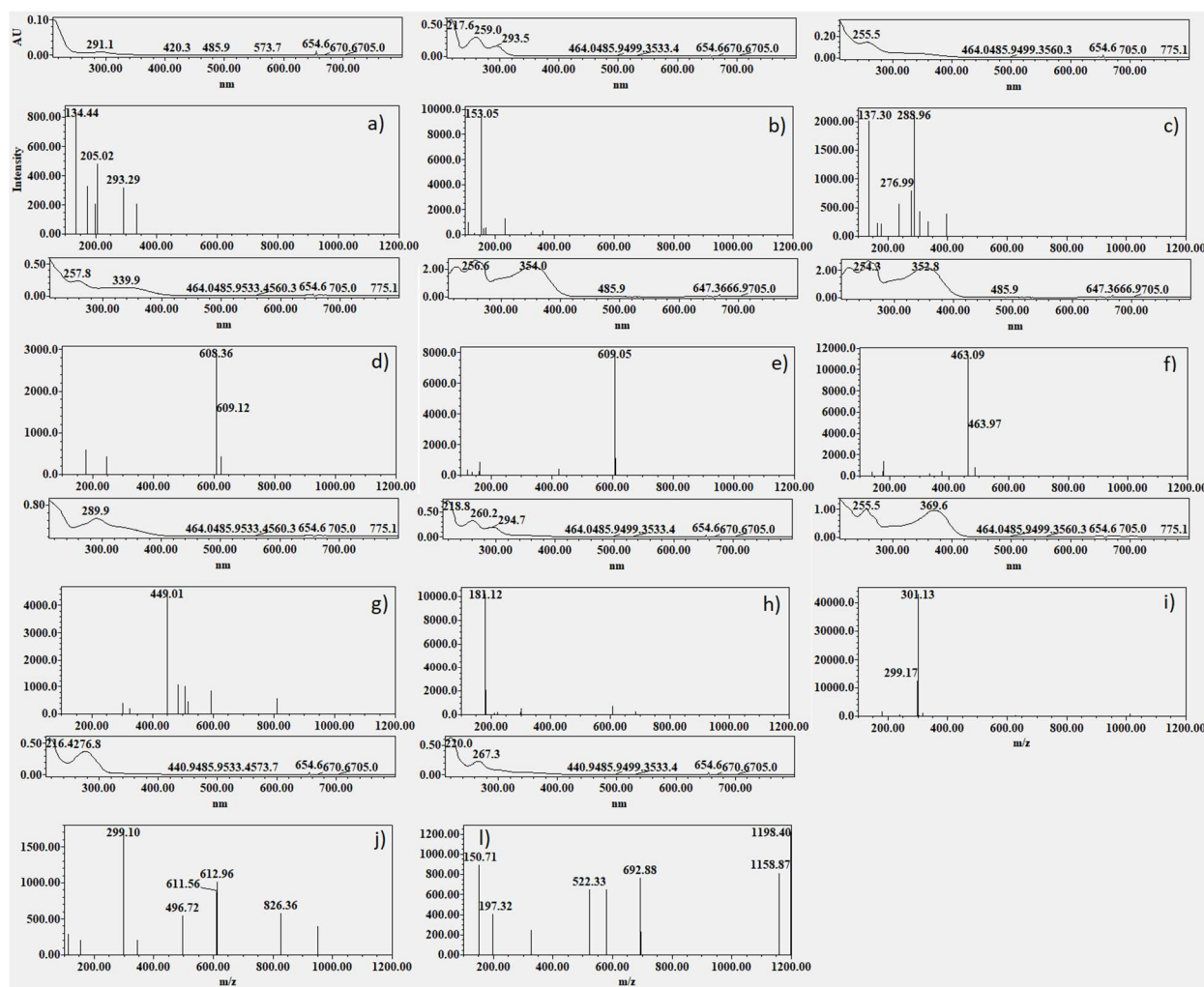
A avaliação do perfil cromatográfico do extrato fluído por UPLC da fava d'anta (Figura 37 e 38), observam-se diversos picos e sinais característicos de compostos fenólicos. A partir da comparação dos dados obtidos com informações bibliográficas e da literatura, foi possível identificar padrões de fragmentação compatíveis com compostos presentes em espécies da família Fabaceae, como a presença de flavonoides e ácidos fenólicos, além de outros sinais ainda não totalmente identificados. Na tabela 5, encontra-se listadas as substâncias identificadas cujas estruturas químicas estão representadas na Figura 39.

Figura 37 - Cromatograma Uv-Vis (Max plot 210-600 nm) do extrato analisado por UPLC-PDA-ESI-QDa de *D. mollis*.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). Perfil cromatográfico da amostra analisada, evidenciando 13 picos. A identificação dos compostos foi realizada tentativamente, com base na comparação com banco de dados interno (*in-house*) e informações da literatura científica. (1) Desconhecido; (2) Ácido protocatequico; (3) Desconhecido; (4) Isômero de rutina; (5) Rutina; (6) Isoquercitrina; (7) Eriodictiol-O-hexosídeo; (8) Quercetina-O-ramnosídeo; (9) Siringetina; (10) Desconhecido; (11) Quercetina; (12) Hispidulina; (13) Desconhecido.

Dentre os compostos detectados, hispidulina, siringetina e ácido protocatecico representam o primeiro relato para o gênero *Dimorphandra*, enquanto os picos 1, 3, 10 e 13 permanecem como desconhecidos, sugerindo a presença de metabólitos possivelmente inéditos.

Figura 38 - Espectro de massas das substâncias identificadas em *D. mollis*.

Fonte: Dados da pesquisa (2025). (a) Desconhecido; (b) Ácido protocatequico; (c) Desconhecido; (d) Isômero de rutina; (e) Rutina; (f) Isoquercitrina; (g) Eriodictiol-O-hexosídeo; (h) Quercetina-O-ramnosídeo; (i) Siringetina; (j) Desconhecido; (k) Quercetina; (l) Hispidulina; (m) Desconhecido. O quadrado acima dos espectros indica a máxima absorção no espectro Uv-Vis.

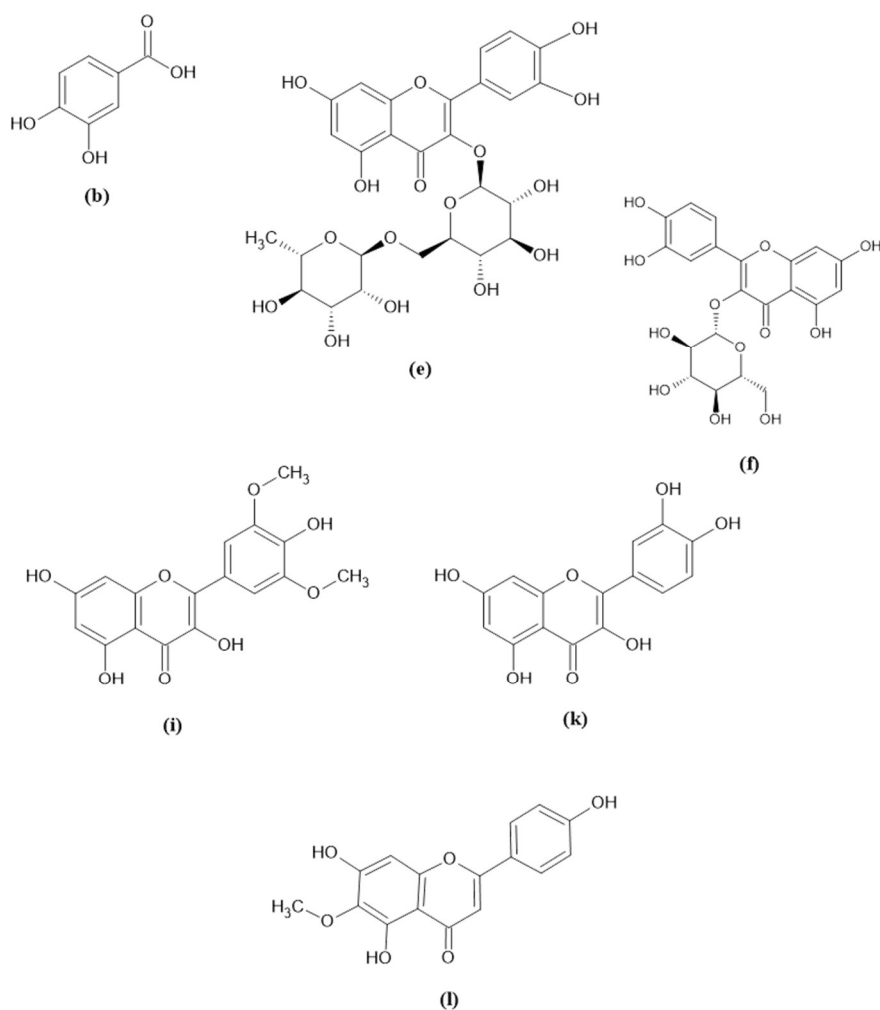
Tabela 5 - Substâncias identificadas no extrato fluído de *D. mollis* em modo ESI negativo.

Pico N°	Nome	tR	[M-H] <sup>-</sup>	Fórmula molecular	Referência
1	Desconhecido	1.30	205	-	-
2	Ácido protocatequico	4.17	153	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	MIKLAVČIČ-VIŠNJEVEC et al., 2021
3	Desconhecido	5.15	290	-	-
4	Isômero de rutina	5.73	609	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	ZHANG et al., 2016
5	Rutina	6.61	609	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	ZHANG et al., 2016

6	Isoquercetrina	4.35	463	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> O <sub>12</sub>	Bento et al., 2021
7	Eriodictiol-O-hexosídeo	7.12	449	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	Pereira et al., 2013
8	Quercetina-O-rhamnosídeo	4.65	447.09	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	Braga et al., 2021
9	Siringetina	7.87	345	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	Rosso et al., 2014
10	Desconhecido	8.51	205	-	-
11	Quercetina	9.18	301	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	Chen et al., 2002
12	Hispidulina	9.91	299	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	Ding et al., 2021
13	Desconhecido	10.14	693	-	-

Fonte: Dados da pesquisa (2025). Os compostos detectados no perfil cromatográfico da amostra, com respectivos tempos de retenção (tR), íons moleculares observados no modo negativo [M-H]<sup>-</sup>, fórmulas moleculares e referências utilizadas para a identificação. A anotação foi realizada de forma tentativa, por comparação com banco de dados interno (*in-house*) e literatura científica.

Figura 39 – Estruturas químicas das substâncias identificadas em *D. mollis*.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). (b) Ácido protocatecuico; (e) Rutina; (f) Isoquercitrina; (i) Siringetina; (k) Quercetina; (l) Hispidulina.

## **5.4 Etapa IV: Estudo *in silico***

### **5.4.1 Avaliação do espectro de ação biológica**

A análise *in silico* revelou as probabilidades de atividade ( $P_a$ ) e de inatividade ( $P_i$ ) da rutina e quercetina, principais flavonoides presentes na fava- d'anta, para diferentes atividades biológicas (Tabela 6).

Tabela 6 - Avaliação do espectro de ação biológica de fitoconstituintes do extrato.

Atividade	Rutina		Quercetina		Acido protocatecuico		Isoquercetrina		Siringetina		Hispidulina	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Removedor de radicais livres	0,988	0,001	0,811	0,003	0,546	0,008	0,978	0,001	0,873	0,002	0,768	0,003
Vasoprotetora	0,980	0,001	0,824	0,004	0,592	0,021	0,947	0,002	0,762	0,007	0,821	0,004
Tratamento da fragilidade capilar	0,939	0,000	0,737	0,001	0,289	0,005	0,913	0,000	0,672	0,001	0,530	0,002
Antioxidante	0,923	0,003	0,872	0,003	0,401	0,012	0,913	0,003	0,850	0,003	0,676	0,004
Antifúngica	0,784	0,006	0,490	0,032	0,383	0,054	0,714	0,009	0,480	0,034	0,481	0,034
Clareadora da pele	0,755	0,002	0,588	0,003	0,371	0,005	0,794	0,001	0,580	0,003	0,450	0,004
Antiinflamatório	0,728	0,013	0,689	0,017	0,538	0,046	0,739	0,011	0,667	0,020	0,627	0,027
Radioprotetor	0,725	0,009	0,541	0,021	0,570	0,018	0,768	0,006	0,524	0,023	0,438	0,035
Antagonista do óxido nítrico	0,703	0,003	0,623	0,004	0,253	0,021	0,689	0,004	0,586	0,004	0,517	0,005
Antibacteriana	0,677	0,005	0,387	0,033	0,394	0,032	0,599	0,009	0,396	0,031	0,370	0,038

Antiinfeciosa	0,657	0,009	0,316	0,090	0,776	0,005	0,726	0,006	0,302	0,101	0,402	0,045
Inibidor da liberação de histamina	0,573	0,015	0,720	0,004	0,693	0,005	0,655	0,006	0,622	0,009	0,725	0,004
Antiviral (Herpes)	0,526	0,007	0,484	0,012	0,385	0,042	0,563	0,005	0,478	0,013	0,441	0,020
Antimutagênico	0,503	0,015	0,940	0,001	0,834	0,003	0,763	0,004	0,955	0,001	0,906	0,002
Inibidor de expressão NOS2	0,464	0,012	0,850	0,002	0,425	0,016	0,497	0,009	0,843	0,002	0,742	0,002
Antipruriginoso	0,365	0,097	0,456	0,059	0,445	0,046	0,423	0,052	0,334	0,086	0,286	0,131
Agonista do ácido hialurônico	0,374	0,021	0,265	0,071	0,497	0,005	0,547	0,003	0,200	0,142	0,222	0,112
Antinociceptivo	0,343	0,151	0,362	0,137	0,563	0,013	0,504	0,034	0,267	0,209	0,386	0,120
Antipsoriático	0,322	0,066	0,186	0,163	0,538	0,017	0,270	0,093	0,185	0,163	*	*

Fonte: Dados da pesquisa (2025). \* valor de  $P_a < P_i$ .

O elevado valor de  $P_a$  para a ação antiinflamatória registrada em ambas as moléculas (rutina = 0,728 e quercetina = 0,689) corrobora com outros estudos que as destacam como potenciais fitofármacos relevantes para o tratamento de doenças com componente inflamatório (Azeem et al., 2023; Muvhulawa et al., 2022; Negahdari et al., 2021. Septembre-Malaterre et al., 2022).

Ambas as substâncias apresentaram alta probabilidade de atividade como removedores de radicais livres ( $P_a$  = 0,988 para rutina;  $P_a$  = 0,811 para quercetina e  $P_a$  = 0,978 para siringetina), vasoprotetoras ( $P_a$  = 0,980 para rutina;  $P_a$  = 0,824 para quercetina) e no tratamento da fragilidade capilar ( $P_a$  = 0,939 para rutina;  $P_a$  = 0,737 para quercetina). A ação removedora de radicais livres é relevante porque ajuda prevenir danos celulares e doenças associadas, como câncer e doenças neurodegenerativas (Haider et al., 2020). O estresse oxidativo causado pelo excesso de radicais livres pode levar a processos inflamatórios, contribuindo para várias condições patológicas. Portanto, agentes antioxidantes de origem natural desempenham um papel relevante na modulação da inflamação, ajudando a reduzir os efeitos de doenças inflamatórias crônicas, como a dermatite atópica (Arulselvan et al., 2016).

Além disso, a isoquercetrina ( $P_a$  = 0,913), a siringetina ( $P_a$  = 0,850) e a hispidulina ( $P_a$  = 0,676) também apresentaram probabilidades relevantes de atividade antioxidante, sugerindo que possam contribuir de forma complementar para o efeito protetor contra o estresse oxidativo, corroborando com estudos experimentais *in vitro* anteriores que já atestavam este efeito (Chmiel; Stompor-Gorący, 2022; Kut et al., 2022; Velloso et al., 2011).

Ambos os fenólicos avaliados apresentaram, no modelo *in silico*, valores de  $P_a$  relevantes quanto à ação antagonista do óxido nítrico (NO) e para a inibição da expressão de NOS2 que é responsável por produzir este mediador químico. O NO é considerado uma molécula dual: em baixas concentrações, é essencial para a homeostase, regulando funções como a vasodilatação e a sinalização celular; enquanto em altas concentrações é associado a processos inflamatórios e pode causar estresse nitrosativo, levando a danos celulares. Essa dualidade destaca a importância do equilíbrio da quantidade de NO circulante no organismo (Król; Kepinska, 2020).

Outros possíveis efeitos como antifúngico ( $P_a$  para a rutina = 0,784 e  $P_a$  para a isoquercetrina = 0,714) e antibacteriano ( $P_a$  para a rutina = 0,677 e  $P_a$  para a isoquercetrina = 0,599) podem ser úteis para reduzir a carga microbiana local em situações de traumas ou ferimentos superficiais que são geralmente associados aos riscos de infecções secundárias. Muitas vezes, a presença do microorganismo e de seus produtos metabólicos é um fator



relevante para o estímulo inicial e a manutenção do processo inflamatório em um determinado sítio do organismo (Sychrová et al., 2020).

O potencial efeito inibidor da liberação da histamina ( $P_a$  para quercetina = 0,720 e  $P_a$  para rutina = 0,573 e  $P_a$  para hispidulina = 0,725) é interessante, já que este mediador desempenha um papel relevante na patologia da dermatite atópica, com níveis elevados sendo geralmente detectados em pele inflamada. Embora antagonistas dos receptores H1 e H2 não sejam eficazes na redução dos sintomas crônicos da dermatite atópica, os antagonistas do receptor H4 têm mostrado efeitos antipruriginosos e anti-inflamatórios em modelos experimentais e em ensaios clínicos iniciais (Schaper-Gerhardt et al., 2020). A histamina parece afetar a diferenciação dos queratinócitos e a função da barreira cutânea, contribuindo para a inflamação da pele.

#### **5.4.2 Previsão *in silico* da citotoxicidade**

Nos ensaios realizados, a rutina e a quercetina apresentaram perfis variáveis nas diferentes linhagens celulares analisadas (Tabela 7). Para melanoma metastático, a rutina demonstrou considerável probabilidade de atividade ( $P_a$  = 0.543, IAP = 0.808) na linhagem SK-MEL-1, enquanto a quercetina também apresentou certo desempenho ( $P_a$  = 0.431, IAP = 0.808). Na linhagem SK-MEL-2, a rutina exibiu  $P_a$  = 0.323 e IAP = 0.885, com ausência de dados no software quanto a quercetina. Em linhagens celulares de melanoma, a quercetina apresentou pequeno potencial de atividade em M14 ( $P_a$  = 0.258, IAP = 0.894) e em G-361 ( $P_a$  = 0.231, IAP = 0.890), enquanto a rutina foi superior para a linhagem A2058 ( $P_a$  = 0.381, IAP = 0.859). Nas células normais (saudáveis) de pele, a quercetina apresentou baixa seletividade na linhagem HaCaT ( $P_a$  = 0.239, IAP = 0.967), enquanto a rutina demonstrou baixa citotoxicidade em fibroblastos da linhagem NHDF ( $P_a$  = 0.230, IAP = 0.953) e CRL-7065 ( $P_a$  = 0.131, IAP = 0.934). Esses resultados sugerem potencial atividade antitumoral para ambos os compostos, com baixa citotoxicidade em linhagens celulares não patológicas. As demais moléculas (ácido protocatecuico, isoquercetrina, siringetina e hispidulina) também se mostraram seguras para células normais, sem indícios relevantes de citotoxicidade, o que sugere seletividade frente às células tumorais.

A maior probabilidade de atividade antitumoral da quercetina pode estar associada a seu potencial de induzir apoptose, interferir no ciclo celular ou modular vias sinalizadoras críticas em células tumorais, como as relacionadas à proliferação e sobrevivência (Imani et al., 2021). A relativa segurança em células normais pode ser explicada pela menor afinidade de

compostos antioxidantes por essas células, que já possuem níveis basais de estresse oxidativo menores do que células tumorais (Jelic et al., 2021; Rai et al., 2020).

Tabela 7 - Previsão *in silico* da citotoxicidade.

Linhagem celular	Rutina			Quercetina			Ácido protocatecuico			Isoquercetrina			Siringetina			Hispidulina		
	Pa	Pi	IAP	Pa	Pi	IAP	Pa	Pi	IAP	Pa	Pi	IAP	Pa	Pi	IAP	Pa	Pi	IAP
SK-MEL-1 (Melanoma metastático)	0.543	0.009	0.808	0.431	0.047	0.808	0.332	0.220	0.808	-	-	-	0.362	0.162	-	0.333	0.218	0.808
SK-MEL-2 (Melanoma metastático)	0.323	0.073	0.885	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M14 (Melanoma)	-	-	-	0.258	0.089	0.894	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A2058 (Melanoma)	0.381	0.043	0.859	-	-	-	0.263	0.218	0.859	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G-361 (Melanoma)	-	-	-	0.231	0.106	0.890	0.200	0.161	0.890	-	-	-	0.210	0.136	0.890	0.205	0.149	0.890
HaCaT (Queratinócito/ Pele Normal)	-	-	-	0.239	0.008	0.967	0.174	0.012	0.967	0.077	0.057	0.934	0.177	0.011	0.967	0.126	0.023	0.967
NHDF (Fibroblasto/Pele Normal)	0.230	0.013	0.953	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CRL-7065 (Fibroblasto/Pele Normal)	0.131	0.046	0.934	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Dados da pesquisa (2025). - Valor de Pa &lt; Pi.

### 5.4.3 Previsão *in silico* do potencial antibacteriano

A previsão *in silico* do potencial antibacteriano da rutina e da quercetina revelou diferenças na confiança preditiva entre as moléculas e as cepas bacterianas analisadas (Tabela 8). A rutina apresentou maior potencial de atividade contra *Mycobacterium ulcerans* (confidência = 0.5663) e *Acinetobacter pittii* (confidência = 0.5150), ambas resistentes, bem como atividade moderada frente a *Propionibacterium acnes* (0.4237) e *Staphylococcus lugdunensis* (0.3808).

Tabela 8 - Predição *in silico* do potencial antibacteriano.

Bactéria	Confidência Preditiva					
	Rutina	Quercetina	Ácido protocatecuico	Isoquercetrina	Siringetina	Hispidulina
<i>Mycobacterium ulcerans</i> (Resistente)	0.5663	-	0.3040	0.5818	0.1015	0.1210
<i>Acinetobacter pittii</i> (Resistente)	0.5150	-	0.0271	0.5842	-	-
<i>Staphylococcus sciuri</i>	-	0.2514	0.4732	0.2108	0.2442	0.2056
<i>Propionibacterium acnes</i> (Resistente)	0.4237	0.1096	0.0491	0.3585	0.1124	0.1088
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0.3808	-	0.5522	0.4665	-	0.1981
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> RN4220 (Resistente)	0.3777	-	0.2251	0.4544	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> MW2 (Resistente)	-	0.1638	0.0537	-	0.0075	0.1595
<i>Nocardia brasiliensis</i>	0.2240	-	0.3990	0.3636	-	0.0645
<i>Mycobacterium marinum</i>	0.0813	-	0.0180	0.1543	-	-

Fonte: Elaboração própria (2025). - Valor de  $P_a < P_i$ .

As infecções causadas por *M. ulcerans*, que é responsável pela úlcera de Buruli, podem causar extensas lesões cutâneas e necrose, levando a complicações significativas se não tratadas, como desfiguração e incapacitação (Tan et al., 2020). Já a infecção por *A. pittii*, embora mais frequentemente associada a infecções hospitalares sistêmicas, pode estar relacionada a doenças de pele devido à sua capacidade de colonizar feridas e lesões cutâneas, especialmente em pacientes imunocomprometidos (Chusri et al., 2021).

*P. acnes* é um bacilo gram-positivo que desempenha um papel central na patogênese da acne. Ele reside nos folículos pilosos e está envolvido na modulação da inflamação e na formação de lesões acneicas, como os microcomedões (Dessinioti; Katsambas, 2017). O desenvolvimento de resistência ao *P. acnes* devido ao uso prolongado de antibióticos para acne é uma preocupação crescente, tornando os tratamentos menos eficazes (Vasam; Korutla; Bohara, 2023). Desta forma, o emprego de fitocomplexos como ativos vegetais é promissor, uma vez que muitas vezes podem modular simultaneamente a inflamação e a microbiota da pele (Nakouti; Hobbs; Alston, 2014). Por sua vez, o *S. lugdunensis* é um patógeno relevante em infecções de pele e tecidos moles, frequentemente subestimado. Embora seja um comensal da pele, pode causar infecções graves semelhantes às do *Staphylococcus aureus*, incluindo abscessos e celulite (Heilbronner; Foster, 2021).

A quercetina exibiu baixa confiança preditiva em relação à maioria das cepas, com maior destaque para *Staphylococcus sciuri* (0.2514) e *Staphylococcus aureus subsp. aureus* MW2 (0.1638).

Esses dados sugerem maior potencial antibacteriano para a rutina, particularmente contra cepas de bactérias resistentes, enquanto a quercetina mostrou efeito limitado conforme o algoritmo computacional utilizado. Esta observação pode ser justificada pelo fato de que flavonoides glicosilados geralmente têm maior solubilidade em água e podem ter melhor absorção no organismo, o que pode resultar em efeitos mais pronunciados em comparação com as agliconas isoladas. Além disso, a presença de grupos hidroxilas, oriundos da fração polar da molécula, pode facilitar a interação com as estruturas dos microrganismos, como enzimas específicas ou a membrana bacteriana (Górniak; Bartoszewski; Króliczewski, 2019).

No caso das demais moléculas (ácido protocatecuico, isoquercetrina, siringetina e hispidulina), observa-se que algumas apresentaram valores de confiança preditiva relevantes frente a cepas específicas. O ácido protocatecuico destacou-se contra *Staphylococcus lugdunensis* (0.5522) e *S. sciuri* (0.4732), sugerindo possível contribuição contra cocos Gram-positivos, em consistência com estudos pré-clínicos anteriores (Jalali et al., 2020; Mikłasińska et al., 2015).

#### 5.4.4 Predição da permeação cutânea

A Tabela 9 apresenta os resultados da predição da permeação cutânea de duas substâncias bioativas: Rutina e Quercetina, utilizando três diferentes plataformas de análise *in silico*: preADMET, SwissADME e pKCMS. De modo geral, valores mais negativos indicam menor capacidade de permeação cutânea, ou seja, menor tendência de atravessar as camadas da pele.

Tabela 9 – Predição da permeação cutânea.

Permeação cutânea			
Substâncias	preADMET	SwissADME	pKCMS
Rutina	-4.666	-10.26	-2.735
Quercetina	-4.433	-7.05	-2.735
Ácido protocatecuico	-3.31434	-6.42	-2.727
Isoquercetrina	-4.71659	-9.27	-2.735
Siringetina	-4.48398	-7.11	-2.735
Hispidulina	-4.12996	-6.01	-2.735

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Conforme Ottaviani, Martel e Carrupt (2008), as substâncias químicas podem ser classificadas quanto à permeação através da pele humana da seguinte maneira: moléculas de alta permeação cutânea ( $\log K_p \geq -6$  cm/s) ou de baixa permeação cutânea ( $\log K_p < -6$  cm/s).

No presente estudo, as análises preditivas realizadas nas plataformas preADMET, SwissADME e pKCMS indicaram que tanto a rutina quanto a quercetina apresentam baixa permeação cutânea. A rutina apresentou valores de  $\log K_p$  consistentemente inferiores a -6 cm/s, com destaque para o SwissADME, que indicou uma permeação ainda mais limitada ( $\log K_p = -10,26$  cm/s). A quercetina, embora com valores um pouco menos negativos (entre -4,433 e -7,05 cm/s), também foi classificada como de baixa permeação, considerando que em pelo menos uma das plataformas o resultado ficou abaixo do limite estabelecido para alta permeação cutânea.

Entre os outros flavonoides avaliados, a isoquercetrina mostrou perfil semelhante ao da rutina, com baixa permeabilidade. A siringetina e a hispidulina, por sua vez, apresentaram

valores menos negativos no SwissADME, em relação aos da rutina e quercetina, o que sugere uma permeação relativamente mais favorável em relação aos flavonoides presentes no extrato, embora ainda sejam classificadas como de baixa permeação.

O ácido protocatecuico destacou-se por exibir os valores menos negativos entre todas as moléculas (entre -2.727 e -6,42 cm/s), indicando maior potencial de atravessamento da barreira cutânea quando comparado aos flavonoides. Dessa forma, observa-se que há heterogeneidade no perfil de permeação cutânea entre os constituintes da *Dimorphandra mollis* (fava-d'anta), sendo que moléculas menores e menos complexas, como o ácido protocatecuico, tendem a apresentar melhor permeação em relação a flavonoides glicosilados e de maior massa molecular, como a rutina e a isoquercetrina.

Considerando a baixa permeação cutânea individual da rutina e da quercetina, o uso do fitocomplexo da *D. mollis* (fava-d'anta) pode ser uma alternativa interessante do ponto de vista farmacotécnico. O fitocomplexo, por conter uma mistura natural de flavonoides, taninos e outros constituintes bioativos, pode apresentar efeitos sinérgicos que favorecem a permeação ou potencializam a atividade biológica na superfície cutânea. Assim, mesmo diante da baixa permeabilidade predita para compostos isolados, o uso do extrato padronizado ou de formulações inovadoras (como sistemas nanoestruturados) pode ampliar a aplicabilidade tópica do complexo fitoterápico (Chittasupho et al., 2020).

## 5.5 Etapa V: Modelo *in vivo* zebrafish

### 5.5.1 Atividade locomotora em zebrafish adulto

As três concentrações de fava avaliadas (237,5; 475 e 950 mg/mL) não apresentaram toxicidade aos zebrafish após 96h de tratamento. Com base nisso, indica-se que a  $CL_{50} > 950$  mg/mL (Tabela 10).

Tabela 10 - Resultados do teste de toxicidade aguda 96 h em zebrafish adulto.

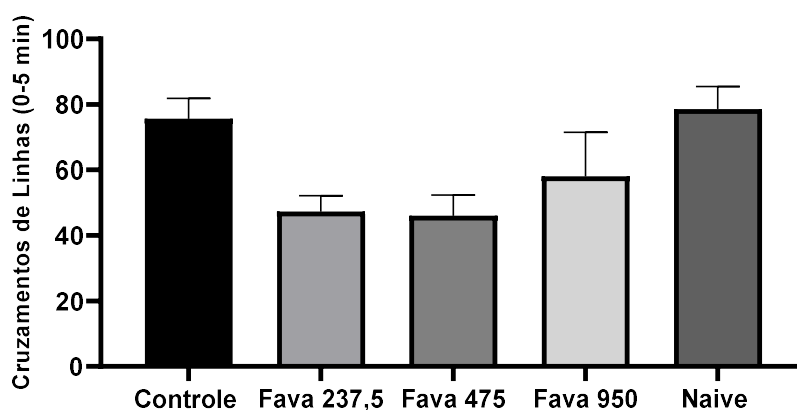
Amostra	Mortalidade de zebrafish adulto					CL <sub>50</sub> (mg/mL) / LC (95%)
	C	237,5	475	950	Naive	
Fava	0	0	0	0	0	> 950 / nd

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Legenda: C - Grupo controle: *água destilada e álcool etílico*; 237,5 – concentração de Fava (237,5 mg/mL); 475 – concentração de Fava (475 mg/mL); 950 – concentração de Fava (950 mg/mL); Naive – grupo não tratado; CL<sub>50</sub>-concentração letal para matar 50% dos ZF's adultos; LC – limite de confiança; nd – não determinado.

Não houve diferença na atividade locomotora entre os animais de todos os grupos (Figura 40). Esse é um resultado importante, uma vez que o teste de nocicepção orofacial tem como parâmetro a locomoção do animal.

Figura 40 - Efeito da fava -d'anta sob a atividade locomotora de zebrafish adulto no teste de campo aberto.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Legenda: Controle – água destilada e álcool etílico (20 µL; v.o.). Fava 237,5; 475 e 950 mg/mL 20 µL; v.o. Naive - animais não tratados. Cada coluna representa a média ± E.P.M. para 8 animais/grupo. ANOVA seguida de Tukey.

A análise inicial da toxicidade é crucial no desenvolvimento de pesquisas com extratos vegetais, metabólitos secundários, fitoterápicos e compostos bioativos, sendo indispensável para avaliar sua aplicabilidade em futuros testes farmacológicos, especialmente em modelos experimentais, esse processo garante que apenas compostos com potencial terapêutico e segurança comprovada progridam para investigações mais detalhadas (Ali et al., 2023). No desenvolvimento de produtos fitoterápicos, os testes toxicológicos com zebrafish permitem a avaliação precoce da segurança de componentes ativos, incluindo extratos vegetais e compostos sintéticos (Lima et al., 2024).

Nesse contexto, o zebrafish tem emergido como um modelo promissor em ensaios toxicológicos pré-clínicos devido a várias vantagens comparativas sobre outros modelos, como a simplicidade de manutenção, rápida reprodução e alta taxa de similaridade genética com humanos (Lee et al., 2017; Chahardehi et al., 2020).



Os testes toxicológicos com zebrafish possibilitam uma avaliação rápida e detalhada dos efeitos de diferentes compostos, tornando-se especialmente valiosos para a triagem de segurança e para a determinação de doses iniciais a serem usadas em estudos *in vivo* mais complexos (Lima et al., 2024). Pesquisas recentes têm explorado as capacidades e limitações do zebrafish, destacando seu papel em modelagem de doenças, triagem de fármacos, identificação de alvos terapêuticos, farmacologia e toxicologia (MacRae et al., 2015; Lima et al., 2024).

Este estudo demonstrou a segurança da fava-d'anta ao evidenciar que não teve toxicidade em zebrafish após 96 horas de exposição. Os resultados fornecem dados *in vivo* sobre a toxicidade dos extratos de fava-d'anta, com uma concentração letal média (CL<sub>50</sub>) superior a 950 mg/mL, o que sugere uma margem de segurança ampla para o uso deste extrato em contextos farmacológicos. Esses achados corroboram com a literatura existente, alinhando-se a estudos anteriores que também indicam baixa toxicidade de flavonoides e derivados de quercetina em zebrafish (Harishkumar et al., 2019; Bugel et al., 2016). Esses resultados fortalecem o potencial do extrato de fava-d'anta em investigações futuras e aplicações terapêuticas, destacando seu perfil de segurança em modelos de zebrafish.

Neste estudo, avaliou-se o efeito de diferentes concentrações de extrato hidroalcolico da fava-d'anta sobre o comportamento locomotor dos zebrafish, com o objetivo de investigar possíveis ações no Sistema Nervoso Central (SNC), como efeitos sedativos ou relaxantes musculares, que poderiam reduzir a atividade locomotora. Assim, o teste ajuda a determinar se a substância afeta a mobilidade dos peixes de maneira que possa interferir com a interpretação de outros comportamentos, como a resposta à dor ou estímulos ambientais.

O teste de campo aberto é amplamente utilizado para avaliar potenciais efeitos de substâncias no SNC de vertebrados, incluindo o zebrafish, modelo que compartilha diversas similaridades com o SNC humano (Cassar et al., 2020).

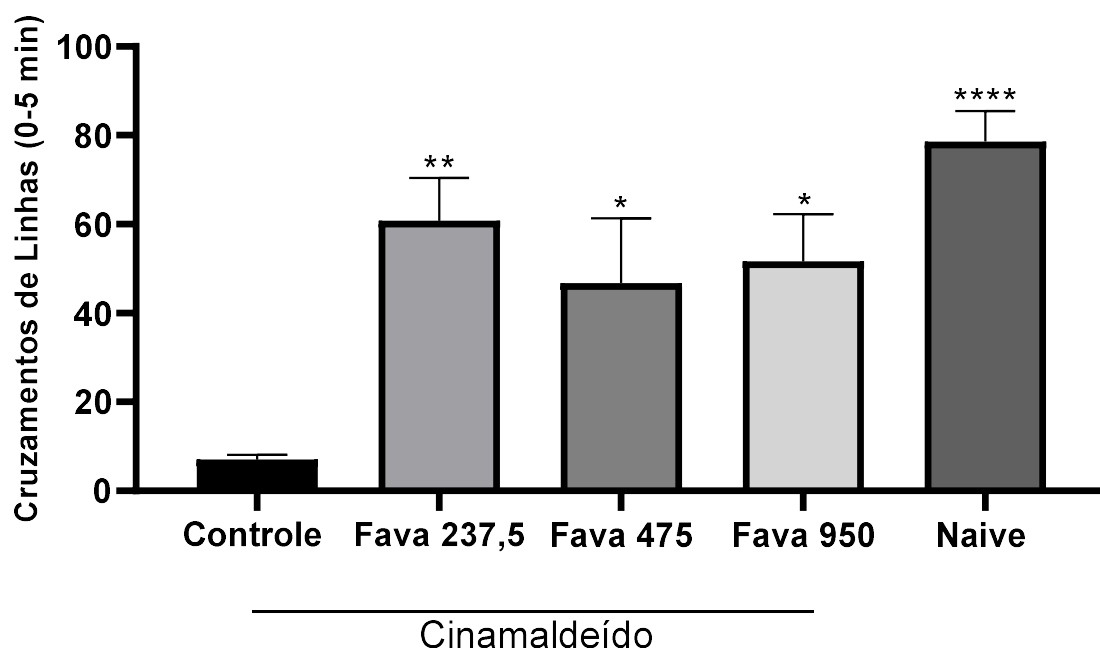
Os resultados mostraram que nenhuma das concentrações do extrato hidroalcolico de fava-d'anta alterou significativamente a locomoção dos zebrafish durante o teste. Esses achados estão em consonância com adaptações realizadas por Magalhães et al. (2017), no teste de campo aberto em zebrafish, onde observou-se que as concentrações testadas de extratos vegetais também não comprometeram o sistema locomotor dos animais. Isso sugere que o extrato de fava-d'anta não apresenta alterações motoras, como Batista et al. (2018), que utilizou extrato que apresenta compostos ricos em flavonoides, diferentemente de Alexandre et al. (2021), que utilizou um extrato rico em compostos fenólicos e flavonoides, reduziu a atividade locomotora, indicando efeitos de letargia e relaxamento muscular.

Além disso, ao comparar com substâncias conhecidas por seus efeitos sedativos, como os benzodiazepínicos, os extratos de fava-d'anta não reduziram o padrão natatório dos zebrafish, evidenciando uma baixa probabilidade de influenciar negativamente o comportamento locomotor. Esses dados sustentam a segurança do extrato hidroalcoólico de fava-d'anta em relação ao SNC, reforçando seu potencial para estudos futuros sem riscos aparentes de efeitos sedativos ou alterações motoras.

### 5.5.2 Nocicepção orofacial induzida por cinamaldeído

A aplicação de cinamaldeído no zebrafish diminuiu a locomoção (\*\*\*\* $p < 0,0001$  vs naive). O pré-tratamento com a fava (237,5; 475 e 950 mg/mL) no zebrafish aumentou a locomoção quando comparado ao controle (\*\* $p < 0,01$ ; \* $p < 0,05$  vs controle) (Figura 41).

Figura 41 - Efeito da Fava na nocicepção orofacial induzida por cinamaldeído.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Legenda: Controle – água destilada e álcool étílico (20  $\mu$ L; v.o.). Fava 237,5; 475 e 950 mg/mL 20  $\mu$ L; v.o. Naive - animais não tratados. Cada coluna representa a média  $\pm$  E.P.M. para 8 animais/grupo. ANOVA seguida de Tukey (\*\*\*\* $p < 0,0001$ , \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$  vs controle).

A presente pesquisa investigou o efeito do extrato de fava-d'anta na modulação do comportamento nociceptivo em zebrafish, com foco específico na interação com o receptor TRPA1 (receptor de potencial transitório anquirina 1), um canal importante para a percepção de dor. Estudos prévios sugerem que o canal TRPA1 desempenha um papel crucial na

mediação da nocicepção, particularmente na resposta a compostos como o cinamaldeído, um agonista conhecido do TRPA1 (Nomura et al., 2013).

Neste contexto, o estudo avaliou se o extrato hidroalcóolico da fava-d'anta poderia atenuar comportamentos nociceptivos induzidos pelo cinamaldeído. Observou-se que a administração do extrato resultou em uma redução significativa desses comportamentos, sugerindo uma modulação efetiva do canal TRPA1. A diminuição nos comportamentos nociceptivos reforça a hipótese de que a fava-d'anta exerce uma ação analgésica modulando diretamente ou indiretamente o canal TRPA1.

Os receptores TRP, como TRPA1, que é sensíveis a mudanças no ambiente celular que ocorrem durante a inflamação, como o aumento de temperatura, pH ácido e a presença de prostaglandinas e outras moléculas inflamatórias, a ativação desses receptores pode desencadear a liberação de neurotransmissores relacionados à dor, exacerbando a sensação de desconforto e aumentando o edema local (Diver et al., 2022).

O cinamaldeído, um composto bioativo derivado da canela, é conhecido por ser um agente nocivo que pode induzir a inflamação e a dor através de sua ação direta sobre os receptores de potencial transitório, especialmente TRPA1. O TRPA1 é um canal iônico ativado por substâncias irritantes e pró-inflamatórias, e sua ativação por cinamaldeído provoca a liberação de mediadores inflamatórios e a sensibilização das terminações nervosas, promovendo respostas de dor e edema (Talavera et al., 2020).

Neste estudo, o extrato hidroalcóolico da fava-d'anta, que contém uma alta concentração de flavonoides como a quercetina e a rutina, demonstrou uma redução significativa dos comportamentos nociceptivos induzidos pelo cinamaldeído em zebrafish. A quercetina e a rutina têm demonstrado capacidade de inibir ou reduzir a atividade do receptor TRPA1, o mesmo receptor que é altamente ativado pelo cinamaldeído (Nascimento et al., 2018). Ao interagir com esses flavonoides, o TRPA1 apresenta uma resposta reduzida à ativação pelo cinamaldeído, minimizando a intensidade da dor e da inflamação induzidas, esse efeito de modulação do TRPA1 pelos flavonoides impede que o cinamaldeído desencadeie uma resposta inflamatória exagerada, o que ajuda a controlar o desenvolvimento do edema e da dor (Nascimento et al., 2018).

Os flavonoides, como a quercetina e a rutina presentes na fava-d'anta, possuem uma ação significativa na modulação de vias inflamatórias e nociceptivas relacionadas à percepção de dor, incluindo sua interação com os TRPs (Azevedo et al., 2013).

Flavonoides como a quercetina demonstraram a capacidade de interagir com esses receptores, bloqueando ou modulando sua ativação. A quercetina pode atuar inibindo os canais

TRP, responsável pela transmissão da dor por estímulos térmicos e químicos, o que ajuda a diminuir a percepção de dor e reduz a formação de edema em processos inflamatórios (Zarei et al., 2022). Esse efeito contribui para a redução da sensibilização do TRP durante a inflamação, diminuindo a dor e o inchaço.

Os dados sobre a interação entre flavonoides e o TRPA1 são intrigantes, pois destacam um comportamento modulador complexo desses compostos, estudos demonstram que, enquanto vários glicosídeos flavonoides e seus metabólitos não ativam o TRPA1, algumas formas específicas, como a quercetina metilada, conseguem ativar o canal, isso sugere que a atividade de flavonoides como agonistas ou antagonistas do TRPA1 depende de sua estrutura química específica, incluindo modificações como metilação ou glicosilação (Nakamura et al., 2016).

A interação dos flavonoides da fava-d'anta com o cinamaldeído resulta em uma modulação eficaz da resposta inflamatória e nociceptiva. Ao diminuir a ativação do receptor TRPA1, interferir na produção de mediadores inflamatórios, esses flavonoides reduzem a dor e o edema causados pelo cinamaldeído. Esse efeito sinérgico posiciona a fava-d'anta como uma alternativa promissora para contrabalançar agentes nocivos e irritantes, como o cinamaldeído, especialmente em situações onde o controle da inflamação e da dor é essencial.

Esses achados são relevantes porque indicam um potencial terapêutico para o uso da fava-d'anta em condições associadas à dor orofacial ou inflamatória, nas quais o TRPA1 é um mediador importante. A modulação do TRPA1 por compostos naturais, como os presentes na fava-d'anta, pode abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos mais seguros e eficazes, especialmente considerando os desafios atuais no manejo da dor. Portanto, os resultados deste estudo contribuem para uma maior compreensão dos mecanismos de ação da fava-d'anta e destacam a importância de pesquisas futuras para explorar o potencial clínico desses extratos naturais.

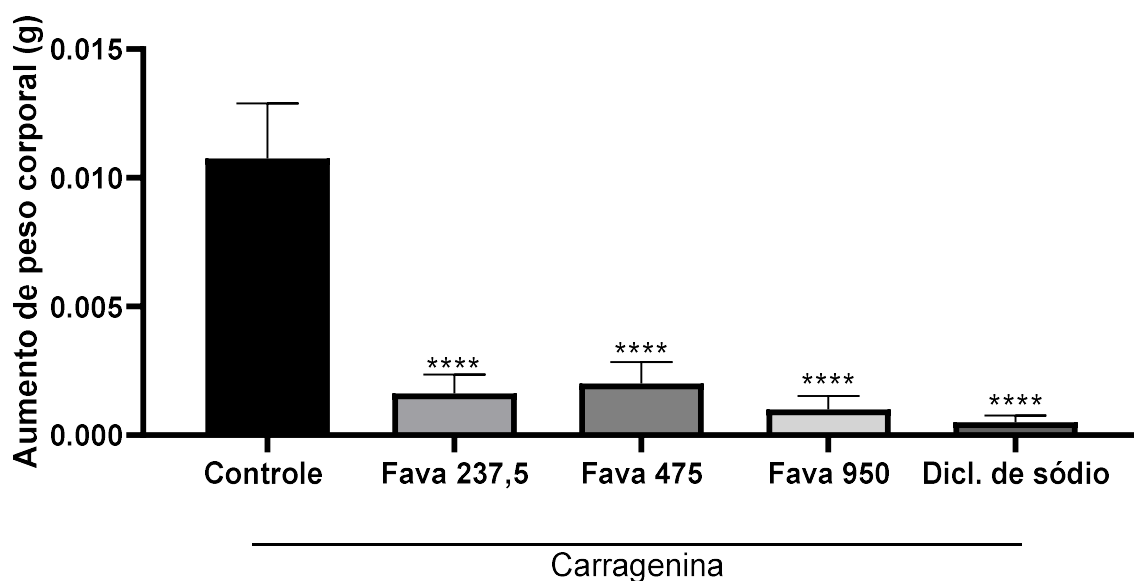
O potencial terapêutico da fava-d'anta e seus compostos bioativos, como os flavonoides, se mostra promissor para a formulação de um fitoterápico que não apenas promova a hidratação da pele, mas também atue modulando vias inflamatórias. A modulação do receptor TRPA1, é particularmente relevante para o alívio do prurido e da irritação cutânea associada à dermatite atópica (Landini et al., 2022). Os compostos naturais da fava-d'anta poderiam ajudar a reduzir a ativação desse receptor, minimizando o desconforto e a inflamação.

### 5.5.3 Efeito anti-inflamatório da fava- d'anta em zebrafish adulto

#### 5.5.3.1 Edema abdominal induzido por carragenina em zebrafish adulto

O pré-tratamento com a fava (237,5; 475 e 950 mg/mL ou diclofenaco de sódio (5 mg/mL) preveniu (\*\*\*\* $p < 0,0001$  vs controle) a formação do edema abdominal induzido pela carragenina no zebrafish adulto (Figura 42).

Figura 42 - Efeito da fava sobre o edema abdominal induzido por carragenina em zebrafish



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Legenda: Controle – água destilada e álcool étílico (20  $\mu$ L; v.o.). Fava 237,5; 475 e 950 mg/mL 20  $\mu$ L; v.o. Naive - animais não tratados. Cada coluna representa a média  $\pm$  E.P.M. para 8 animais/grupo. ANOVA seguida de Tukey (\*\*\*\* $p < 0,0001$  vs controle).

Este estudo é inovador ao ser o primeiro a investigar o efeito antinociceptivo orofacial da fava-d'anta (*D. mollis*) e seu potencial anti-inflamatório em zebrafish adulto.

Nesta pesquisa, buscamos avaliar o efeito da fava-d'anta na atividade antinociceptiva, que é a capacidade de reduzir a percepção de dor orofacial e a sua eficácia em atenuar processos inflamatórios agudos induzidos experimentalmente. A escolha do zebrafish adulto como modelo experimental é justificada pela presença de mecanismos bioquímicos e neurofisiológicos comuns a outras espécies, incluindo humanos (Rosa et al., 2022), especialmente no que concerne à resposta inflamatória mediada por prostaglandinas e à modulação de receptores de potencial transitório (TRP), como TRPA1 que desempenha um papel crítico em processos de dor e inflamação (Bezerra et al., 2023).

O extrato hidroalcóolico da fava-d'anta apresentou uma ação promissora na prevenção do edema abdominal induzido pela carragenina em zebrafish adultos, mostrando eficácia em todas as concentrações testadas. Esses resultados indicam que o extrato da fava-d'anta pode atuar como modulador da resposta inflamatória, possivelmente interferindo na síntese de prostaglandinas, o que se alinha aos efeitos observados com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (Al-Khayri et al., 2022). O efeito preventivo da fava-d'anta contra a inflamação induzida pela carragenina sugere um potencial anti-inflamatório natural que pode ser explorado para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com menores efeitos colaterais comparados aos anti-inflamatórios convencionais.

A carragenina é um polissacarídeo sulfatado extraído de algas marinhas vermelhas, amplamente utilizado como agente indutor de inflamação em modelos experimentais e a sua administração desencadeia uma resposta inflamatória caracterizada pela liberação de mediadores pro-inflamatórios, sendo as prostaglandinas ( $PGE_2$  e  $PGF_2\alpha$ ) algumas das principais moléculas envolvidas nesse processo (Wei et al., 2024). Estudos indicam que a aplicação de carragenina resulta em um pico de resposta inflamatória entre 2 a 3 horas após sua administração, momento em que os níveis de prostaglandinas estão mais elevados, promovendo o desenvolvimento de edema (Almeida-Junior et al., 2019).

O mecanismo de ação da carragenina envolve a ativação da via da ciclooxigenase (COX), que resulta na síntese de prostaglandinas e gera um processo inflamatório semelhante ao observado em respostas naturais do organismo, como inchaço e vermelhidão no local de aplicação (Wei et al., 2024). Modelos experimentais com zebrafish demonstraram que o uso de carragenina como agente inflamatório é eficaz para estudos de triagem de fármacos anti-inflamatórios, já que sua ação pode ser comparada à de fármacos AINEs, que atuam na inibição da COX e, consequentemente, na redução da síntese de prostaglandinas (Huang et al., 2014).

Estes flavonoides têm propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que reduzem a produção de mediadores inflamatórios no corpo, como prostaglandinas e citocinas  $TNF-\alpha$  e  $IL-1\beta$  (Al-Khayri et al., 2022). A inibição da enzima ciclooxigenase (COX), essencial para a biossíntese de prostaglandinas, resulta na diminuição da inflamação, do edema e da dor, apresentando um mecanismo de ação que se assemelha ao dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), contudo, essa estratégia terapêutica se distingue por ser mais natural e possivelmente menos prejudicial ao organismo (Zhang et al., 2024).

Por outro lado, a carragenina atua ativando a COX, levando a um aumento na produção de prostaglandinas e, consequentemente, contribuindo para o desenvolvimento de edema (Mayakrishnan et al., 2024). Dessa forma, a capacidade dos flavonoides de inibir a COX não

só reduz a síntese de prostaglandinas, mas também proporciona alívio dos sinais inflamatórios, posicionando-os como promissores agentes terapêuticos naturais para o tratamento da dor e da inflamação (Al-Khayri et al., 2022).

Neste contexto, o fitocomplexo das espécies do gênero *Dimorphandra*, especialmente *D. mollis*, é rico em compostos fenólicos como rutina, quercetina dentre diversos outros metabólitos de natureza flavônica, que apresentam atividades anti-inflamatórias e antioxidantes significativas. Esses flavonoides atuam sinergicamente, contribuindo para a modulação da resposta inflamatória e oferecendo proteção contra o estresse oxidativo celular, o que reforça seu potencial como agentes naturais no controle da dor e inflamação (Silva et al., 2025).

Portanto, os flavonoides presentes na fava-d'anta reduzem a inflamação e a dor ao interferirem na produção de prostaglandinas e citocinas e ao modularem o receptor TRPA1. Esse efeito conjunto ajuda a controlar o desenvolvimento do edema e a intensidade da dor inflamatória, tornando a fava-d'anta um agente anti-inflamatório natural promissor, com efeitos abrangentes que incluem tanto a modulação de mediadores químicos quanto a regulação dos canais TRP na resposta inflamatória e nociceptiva. Esse efeito multifacetado reforça o potencial da fava-d'anta como um agente anti-inflamatório natural, adequado para o desenvolvimento do fitoterápico que visa melhorar a saúde da pele e o manejo da DA, proporcionando alívio e proteção.

## **5.6 Etapa VI: Avaliação da formulação de emulgel contendo extrato de fava -d'anta**

### ***5.6.1 Estudo de estabilidade preliminar***

O estudo de estabilidade foi realizado para avaliar o comportamento físico e químico de cremes formulados com extrato de Fava -d'anta e creme base (branco) ao longo de 60 dias, sob diferentes condições de armazenamento: temperatura ambiente (25°C), estufa (40°C) e geladeira (5° C).

### ***5.6.2 Centrifugação***

Ambos os cremes (branco e extrato) foram submetidos à centrifugação a 2000 RPM e 10000 RPM para avaliar sua estabilidade. Nenhuma separação ou alteração visível foi observada, indicando que tanto o creme branco quanto o extrato permaneceram estáveis durante todo o período de estudo.

### 5.6.3 pH

O pH foi medido periodicamente para verificar a acidez/neutralidade dos cremes (Tabela 10). As amostras mostraram variação mínima de pH ao longo do tempo, com valores que se mantiveram próximos à faixa ideal de uso cosmético (aproximadamente 6), sugerindo boa estabilidade do produto.

Tabela 11 - Avaliação do pH de formulações ao longo do estudo (24h – 60 dias).

<b>Tempo (dias)</b>	<b>Condição</b>	<b>Creme Branco (pH)</b>	<b>Creme com Extrato (pH)</b>
1	-	6,06 ± 0,00	6,19 ± 0,00
7	Geladeira	6,20 ± 0,00	6,21 ± 0,00
	Estufa	6,60 ± 0,00	6,38 ± 0,00
	Temp. Ambiente	6,15 ± 0,00	6,40 ± 0,00
15	Geladeira	5,77 ± 0,00	6,01 ± 0,00
	Estufa	6,38 ± 0,00	6,01 ± 0,00
	Temp. Ambiente	5,50 ± 0,00	5,35 ± 0,00
30	Geladeira	5,78 ± 0,00	6,07 ± 0,00
	Estufa	5,40 ± 0,00	5,39 ± 0,00
	Temp. Ambiente	5,54 ± 0,00	5,47 ± 0,00
60	Geladeira	5,13 ± 0,00	5,20 ± 0,00
	Estufa	5,18 ± 0,00	5,21 ± 0,00
	Temp. Ambiente	5,25 ± 0,00	5,25 ± 0,00

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

No tempo inicial (dia 1), ambas as formulações apresentaram pH próximo à neutralidade: 6,06 para o creme branco e 6,19 para o creme com extrato, valores considerados adequados para aplicações tópicas. Essa semelhança inicial indica que a adição do extrato não alterou significativamente o pH da base logo após a manipulação.

Esses valores são considerados apropriados para formulações tópicas, que geralmente possuem pH próximo ao da pele (4,5 a 6,5), minimizando riscos de irritação cutânea. Para Lukić, Pantelić e Savić (2021), o pH ideal para produtos cosméticos destinados à pele é



geralmente entre 4 e 6, pois essa faixa favorece a manutenção do pH ácido natural da pele, apoiando a função de barreira, o microbioma cutâneo e a atividade de enzimas que mantêm a integridade da pele.

Após 7 dias, sob refrigeração, o pH manteve-se estável em ambas as formulações (6,20 no branco e 6,21 no com extrato), sugerindo boa resistência a baixas temperaturas. Contudo, sob condições de estufa (temperatura elevada), observou-se um aumento do pH, chegando a 6,60 no creme branco e 6,38 no creme com extrato, o que pode ser atribuído à evaporação de componentes voláteis ácidos ou à degradação térmica de ingredientes sensíveis ao calor, conforme sugerido por Sheraz et al. (2014). Curiosamente, o creme com extrato também apresentou pH elevado (6,38), sugerindo que o extrato vegetal pode conter compostos alcalinos ou tamponantes que influenciam o pH em condições de calor, como por exemplo, alcaloides que podem atuar como bases fracas (Stępniewska et al., 2021).

A partir do 15º dia, nota-se uma tendência de queda no pH, especialmente em condições de temperatura ambiente e estufa. No creme branco, o pH caiu para 5,50 sob temperatura ambiente, enquanto o creme com extrato apresentou queda mais acentuada, atingindo 5,35 nessa mesma condição. Esses dados sugerem o início de processos de degradação, possivelmente oxidativa, ou mesmo alterações microbiológicas que resultam na liberação de ácidos orgânicos.

No 30º dia, a tendência de queda de pH continua evidente, embora o comportamento varie conforme a condição. Em geral, os valores ficaram entre 5,40 e 5,78 no creme branco, e entre 5,39 e 6,07 no creme com extrato. O extrato parece atenuar um pouco a queda de pH sob refrigeração, possivelmente por conter compostos fenólicos com propriedades antioxidantes e, que retardam reações de degradação (Ruiz-Canizales et al., 2024).

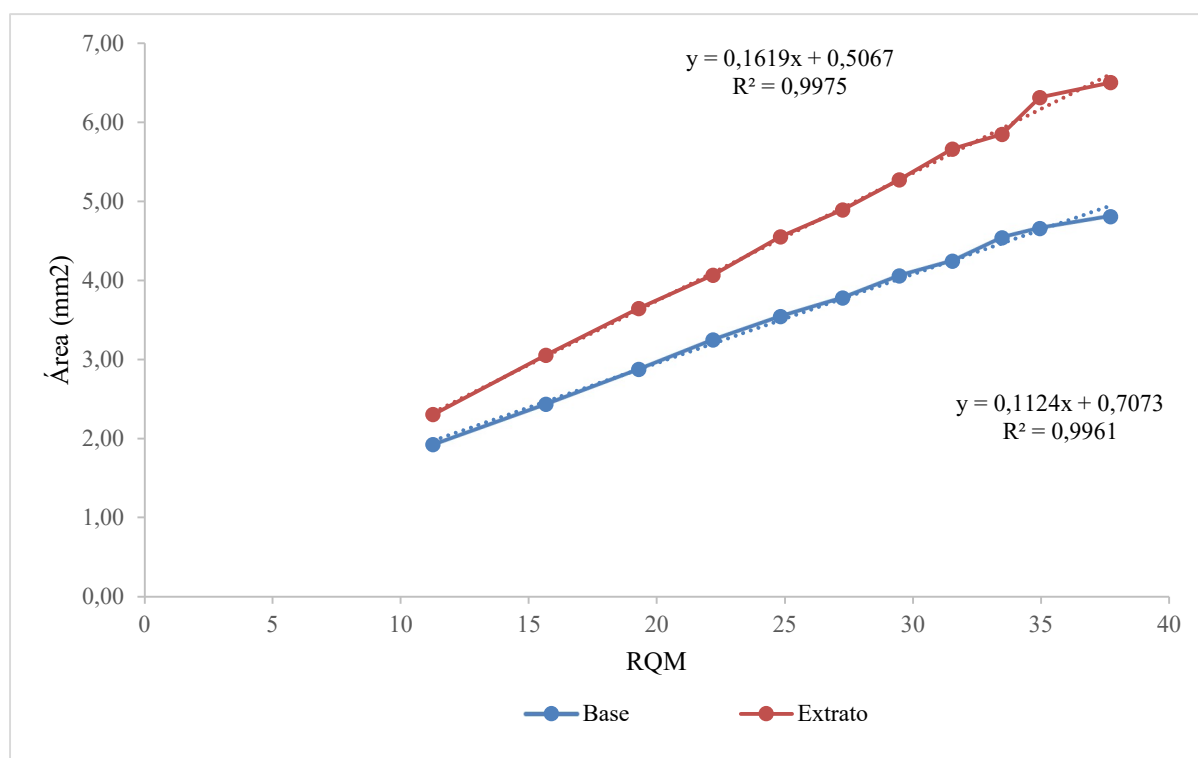
Ao final do período de 60 dias, ambas as formulações exibem pH em torno de 5,13 a 5,25, independentemente da condição de armazenamento. Essa convergência sugere uma estabilidade relativa, dentro de um intervalo ainda compatível com a aplicação cutânea (Proksch et al., 2018). No entanto, a variação entre o pH inicial (6,06 – 6,19) e final (5,13 – 5,25) evidencia uma acidificação gradual.

Portanto, mesmo com a redução observada, os valores finais de pH permanecem compatíveis com o pH fisiológico da pele, não representando risco de irritabilidade ou comprometimento da integridade cutânea em indivíduos saudáveis. Outro aspecto a considerar é que a ligeira acidificação pode, inclusive, ser benéfica, pois alguns ativos cosméticos, como ácidos orgânicos leves, possuem maior estabilidade e eficácia em meios levemente ácidos (Lukic et al., 2021).

### 5.6.4 Espalhabilidade

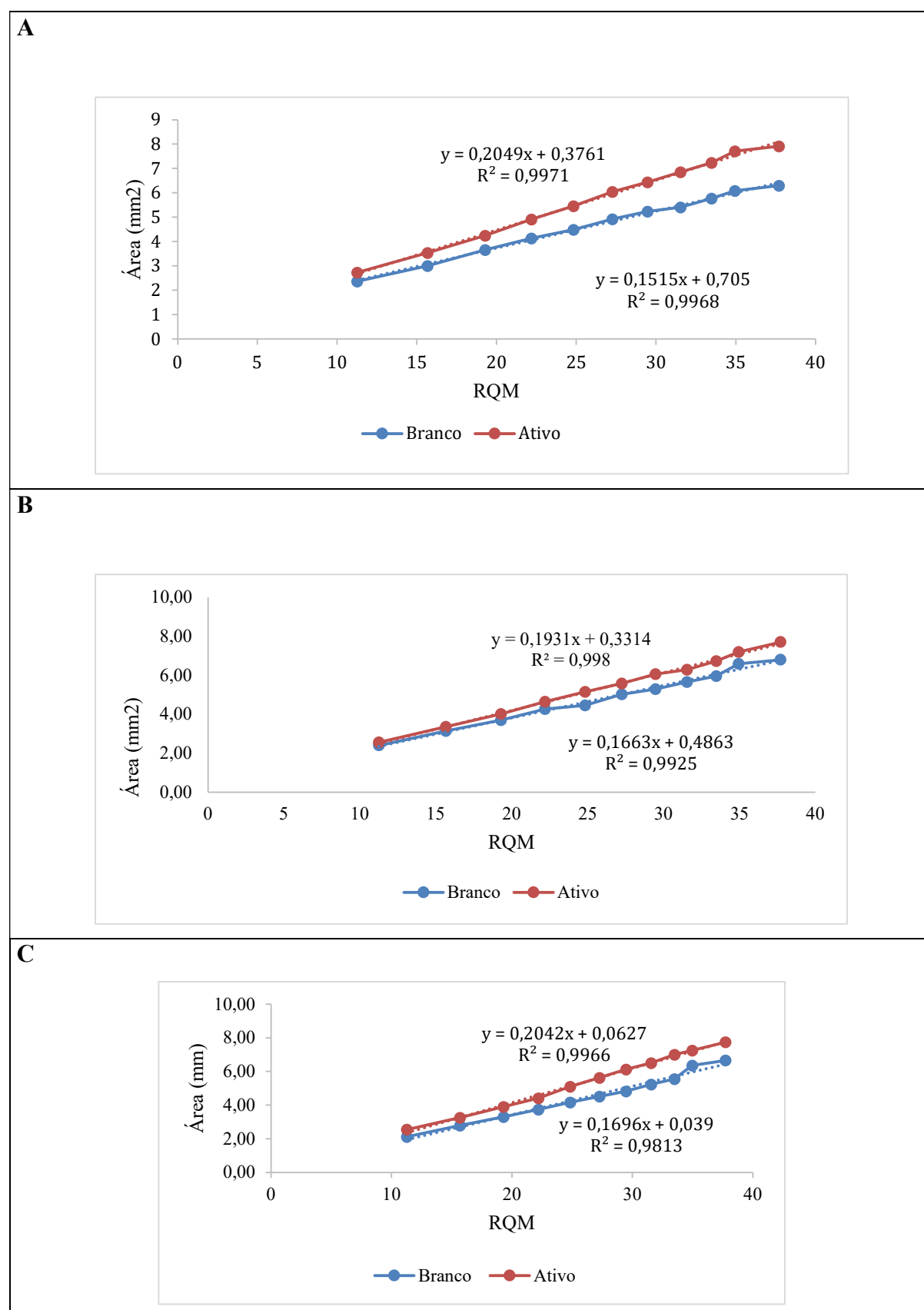
A análise da espalhabilidade foi realizada em diferentes tempos de armazenamento (24 horas, 7, 15, 30 e 60 dias) e em três condições de temperatura (geladeira, temperatura ambiente e estufa), visando avaliar a influência desses fatores na capacidade de dispersão do creme (Figura 43 - 47).

Figura 43 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 24 horas.



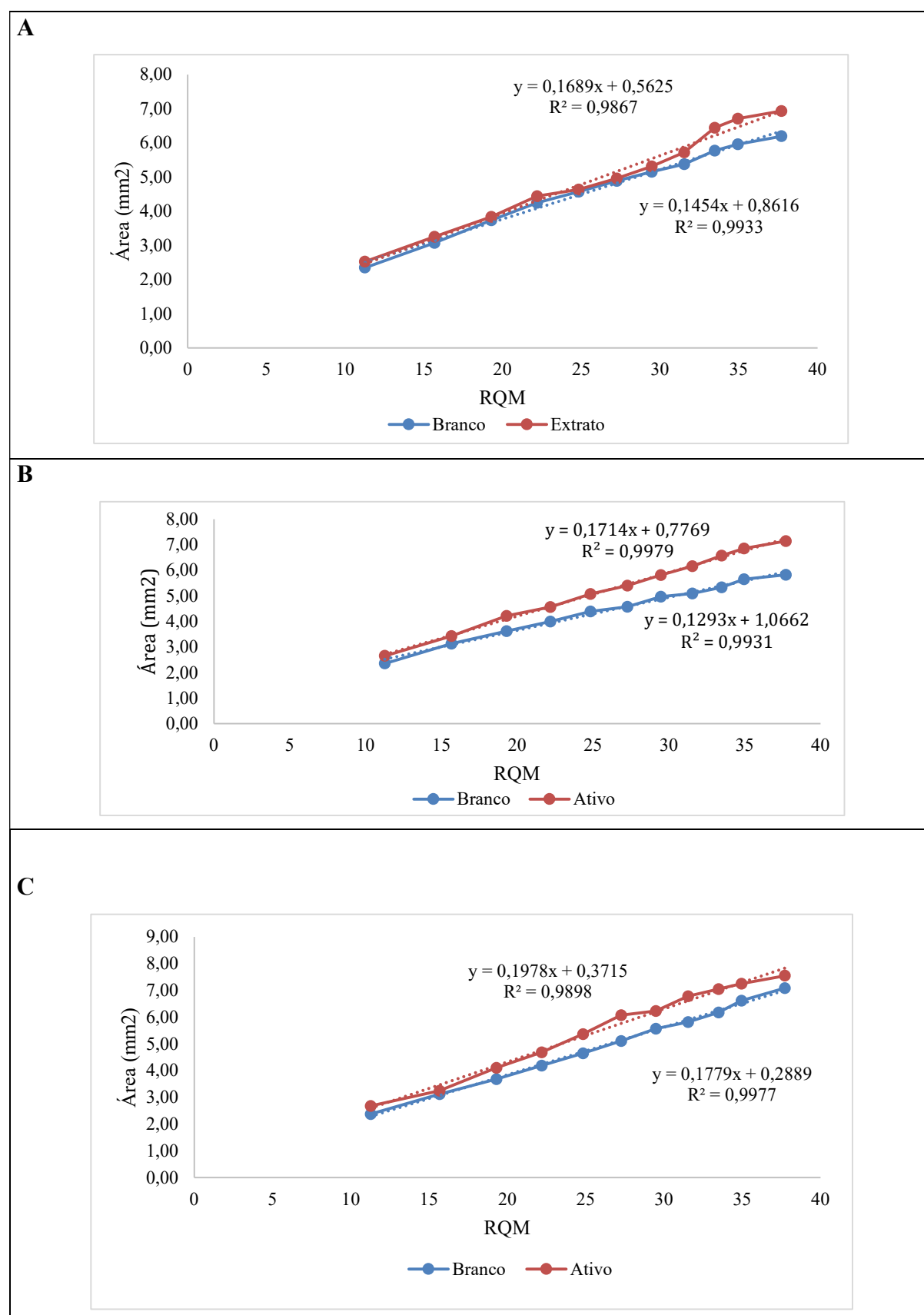
Fonte: Dados da pesquisa (2025). RQM = Raiz quadrada da massa acumulada. Os valores estão expressos como média.

Figura 44 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 7 dias.



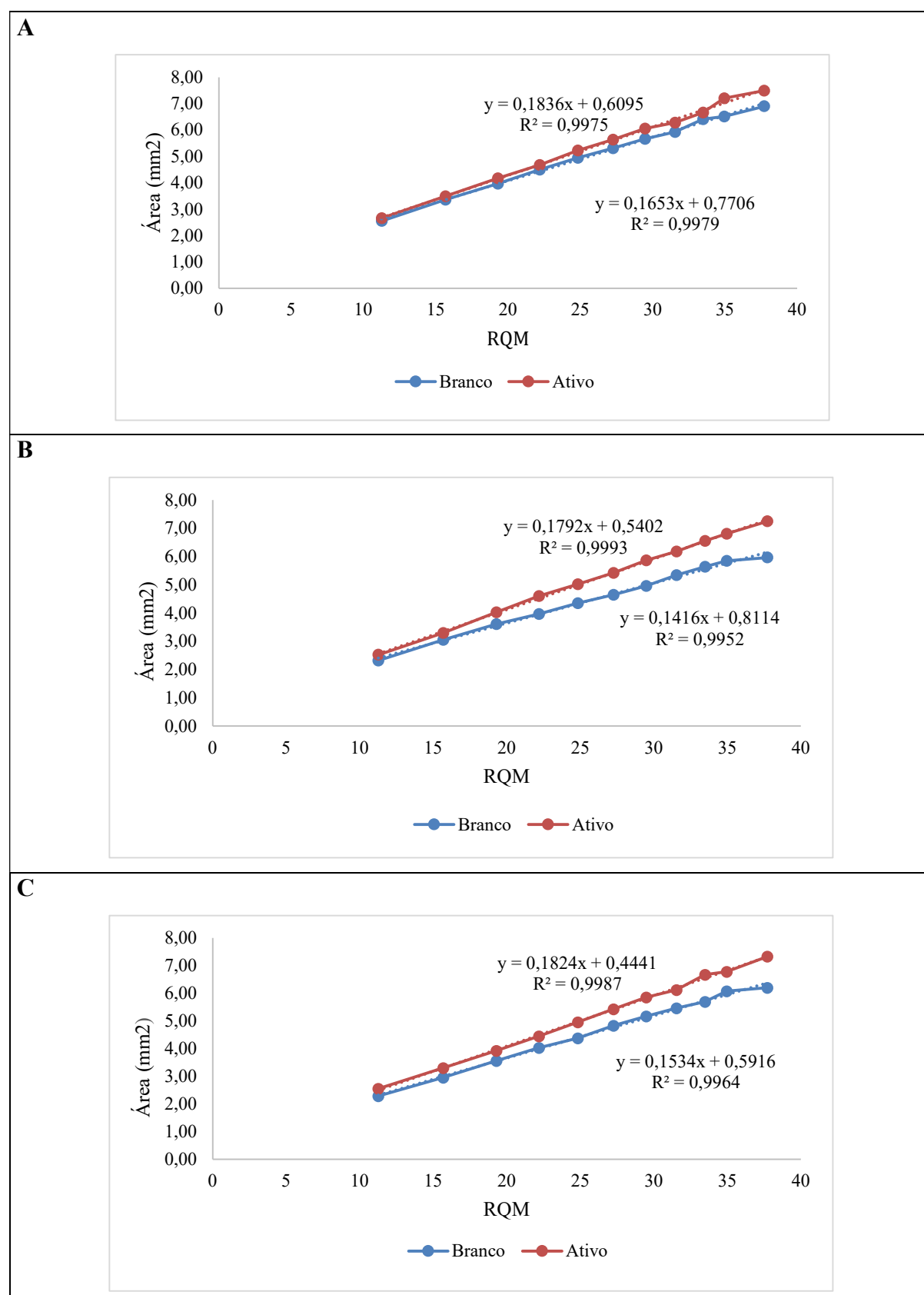
Fonte: Dados da pesquisa (2025). A – Estufa. B – Geladeira. C – Temperatura Ambiente. RQM = Raiz quadrada da massa acumulada. Os valores estão expressos como média.

Figura 45 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 15 dias.



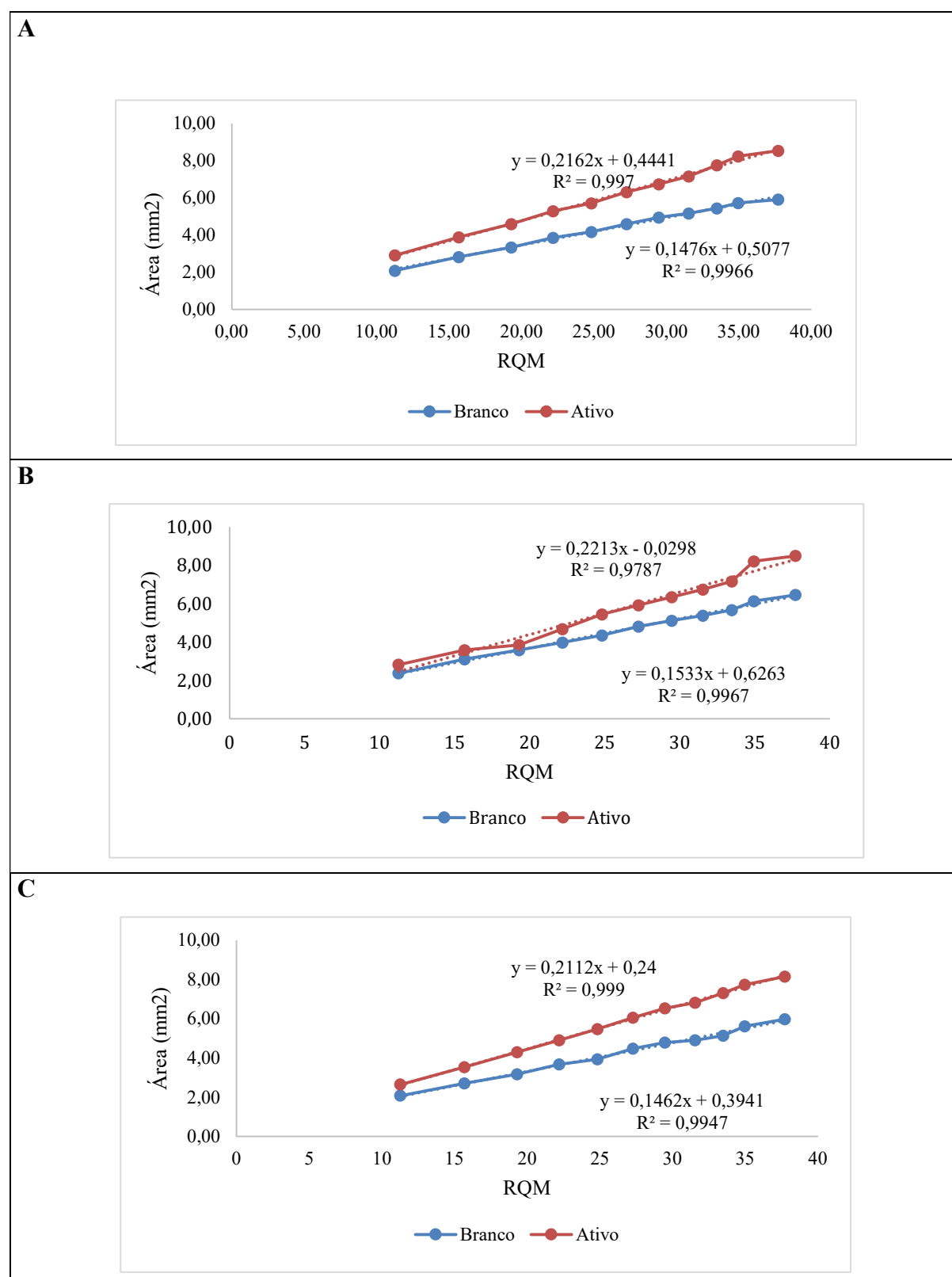
Fonte: Dados da pesquisa (2025). A – Estufa. B – Geladeira. C – Temperatura Ambiente. RQM = Raiz quadrada da massa acumulada. Os valores estão expressos como média.

Figura 46 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 30 dias.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). A – Estufa. B – Geladeira. C – Temperatura Ambiente. RQM = Raiz quadrada da massa acumulada. Os valores estão expressos como média.

Figura 47 - Formulação base x Formulação adicionada de extrato no tempo de 60 dias.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). A – Estufa. B – Geladeira. C – Temperatura Ambiente. RQM = Raiz quadrada da massa acumulada. Os valores estão expressos como média.

Nas amostras armazenadas em estufa, observou-se um comportamento dinâmico ao longo do tempo. Aos 7 dias, os valores de espalhamento foram crescentes com o aumento da carga, indicando boa estabilidade inicial frente ao estresse térmico. Após 15 dias, houve uma redução na espalhabilidade, possivelmente devido ao aumento da viscosidade por perda de água ou reorganização interna da emulsão. Aos 30 dias, os valores voltaram a subir, sugerindo reestruturação da matriz. Por fim, aos 60 dias, foi identificado um aumento mais expressivo na espalhabilidade, indicando início de perda de consistência ou processos de instabilidade tardia. Ainda assim, os valores permaneceram dentro de um intervalo aceitável para formulações cosméticas.

Sob refrigeração, o perfil de espalhabilidade manteve-se consistente ao longo do tempo. Em todas as avaliações, a formulação contendo extrato de fava- d'anta apresentou valores ligeiramente superiores aos do creme base, indicando leve redução de viscosidade. As variações entre os tempos foram pequenas e não indicaram instabilidade físico-química, demonstrando boa resistência às baixas temperaturas.

Na temperatura ambiente, os resultados também mostraram estabilidade ao longo dos 60 dias. A formulação com extrato manteve-se com espalhabilidade discretamente superior à do creme base, com variações entre os tempos dentro do esperado para emulsões tópicas. Não houve evidências de endurecimento, sinérese ou outras alterações físico-químicas significativas.

De forma geral, os resultados indicam que a formulação testada apresentou bom comportamento reológico nas três condições de armazenamento, com manutenção das propriedades de espalhamento e estabilidade físico-química ao longo do período estudado.

#### **5.6.5 Densidade**

As densidades dos cremes foram avaliadas em diferentes tempos e condições de armazenamento. Para o creme branco, os valores variaram de  $0,9551 \pm 0,0005$  g/mL a  $0,9911 \pm 0,0004$  g/mL, enquanto para o creme com extrato os valores variaram de  $0,9795 \pm 0,0005$  g/mL a  $0,9919 \pm 0,0006$  g/mL, considerando o desvio padrão das triplicatas realizadas (Tabela 12).

Houve variação na densidade dos cremes após 60 dias, com aumento mais evidente nas amostras mantidas em estufa, sugerindo perda de água por evaporação. As amostras refrigeradas apresentaram maior estabilidade. A presença do extrato parece ter contribuído para melhor manutenção da densidade ao longo do tempo.

Tabela 12 - Avaliação da densidade de formulações em um intervalo de 60 dias.

Condição	Creme Branco (g/mL) $\pm$ DP	Creme com Extrato (g/mL) $\pm$ DP
<b>24 horas</b>	0,9612 $\pm$ 0,0004	0,9795 $\pm$ 0,0005
<b>60 dias – Temperatura ambiente</b>	0,9551 $\pm$ 0,0005	0,9813 $\pm$ 0,0003
<b>60 dias – Geladeira</b>	0,9741 $\pm$ 0,0004	0,9814 $\pm$ 0,0005
<b>60 dias – Estufa</b>	0,9911 $\pm$ 0,0004	0,9919 $\pm$ 0,0006

Fonte: Dados da pesquisa (2025). Os resultados estão expressos como Média  $\pm$  DP.

### 5.6.6 Viscosidade

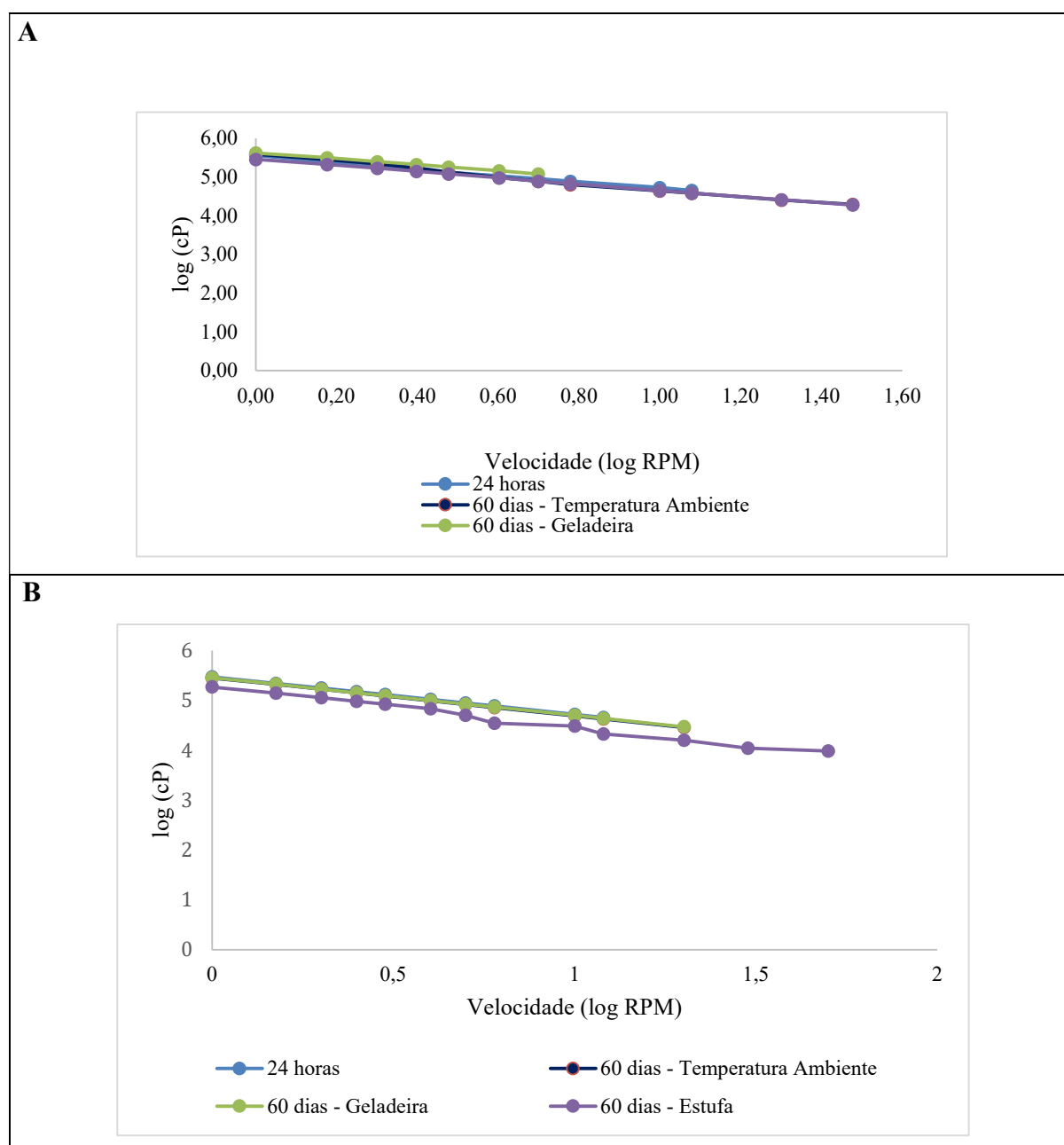
Os testes de viscosidade mostraram que ambos os cremes mantiveram o comportamento pseudoplástico, ou seja, a viscosidade diminuiu com o aumento da força aplicada, característica desejável em produtos cosméticos (Figura 48).

Após 60 dias, as amostras do creme branco armazenadas em temperatura ambiente e geladeira apresentam viscosidade maior que a inicial, indicando maior consistência. Já a amostra da estufa desta formulação mostrou redução na viscosidade, sugerindo degradação da estrutura do creme devido ao calor.

A formulação contendo extrato apresentou redução da viscosidade conforme o aumento da velocidade de cisalhamento (RPM). Após 60 dias, observa-se que as amostras armazenadas em temperatura ambiente e geladeira mantêm viscosidades próximas às iniciais, indicando boa estabilidade da formulação. Em contrapartida, as amostras submetidas à estufa apresentam redução significativa da viscosidade em todas as rotações, sugerindo que o calor pode comprometer a estrutura do creme com extrato, levando a alterações na sua consistência e fluidez.



Figura 48 - Comportamento reológico de creme branco (A) e creme contendo extrato (B)

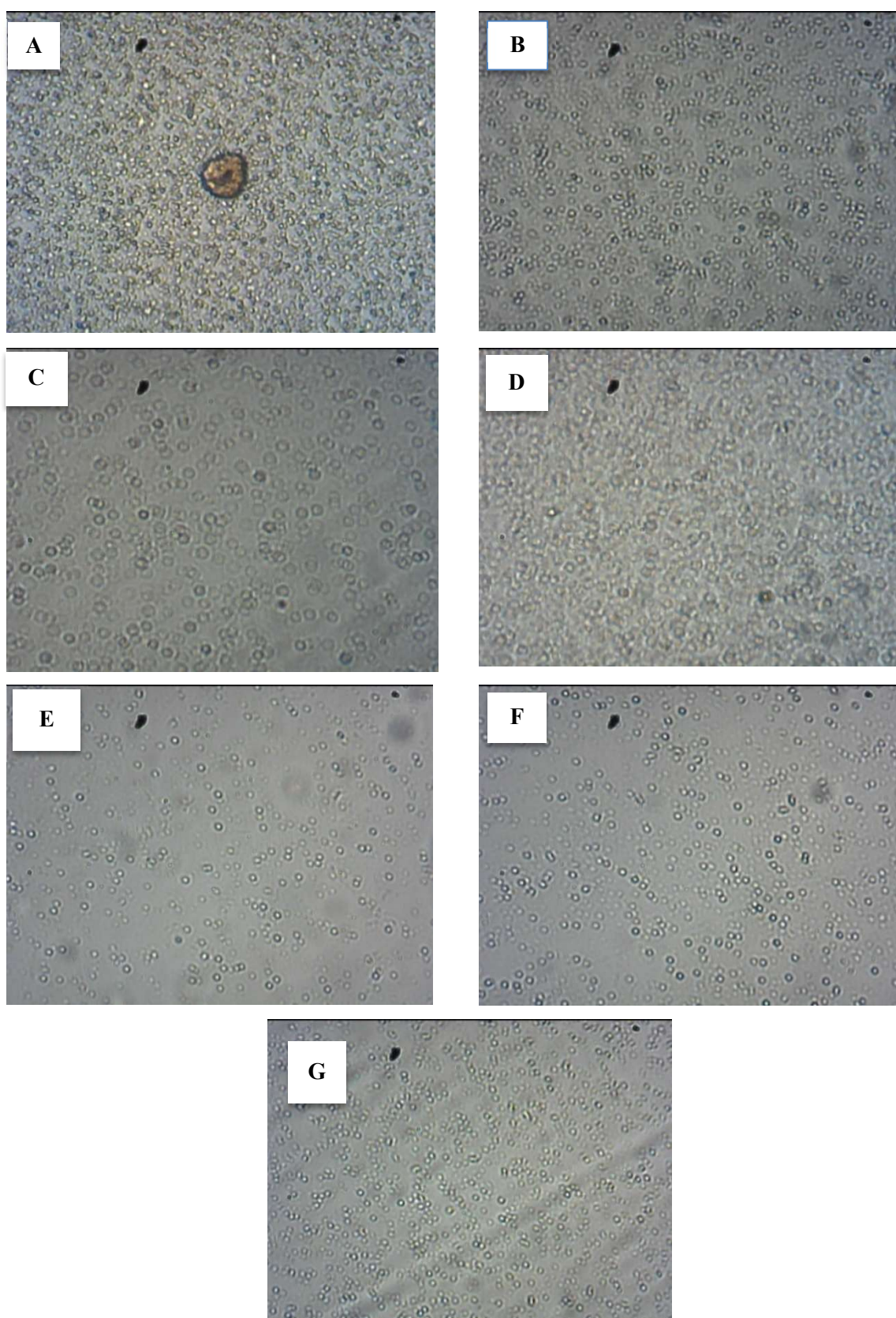


Fonte: Dados da pesquisa (2025). Os resultados estão expressos como Média  $\pm$  DP.

### 5.6.7 Microscopia

As observações microscópicas mostraram micelas uniformes e homogêneas com poucos grânulos dispersos, indicando que os cremes não apresentaram floculação ou aglomeração pronunciada durante o período do estudo (Figura 49).

Figura 49 - Análise microscópica de formulações contendo extrato de fava d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). A – Formulação após 24 horas. B – Formulação em geladeira após 30 dias. C – Formulação em estufa após 30 dias. D – Formulação em temperatura ambiente após 30 dias. E – Formulação em

geladeira após 60 dias. F – Formulação em estufa após 60 dias. G – Formulação em temperatura ambiente após 60 dias.

### 5.6.8 Teor de Ativos

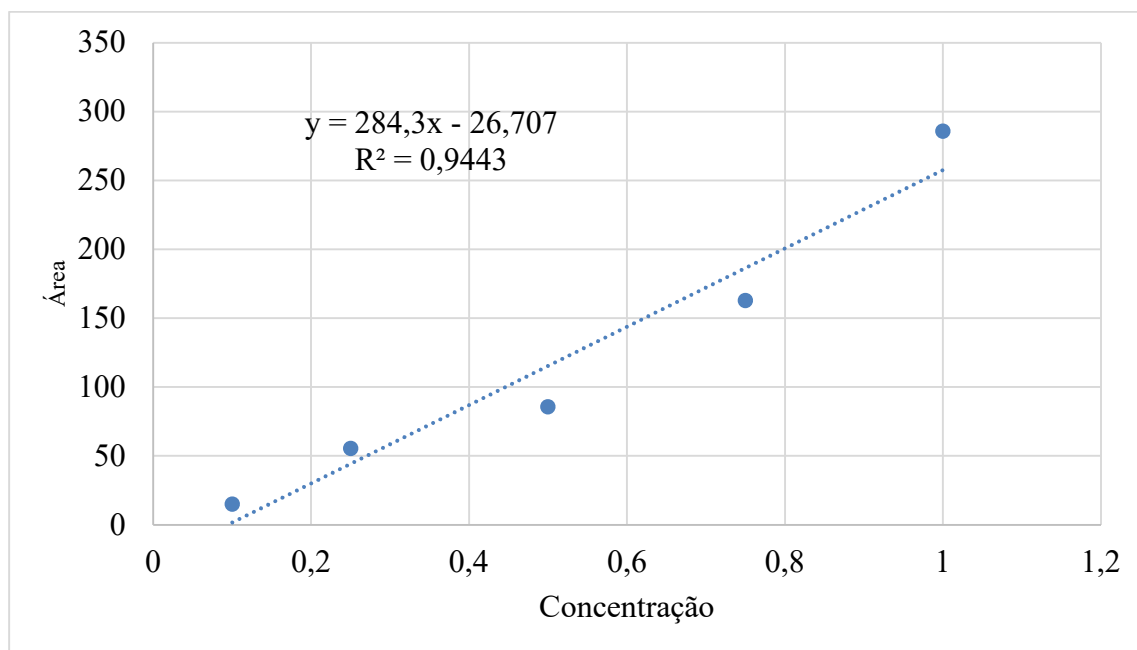
A Tabela 13 apresenta os dados de área obtidos nas três injeções para cada concentração do padrão de rotina, juntamente com o desvio padrão (S) e o coeficiente de variação (CV%). Observa-se que os valores de S e CV% são relativamente baixos nas concentrações intermediárias (25% e 50 %), indicando boa repetibilidade nessas faixas. O menor CV% foi observado na concentração de 50% (5,59%), evidenciando boa precisão analítica nessa região. Já nas concentrações extremas (10% e 100 %), houve um aumento discreto na variação, especialmente em 75% e 10%, o que pode ser atribuído a limitações instrumentais ou variações no preparo da amostra. No geral, os resultados demonstram aceitável precisão para a construção da curva analítica da rotina (Figura 50).

Tabela 13 - Dados da curva analítica da rotina.

Concentração de Rutina (%)	Área			S	% CV
	Injeção 1	Injeção 2	Injeção 3		
10 %	15,6105441	10,85166667	19,43783757	3,512	0,230
25 %	62,44222645	48,7362677	55,78637893	5,59	0,101
50 %	79,13402335	90,34309167	88,147159	4,84	0,056
75 %	193,3408538	130,3145476	165,13266	25,77	0,158
100%	256,8769407	281,72951	319,0858	25,56	0,089

Fonte: Dados da pesquisa (2025). S = Desvio Padrão. CV = Coeficiente de Variação.

Figura 50 - Curva analítica do padrão de rotina.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

A análise da curva analítica da quercetina (Tabela 14) indica variação na precisão do método ao longo das concentrações testadas (Figura 51). Observa-se baixa precisão na menor concentração (10%), com CV de 28,11%, o que é comum próximo ao limite de quantificação. Nas concentrações intermediárias (25 % e 50%), houve melhora significativa, com destaque para 50% , que apresentou o menor CV (6,92%), evidenciando maior estabilidade nessa faixa. Em 75%, a variação aumentou novamente (CV de 19,38%), mas reduziu para 10,95% em 1,0 mg/mL, indicando recuperação da precisão. Esse perfil é típico em curvas de CLAE, refletindo maior variação em concentrações extremas devido às limitações instrumentais, como por exemplo, a saturação do detector.

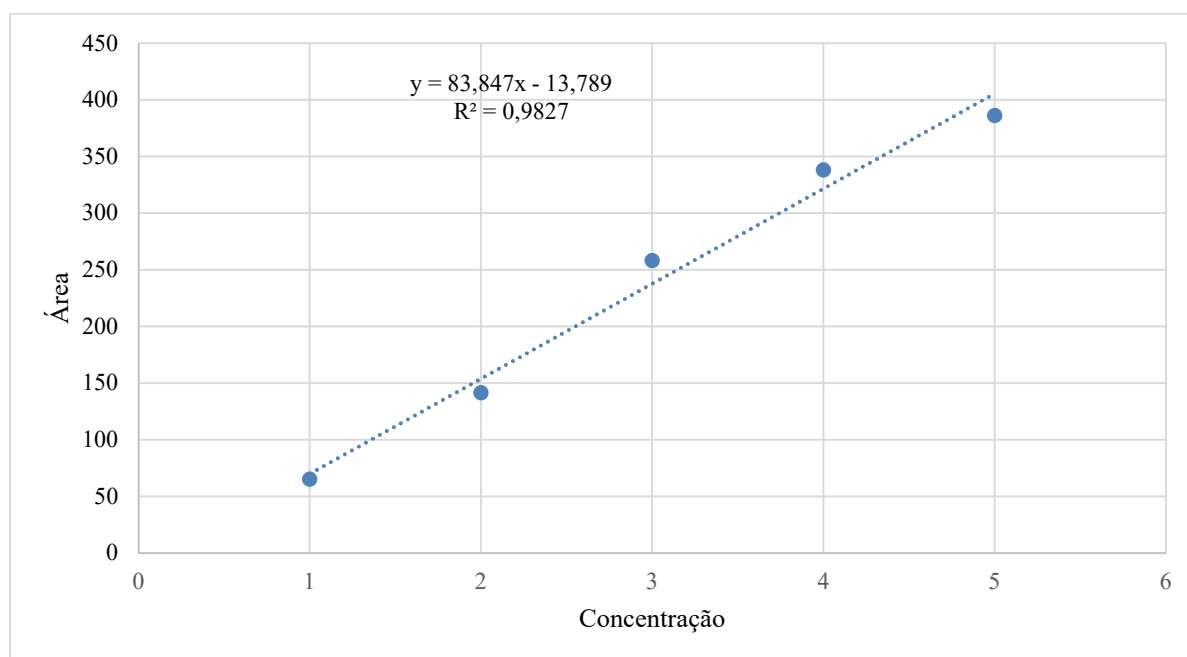
Tabela 14 - Dados da curva analítica da quercetina.

Concentração de Quercetina (%)	Área			S	% CV
	Injeção 1	Injeção 2	Injeção 3		
10 %	15,6105441	10,85166667	19,43783757	4,3015	28,11
25 %	62,44222645	48,7362677	55,78637893	6,8539	12,32

50 %	79,13402335	90,343091	88,147159	5,9400	6,92
75 %	193,3408538	130,3145476	165,132664	31,5709	19,38
100%	256,8769407	281,7295184	319,0858118	31,3132	10,95

Fonte: Elaboração própria (2025). S = Desvio Padrão. CV = Coeficiente de Variação.

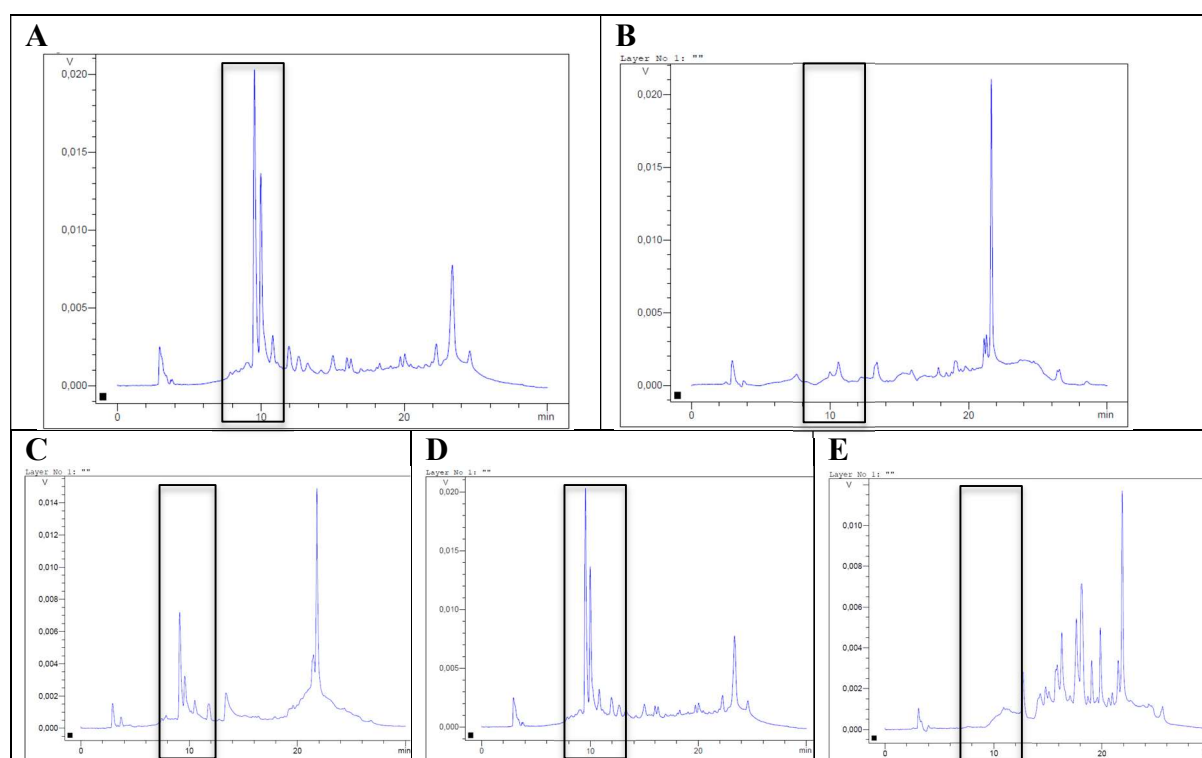
Figura 51 - Curva analítica do padrão de quercetina.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

As análises realizadas nas amostras de creme contendo extrato de fava-d'anta, avaliadas após 24 horas de preparo e mantidas em temperatura ambiente, demonstraram teores de rutina de  $381,2 \pm 0,12 \mu\text{g/g}$  e de quercetina de  $884,4 \pm 0,8 \mu\text{g/g}$  (Figura 52). Esses resultados indicam que ambos os marcadores estão presentes em concentrações quantificáveis logo após a produção da formulação, refletindo a boa incorporação dos compostos ativos no sistema emulgel.

Figura 52 - Cromatogramas de formulações contendo extrato de fava -d'anta.



Fonte: Dados da pesquisa (2025). A – Emulgel contendo o extrato de fava-d’anta após 24 horas de produção.. B – Amostra da base farmacêutica após 24 horas. C – Amostra em temperatura ambiente após 60 dias. D – Amostra armazenada em geladeira após 60 dias. E – Amostra armazenada em estufa após 60 dias. A região destacada com o retângulo cortornado em preto refere-se as zonas do perfil cromatográfico relacionadas à presença de rutina e quercetina.

O baixo desvio padrão observado para ambos os marcadores demonstra boa reprodutibilidade entre as injeções cromatográficas, além de indicar homogeneidade na distribuição dos ativos na matriz do creme. Estes valores servem como referência inicial (tempo zero) para o monitoramento da estabilidade ao longo do tempo e em diferentes condições de armazenamento.

A análise da composição do creme branco (base) demonstrou a ausência de picos cromatográficos com boa resolução analítica nas mesmas regiões de tempo de retenção dos marcadores analíticos rutina e quercetina. Isso indica que os componentes da base provavelmente não interferem na detecção desses compostos, garantindo a especificidade do método analítico utilizado e a confiabilidade na quantificação dos marcadores nas formulações contendo o extrato da fava -d’anta.

As amostras de emulgel contendo extratos da fava-d'anta foram avaliadas após 60 dias de armazenamento contínuo em diferentes condições: temperatura ambiente, refrigeração e estufa. Nas amostras mantidas à temperatura ambiente, os teores dos marcadores químicos rutina e quercetina foram detectados em concentrações de aproximadamente  $379,2 \pm 1,2 \mu\text{g/g}$

e  $380,0 \pm 1,2 \mu\text{g/g}$ , respectivamente. Para as amostras armazenadas sob refrigeração, o teor de rutina permaneceu estável, em torno de  $380,4 \pm 0,8 \mu\text{g/g}$ , enquanto a concentração de quercetina apresentou-se maior, atingindo cerca de  $659,2 \pm 0,4 \mu\text{g/g}$ .

A rutina, por ser um glicosídeo da quercetina (quercetina-3-O-rutinósido), pode sofrer deglicosilação em condições específicas, como pH ácido, ação de  $\beta$ -glicosidases ou hidrólise química, liberando quercetina (Yang et al., 2019; You et al., 2010). Esse processo pode justificar o aumento relativo desse flavonoide observado nas amostras refrigeradas, sugerindo a conversão parcial da rutina em quercetina ao longo do tempo.

Entretanto, nas amostras mantidas em estufa durante todo o período de 60 dias, não foi possível detectar nenhum dos dois marcadores, indicando degradação completa ou níveis abaixo do limite de detecção para rutina e quercetina. Cabe ressaltar que rutina e quercetina apresentam sensibilidade à oxidação, podendo gerar produtos de degradação fenólicos menores, como ácidos hidroxibenzoicos (Jaganath et al., 2009; Riva et al., 2020). Esse comportamento pode justificar a degradação completa observada nas amostras armazenadas em estufa e evidencia a importância de realizar testes adicionais de fotodegradação e oxidabilidade.

A ausência dos marcadores nas amostras armazenadas em estufa pode ser atribuída à instabilidade térmica dos flavonoides, que são suscetíveis à degradação acelerada quando expostos a temperaturas elevadas por períodos prolongados, especialmente na presença de resquícios de íons metálicos (Makris; Rossiter, 2000). Essa degradação compromete a integridade química dos princípios ativos, resultando na perda da atividade farmacológica esperada (Buchner et al., 2006).

Por outro lado, a estabilidade observada nas amostras armazenadas em temperatura ambiente e refrigeradas demonstra que condições menos agressivas preservam melhor a composição fitoquímica do emulgel, especialmente no que diz respeito à manutenção dos níveis de rutina e quercetina.

Esses resultados ressaltam a importância do controle adequado das condições de armazenamento para assegurar a qualidade e eficácia das formulações à base de extratos vegetais, recomendando preferencialmente o armazenamento em temperatura ambiente ou refrigerado para produtos contendo os marcadores analisados.

## 6 CONCLUSÃO

A análise bibliométrica evidenciou o protagonismo do Brasil na produção científica sobre *Dimorphandra*, com destaque para a colaboração internacional e a diversidade temática das pesquisas, reforçando a relevância científica do gênero. Esses resultados fornecem um estado da arte geral para contextualizar os avanços alcançados e orientar futuras investigações sobre o potencial químico, farmacológico e ecológico da fava-d'anta.

A prospecção tecnológica realizada evidenciou que a fava-d'anta e seus flavonoides apresentam crescente interesse em aplicações cosméticas e farmacêuticas, com maior concentração de depósitos de patentes na última década. Observou-se ainda que, embora haja expressiva atividade inovadora em países da Europa, América do Norte e Ásia, o cenário brasileiro permanece incipiente, configurando-se como oportunidade para avanços locais. Esses achados corroboram a hipótese central da tese, ao demonstrar que a fava-d'anta possui elevado potencial de inovação tecnológica e justificam a pertinência dos experimentos realizados, ao mesmo tempo em que orientam futuras estratégias de pesquisa e desenvolvimento.

A caracterização granulométrica evidenciou que a droga vegetal de *Dimorphandra mollis* pode ser classificada como pó grosso, reforçando a importância da padronização do material vegetal para a reprodutibilidade fitoquímica. Em seguida, a análise fitoquímica revelou elevada abundância de flavonoides e saponinas nos frutos, o que, aliado à presença marcante de taninos e triterpenos nas folhas, sugere um perfil químico associado a múltiplos mecanismos de resposta vegetal aos estímulos ambientais, além do potencial farmacológico.

Quanto perfil cromatográfico dos extratos por HPLC, notadamente, as condições de extração à frio não resultaram em boa qualidade do extrato, o que é evidenciado pelo baixo teor de rutina e quercetina. Entretanto, ao extrair à quente parece haver hidrólise da rutina, o que resulta em um maior teor de quercetina.

Ademais, a caracterização cromatográfica por UPLC-PDA-ESI-QDa permitiu não apenas confirmar a ocorrência de metabólitos amplamente relatados na literatura, como rutina e quercetina, mas também identificar compostos inéditos para o gênero, incluindo hispidulina, siringetina e ácido protocatequico, além de quatro picos ainda não elucidados, que podem corresponder a metabólitos inéditos com potencial bioativo, ressaltando a importância do complexo fitoterápico existente na espécie. Esse achado amplia substancialmente o conhecimento fitoquímico sobre *D. mollis* e destaca a espécie como fonte relevante para



estudos futuros de descoberta de novos candidatos a fitofármacos, especialmente no campo dos compostos fenólicos com atividades antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral.

Os estudos *in silico* evidenciaram que os principais fitoconstituintes de *D. mollis* apresentam amplo espectro farmacológico, com destaque para a rutina e a quercetina, que demonstraram elevada probabilidade de ação anti-inflamatória, antioxidante e vasoprotetora, corroborando com as evidências experimentais já descritas em literatura científica. A predição de permeação cutânea revelou baixa absorção individual para flavonoides glicosilados, mas maior potencial para moléculas menores como o ácido protocatecuico, sugerindo que o uso do fitocomplexo ou formulações nanoestruturadas pode superar essa limitação e potencializar a eficácia tópica.

No modelo animal, as três concentrações de fava avaliadas (237,5; 475 e 950 mg/mL) não apresentaram toxicidade aos zebrafish após 96h de tratamento. Com base nisso, indica-se que a  $CL_{50} > 950$  mg/mL. O pré-tratamento com a fava-d'anta nas três concentrações conseguiu reverter a dor e apresentou atividade antiinflamatória frente aos zebrafish adulto.

O estudo de estabilidade preliminar das formulações contendo extrato de fava-d'anta demonstrou desempenho satisfatório ao longo de 60 dias, com manutenção da integridade físico-química em diferentes condições de armazenamento. Parâmetros como centrifugação, pH, densidade, viscosidade, espalhabilidade e microscopia confirmaram que o sistema emulgel apresentou estabilidade regular, permanecendo adequado ao uso tópico. A presença do extrato contribuiu para algumas propriedades, como leve melhora na espalhabilidade e maior resistência à queda de pH sob refrigeração, além da boa incorporação e detecção de marcadores químicos (rutina e quercetina) em concentrações quantificáveis. Entretanto, a degradação completa desses flavonoides sob estresse térmico evidencia a necessidade de condições de armazenamento adequadas, reforçando a importância de estudos complementares de estabilidade acelerada.

De modo geral, os resultados validam a viabilidade do uso da fava-d'anta como insumo ativo de origem vegetal bioativo em formulações farmacêuticas e cosméticas, dado que os resultados deste estudo podem embasar etapas posteriores quanto ao desenvolvimento tecnológico e a avaliação de eficácia clínica do emulgel em processos inflamatórios na DA.

## REFERÊNCIAS

- ABOLTINS, A.; KIC, P. Research in some medical plant drying process. In: INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE: ENGINEERING FOR RURAL DEVELOPMENT, 15., 2016, Jelgava. **Proceedings [...]** . Jelgava: Latvia University of Agriculture, p. 1145-1150, 2016.
- ABOUL-SOUD, M. A. M; ALZHRANI, A. J.; MAHMOUD, A. Induced pluripotent stem cells (iPSCs)—roles in regenerative therapies, disease modelling and drug screening. **Cells**, v. 10, n. 9, p. 2319, 2021.
- ABRAHAM, J.; MATHEW, S. Merkel cells: a collective review of current concepts. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 9, n. 1, p. 9-13, 2019.
- ADDOTEY, J. N. et al. Unlocking chemical markers for the standardization of antimalarial medicinal plants and products: Application of the herbal marker ranking system (Herb MaRS). **Scientific African**, v. 27, p. e02538, 2025.
- ADHISH, M.; MANJUBALA, I. Effectiveness of zebrafish models in understanding human diseases — A review of models. **Heliyon**, v. 9, n. 3, 2023.
- AJJOUN, M. et al. Moroccan medicinal plants traditionally used for the treatment of skin diseases: from ethnobotany to clinical trials. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 297, p. 115532, out. 2022.
- AKKARI, A. C. S. et al. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. **Gestão & Produção**, v. 23, n. 2, p. 365–380, 2016.
- AKRAM, M; MAHMOOD, Khalid. Awareness and current knowledge of medicinal plants. **RPS Pharmacy and Pharmacology Reports**, v. 3, n. 4, p. rqae023, 2024.
- ALCÂNTARA, M. S. DE; LUCENA, R. F. P. DE; CRUZ, D. D. DA. Toward sustainable production chain by SWOT-AHP analysis: a case study of Fava d'anta (*Dimorphandra gardneriana* Tulasne) production chain. **Environment, Development and Sustainability**, v. 24, n. 2, 2022.
- ALCÂNTARA, M. S.; LUCENA, R. F. P.; CRUZ, D. D. Toward sustainable production chain by SWOT-AHP analysis: a case study of Fava d'anta (*Dimorphandra gardneriana* Tulasne) production chain. **Environment, Development and Sustainability**, v. 24, n. 2, p. 2056-2078, 2022.
- ALEXANDRE, A. et al. Chemical profile and anxiolytic- and anticonvulsant-like effects of *Miconia albicans* (Sw.) Triana (Melastomataceae) leaves in adult zebrafish. **Pharmacognosy Magazine**, v. 17, n. 73, p. 146, 2021.
- ALI, O. A Brief Review of the European Directive on 3Rs and Facilitating Animal Experimentation. **Acta Agraria Kaposváriensis**, v. 27, n. 1-2, p. 7-28, 2023.

ALI, S. et al. Zebrafish as an innovative model for exploring cardiovascular disease induction mechanisms and novel therapeutic interventions: a molecular insight. **Molecular Biology Reports**, v. 51, n. 1, p. 904, 2024.

AL-KHAYRI, J. M. et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 9, p. 2901, 2022.

ALMEIDA JUNIOR, S. et al. Métodos in vivo para avaliação do potencial anti-inflamatório e antinociceptivo. **BrJP**, v. 2, n. 4, p. 386-389, 2019.

ALVES, J. K. S. et al. Triagem fitoquímica de plantas abortivas do cerrado: barbatimão, buchinha-do-norte, panã, fava d'anta e tamboril. **SILVA-MATOS, Raissa Rachel Salustriano da; MACHADO, Nítalo André Farias; CORDEIRO, Kleber Veras (Org.). Sistemas de produção nas ciências agrárias 2. Ponta Grossa, PR: Atena, 2021., 2021.**

ANAND, U. et al. Ethnodermatological use of medicinal plants in India: From ayurvedic formulations to clinical perspectives—A review. **Journal of ethnopharmacology**, v. 284, p. 114744, 2022.

ANGARICA, V. E.; OROZCO, M; SANCHO, J. Exploring the complete mutational space of the LDL receptor LA5 domain using molecular dynamics: linking SNPs with disease phenotypes in familial hypercholesterolemia. **Human Molecular Genetics**, v. 25, n. 6, p. 1233-1246, 2016.

ANGLES, M. V. et al. Prevalência de dermatite atópica em adultos. **Anais Brasileiros de Dermatologia** v. 97, n. 1, p. 107-109, 2022.

ANTUNES, A. A. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arq. Asma, Alerg. Imunol**, p. 131-156, 2017.

ARAVIISKAIA, E. et al. The role of a novel generation of emollients, 'emollients plus', in atopic dermatitis. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 2705-2719, 2022.

ARELLANO-AGUILAR, O. et al. Use of the Zebrafish Embryo Toxicity Test for Risk Assessment Purpose: Case Study. **Journal of Fisheries Sciences**, v. 9, n. 4, p. 52–62, 2015.

ARIA, M.; CUCCURULLO, C. bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. **Journal of Informetrics**, v. 11, n. 4, 2017.

ARLIAN, L. G.; MORGAN, M. S. A review of *Sarcoptes scabiei*: past, present and future. **Parasites & Vectors**, v. 10, p. 1-22, 2017.

ARULSELVAN, P. et al. Role of antioxidants and natural products in inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, n. 1, p. 5276130, 2016.

ASFAW, M. M.; ABEBE, F. B. Traditional medicinal plant species belonging to Fabaceae family in Ethiopia: a systematic review. **International Journal of Plant Biology**, v. 12, n. 1, p. 8473, 2021.

ATWI-GHADDAR, S. et al. Supercritical fluid extraction (SFE) of polar compounds from *Camellia sinensis* leaves: use of ethanol/water as a green polarity modifier. **Molecules**, v. 28, n. 14, p. 5485, 2023.

AXON, E. et al. Safety of topical corticosteroids in atopic eczema: an umbrella review. **BMJ Open**, v. 11, n. 7, p. e046476, 2021.

AZEEM, M. et al. An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: A review. **Polymer Bulletin**, v. 80, n. 1, p. 241-262, 2023.

AZEVEDO, M. I. et al. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. **Molecular pain**, v. 9, p. 53, 2013.

BAADEN, P.; RENNINGS, M.; JOHN, M.; BRÖRING, S. On the emergence of interdisciplinary scientific fields: (how) does it relate to science convergence? **Research Policy**, v. 53, n. 6, p. 105026, 2024.

BAKER, P. et al. Skin barrier function: The interplay of physical, chemical, and immunologic properties. **Cells**, v. 12, n. 23, p. 2745, 2023.

BAKOS, R. M. et al. Dermoscopy of skin infestations and infections (entomodermoscopy) – Part I: dermatozoonoses and bacterial infections. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 6, p. 735-745, 2021a.

BAKOS, R. M. et al. Dermoscopy of skin infestations and infections (entomodermoscopy) – Part II: viral, fungal and other infections. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 6, p. 746-758, 2021b.

BALDE, A.; RAMYA, C. S.; NAZEER, R. A. A review on current advancement in zebrafish models to study chronic inflammatory diseases and their therapeutic targets. **Heliyon**, v. 10, n. 11, p. e31862, 2024.

BANDEIRA, M. A. M.; LEAL, L. K. A. M.; VIANA, G. S. B. Centenary of Professor Francisco José de Abreu Matos: Professor and scientist from Ceará, reference in the study of medicinal plants in Brazil. **Brazilian Journal of Medicinal Plants**, v. 26, n. 1, p. 1-10, 2024.

BANGERT, C.; BRUNNER, P. M.; STINGL, G. Immune functions of the skin. **Clinics in Dermatology**, v. 29, n. 4, p. 360-376, 2011.

BAO, J. et al. Towards an optimized model of food allergy in zebrafish. **Molecular Immunology**, v. 173, p. 110-116, 2024.

BARBOZA, E. N.; ALENCAR, G. S. da S.; ALENCAR, F. H. H. de. Afforestation improves thermal comfort in urban areas: The case of Juazeiro do Norte, Ceará. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 6, p. e105963691, 2020.

BATAILLE, A. et al. Merkel cells are multimodal sensory cells: a review of study methods. **Cells**, v. 11, n. 23, p. 3827, 2022.

BATISTA, F. L. A. et al. Antinociceptive activity of ethanolic extract of *Azadirachta indica* A. Juss (Neem, Meliaceae) fruit through opioid, glutamatergic and acid-sensitive ion pathways in adult zebrafish (*Danio rerio*). **Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]**, v. 108, p. 408–416, 2018.

BAUER, B.; MALLY, A.; LIEDTKE, D.. Zebrafish embryos and larvae as alternative animal models for toxicity testing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13417, 2021.

BELWAL, T. et al. Recent advances in scaling-up of non-conventional extraction techniques: Learning from successes and failures. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, 2020.

BENTO, J. A. C. et al. Chemical profile of colorful bean (*Phaseolus vulgaris* L) flours: Changes influenced by the cooking method. **Food Chemistry**, v. 356, p. 129718, 2021.

BERKE, R.; SINGH, A.; GURALNICK, M. Atopic dermatitis: an overview. **American Family Physician**, v. 86, n. 1, p. 35-42, 2012.

BEVILACQUA, L.M. **Influência da granulometria na atividade antioxidante e na extração de compostos bioativos de *Ilex paraguariensis***. 2020. 38 f. TCC (Graduação) - Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

BEZERRA, F. M. D. H. et al. Pharmacological Potential of cis-jasmone in Adult Zebrafish (*Danio rerio*). **Planta medica**, v. 89, n. 5, p. 539–550, 2023.

BHARADVAJA, N.; GAUTAM, S.; SINGH, H. Natural polyphenols: a promising bioactive compounds for skin care and cosmetics. **Molecular Biology Reports**, 2023.

BIEBER, T. Disease modification in inflammatory skin disorders: opportunities and challenges. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 22, n. 8, p. 662-680, 2023.

BOFF, A. L. et al. Dermatopatologia. In: LEIRE, Katia Ramos Moreira; COSTA, Felipe D'Almeida. **Patologia Geral**. Brasília: SBP, Cap. 7. p. 175-201, 2022.

BOIREAU-ADAMEZYK, E.; BAILLET-GUFFROY, A.; STAMATAS, G. N. The stratum corneum water content and natural moisturization factor composition evolve with age and depend on body site. **International Journal of Dermatology**, v. 60, n. 7, p. 834-839, 2021.

BONCHAK, J. G. et al. Botanical complementary and alternative medicine for pruritus: a systematic review. **Current Dermatology Reports**, v. 6, p. 248-255, 2017.

BRAGA, D. C. et al. Multivariate correlation of the astringency sensory perception with the phenolic profiling of cashew apple genotypes. **Food Bioscience**, v. 41, p. 100931, 2021

BRANDÃO NETO, N.; FARIA, L. DE A.; MELO, F. C. L. DE. Identifying Technological Trends and Promoting Strategies to Boost Innovation and Technology Transfer: A Case

Study on the Patent Portfolio of Brazilian Public Research Institutions. **Journal of Aerospace Technology and Management**, v. 16, 2024.

BRASIL. **Glossário temático**: práticas integrativas e complementares em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Secretaria de Atenção À Saúde, 2018. 180 p.

BRASIL. Instrução Normativa nº 39, de 20 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos. **Anvisa**. Brasília, DF: Brasil, 21 ago. 2019. Seção 1, p. 74.

BRASIL. **Instrução Normativa nº 4, de 18 de junho de 2014**. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRAUN, C. et al. The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis. **European Journal of Dermatology**, v. 32, n. 4, p. 439-444, 2022.

BRITO, S.; BAEK, M.i; BIN, B.. Skin structure, physiology, and pathology in topical and transdermal drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 11, p. 1403, 2024.

BROEDERS, J. A.; ALI, U. A.; FISCHER, G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 75, n. 2, p. 410-419. e3, 2016.

BROGI, S. et al. In silico methods for drug design and discovery. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, p. 612, 2020.

BROHEM, C. A. et al. Comparison between fibroblasts and mesenchymal stem cells derived from dermal and adipose tissue. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 35, n. 5, p. 448-457, 2013.

BROOKS, S.G. et al. The Skin Acid Mantle: an update on skin pH. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 145, n. 3, p. 509-521, mar. 2025.

BRUHN, J. G.; RIVIER, L. Ethnopharmacology – A journal, a definition and a society. **Journal of Ethnopharmacology**, 2019.

BUGEL, S. M. et al. Comparative Developmental Toxicity of Flavonoids Using an Integrative Zebrafish System. **Toxicological Sciences**, v. 154, n. 1, p. 55–68, 2016.

BUCHNER, N. et al. Effect of thermal processing on the flavonols rutin and quercetin. **Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry**, v. 20, n. 21, p. 3229-3235, 2006.

BURTON, E. A.;BURGESS, H. A. A critical review of zebrafish neurological disease models– 2. Application: functional and neuroanatomical phenotyping strategies and chemical screens. **Oxford Open Neuroscience**, v. 2, p. 1-15, 2023.

BUSTAMANTE, C. F.; BARONE-JÚNIOR, C. Uma análise sobre as características da dermatite atópica: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 13, p. e10682, 2022.

CANO-PRIETO, C. et al. Triumphs and Challenges of Natural Product Discovery in the Postgenomic Era. **Annual Review of Biochemistry**, v. 93, n. 1, p. 411–445, 2024.

CARDOSO, I.C. et al. Influência da técnica de extração e do tamanho de partícula do material vegetal no teor de compostos fenólicos totais da tintura das folhas de *Alpinia zerumbet*. **Revista Fitos**, v. 11, p. 62-68, 25 set. 2017.

CARTAXO, L. M. C. Dermatite Atópica: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 33358-63, 2023.

CARVALHO, L. G.; POMPERMAIER, V. C. Tensionando o extrativismo vegetal em uma floresta pública: o termo de uso como instrumento de negociação. **Novos Cadernos NAEA**, v. 25, n. 3, 2022.

CASSAR, S. et al. Use of Zebrafish in Drug Discovery Toxicology. **Chemical Research in Toxicology**, v. 33, n. 1, p. 95–118, 2020.

CASTELLI, S.; SAMARITANI, G.; FRUNGILLO, A. Oral composition for hyperlipidemia and cardio-vascular risk factors control. , 2018. Italy.

CEFALI, L. C. et al. Evaluation of in vitro Solar Protection Factor (SPF), antioxidant activity, and cell viability of mixed vegetable extracts from *Dimorphandra mollis* Benth., *Ginkgo biloba* L., *Ruta graveolens* L., and *Vitis vinifera* L. **Plants**, v. 8, n. 11, 2019.

CHACHOUAY, N.; ZIDANE, L. Plant-derived natural products: a source for drug discovery and development. **Drugs and Drug Candidates**, v. 3, n. 1, p. 184-207, 2024.

CHAHARDEHI, A. M. et al. Zebrafish as a Successful Animal Model for Screening Toxicity of Medicinal Plants. **Plants**, v. 9, n. 10, p. 1345, 2020.

CHAICHIAN, S. et al. The Role of Quercetin for the Treatment of Endometriosis and Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 31, 2023.

CHAN, C. X.; ZUG, K. A. Diagnosis and management of dermatitis, including atopic, contact, and hand eczemas. **Medical Clinics**, v. 105, n. 4, p. 611-626, 2021.

CHANG, Y. et al. A guide to in silico drug design. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 49, 2022.

CHEN, M. et al. Analysis of flavonoid constituents from leaves of *Acanthopanax senticosus* Harms by electrospray tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 16, n. 4, p. 264-271, 2002.

CHEN, W. Y. et al. Annoying psoriasis and atopic dermatitis: a narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4898, 2022.

- CHEN, Y.; KIRCHMAIR, J. Cheminformatics in natural product-based drug discovery. **Molecular Informatics**, v. 39, n. 12, p. 2000171, 2020.
- CHENG, F. et al. In silico ADMET prediction: recent advances, current challenges and future trends. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 11, p. 1273-1289, 2013.
- CHERUBIM, D. J. DE L. et al. Polyphenols as natural antioxidants in cosmetics applications. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 2020.
- CHITTASUPHO, C. et al. Stability, permeation, and cytotoxicity reduction of capsicum extract nanoparticles loaded hydrogel containing wax gourd extract. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 12, p. 1538-1547, 2020.
- CHMIEL, M.; STOMPOR-GORĄCY, M. The spectrum of pharmacological actions of syringetin and its natural derivatives—a summary review. **Nutrients**, v. 14, n. 23, p. 5157, 2022.
- CHOI, E. H.; KANG, H. Importance of stratum corneum acidification to restore skin barrier function in eczematous diseases. **Annals of Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 1, 2023.
- CHOI, T. Y. et al. Zebrafish as an animal model for biomedical research. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 53, n. 3, p. 310-317, 2021.
- CHOVATIYA, R. Atopic dermatitis (eczema). **Jama**, v. 329, n. 3, p. 268-268, 2023.
- CHOVATIYA, R.; SILVERBERG, J. I. The heterogeneity of atopic dermatitis. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 21, n. 2, p. 172, 2022.
- CHUSRI, S. et al. Clinical outcomes of hospital-acquired infection with *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 7, p. 4172-4179, 2014.
- CIAŻYŃSKA, M. et al. The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 4337, 2021.
- CINTRA, P. et al. Toxicity of *Dimorphandra mollis* to workers of *Apis mellifera*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, p. 115-118, 2002.
- CINTRA, P.; BUENO, F. C.; BUENO, O. C.; et al. Astilbin toxicity to leaf-cutting ant *Atta sexdens rubropilosa* (Hymenoptera: Formicidae). **Sociobiology**, v. 45, n. 2, 2005.
- CINTRA, PRISCILA; MALASPINA, O.; BUENO, O. C.; et al. Oral toxicity of chemical substances found in *Dimorphandra mollis* (Caesalpiniaceae) against honeybees (*Apis mellifera*) (Hymenoptera: Apidae). **Sociobiology**, v. 45, n. 1, 2005.
- CLAUSEV, J. et al. Odor and colorant stabilized compositions. , 2022. Germany.
- CLAUSEV, J. et al. Composition comprising a UV-filter stabilizer. , 2024c. Germany.



CLAUSEV, J. et al. Composition with improved SPF and UVA photoprotection. , 2024a. Germany.

CLAUSEV, J. et al. Composition with improved water resistance. , 2024b. Germany.

CLAUSEV, J. et al. Compositions comprising an antimicrobial boosting agent. , 2024d. Germany.

COLE, C.; GAZEWOOD, J. Diagnosis and treatment of impetigo. **American family Physician**, v. 75, n. 6, p. 859-864, 2007.

CONCEIÇÃO, H. N. et al. Gerenciamento Efetivo da Dermatite Atópica Estratégias de Tratamento e Prevenção de Complicações. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 5, p. 2336-2348, 2024.

COSTA, D. B. et al. Assessing the potential distribution of Myracrodruon urundeuva-Allemão (Aroeira) in the Caatinga under climate change scenarios. **Frontiers in Forests and Global Change**, v. 8, p. 1519432, 2025.

COSTA, K. P. et al. Caracterização da cadeia produtiva da fava-d'anta na área de preservação ambiental do Rio Pandeiros, MG, Brasil. **Revista Fitos**, v. 15, n. Supl 1, p. 44-52, 2021.

CUCIO, D. M. Preparação cosmética para uso capilar.2010. Brazil.

DAINICHI, T.; HANAKAWA, S.; KABASHIMA, K. Classification of inflammatory skin diseases: a proposal based on the disorders of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity. **Journal of Dermatological Science**, v. 76, n. 2, p. 81-89, 2014.

DASH, S. N.; PATNAIK, L. Flight for fish in drug discovery: a review of zebrafish-based screening of molecules. **Biology Letters**, v. 19, n. 8, p. 20220541, 2023.

DAVIS, C. C.; CHOISY, P. Medicinal plants meet modern biodiversity science. **Current Biology**, v. 34, n. 4, p. 158-173, 2024.

DAWSON, N. et al. Protected areas and the neglected contribution of Indigenous Peoples and local communities: Struggles for environmental justice in the Caatinga dry forest. **People and Nature**, v. 5, n. 6, p. 1739-1755, 2023.

DESSINIOTI, C; KATSAMBAS, A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. **Clinics in Dermatology**, v. 35, n. 2, p. 163-167, 2017.

DE ROSSO, M. et al. Identification of new flavonols in hybrid grapes by combined liquid chromatography–mass spectrometry approaches. **Food Chemistry**, v. 163, p. 244-251, 2014.

DI STEFANO, A. et al. Oxidative and Nitrosative Stress in the Pathogenesis of Obstructive Lung Diseases of Increasing Severity. **Current Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 42, 2020.

DIAS, M.C; PINTO, D.C.G.A.; SILVA, A.M.S. Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. **Molecules**, v. 26, n. 17, p. 5377, 2021.

- DIAZ, A.; GUTTMAN-YASSKY, E. Topical agents for the treatment of atopic dermatitis. **Expert review of clinical immunology**, v. 15, n. 4, p. 369-382, 2019.
- DIMA, C. et al. Bioavailability of nutraceuticals: Role of the food matrix, processing conditions, the gastrointestinal tract, and nanodelivery systems. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, 2020.
- DING, Ying et al. Identification of Secondary Metabolites in *Flammulina velutipes* by UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS. **Journal of Food Quality**, v. 2021, n. 1, p. 4103952, 2021.
- DINI, I.; LANERI, S. The new challenge of green cosmetics: Natural food ingredients for cosmetic formulations. **Molecules**, 2021.
- DIVER, M. M. et al. Sensory TRP channels in three dimensions. **Annual review of biochemistry**, v. 91, n. 1, p. 629–649, 2022.
- DOMINGO-FERNÁNDEZ, D. et al. Modern drug discovery using ethnobotany: a large-scale cross-cultural analysis of traditional medicine reveals common therapeutic uses. **Isience**, v. 26, n. 9, p. 107729, 2023.
- DÔRES, R. G. R. das. **Análise morfológica e fitoquímica da fava d'anta (*Dimorphandra mollis* Benth.)**. 2007. 374 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Fitotecnia, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2007.
- DRESCH, R. R.; CARVALHO, J. G. Análise dos Programas de Fitoterapia e de Farmácias Vivas no Sistema Único de Saúde - SUS. **Revista Fitos**, v. 15, n. Supl 1, p. 22-34, 2021.
- DRUCKER, A. M. et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. **British Journal of Dermatology**, v. 178, n. 3, p. 768-775, 2018.
- DRUZHILOVSKIY, D. S. et al. Online resources for the prediction of biological activity of organic compounds. **Russian Chemical Bulletin**, v. 65, p. 384-393, 2016.
- DRUZHILOVSKIY, D. S. et al. Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. **Russian Chemical Bulletin**, v. 66, p. 1832-1841, 2017.
- DUBEY, S. K. et al. Emerging trends of nanotechnology in advanced cosmetics. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 2022.
- EGEBERG, A. et al. Clinical characteristics, symptoms and burden of psoriasis and atopic dermatitis in adults. **British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 1, p. 128-138, 2020.
- EYERICH, K.; EYERICH, S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 5, p. 692-703, 2018.
- FARIA-SILVA, C. et al. Feeding the skin: A new trend in food and cosmetics convergence. **Trends in Food Science and Technology**, 2020.

FAST, D. J. et al. Antioxidant dietary supplement and related method., U.S. Patent , 2013.

FERNANDEZ, E.; AMORIM, E. ***Dimorphandra campinarum* (Fabaceae). Lista Vermelha da Flora Brasileira:** Centro Nacional de Conservação da Flora. Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2018. Disponível em: [https://proflora.jbrj.gov.br/html/Dimorphandra%20campinarum\\_2018.html](https://proflora.jbrj.gov.br/html/Dimorphandra%20campinarum_2018.html). Acesso em: 07 maio 2025.

FERREIRA, L. L. G; ANDRICOPULO, A. D. ADMET modeling approaches in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 5, p. 1157-1165, 2019.

FERREIRA, R. B.; PARREIRA, M. R.; NABOUT, J. C. Is there concordance between Science and Technology in Natural Science? Mapping the relationship among number of papers and patents from research on Cerrado plants. **World Patent Information**, v. 69, 2022.

FIALOVÁ, S. B. et al. Antibacterial Activity of Medicinal Plants and Their Constituents in the Context of Skin and Wound Infections, Considering European Legislation and Folk Medicine - A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. e 10746, 4 out. 2021.

FIDELES, L. S. et al. Role of rutin in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: prevention of histological damage and reduction of inflammation and oxidative stress. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2786, 2020.

FILIMONOV, D. A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 50, p. 444-457, 2014.

FISHBEIN, A. B. et al. Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 1, p. 91-101, 2020.

FOLGOSI, M. et al. New law of Brazilian biodiversity: Legal aspects and impact in the field of biotechnology. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 93, 2021.

FONSECA, S. G. C. **Farmacotécnica de Fitoterápicos**. Fortaleza: UFC, 2005. 64 p. Disponível em: <https://farmacotecnica.ufc.br/wp-content/uploads/2019/11/farmacot-fitoterapicos.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2025.

FONTANA, F. et al. Requirements for animal experiments: problems and challenges. **Small**, v. 17, n. 15, p. 2004182, 2021.

FRAZIER, W.; BHARDWAJ, N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, v. 101, n. 10, p. 590-598, 2020.

FREITAS, J. C. C. et al. Desenvolvimento de produtos fitoterápicos adjuvantes no tratamento da leishmaniose visceral canina., 2020.

FREITAS, S. et al. Flavonoids inhibit angiogenic cytokine production by human glioma cells. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 6, p. 916-921, 2011.

FU, Y. T. et al. Human pediculosis, a global public health problem. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 11, n. 1, p. 58, 2022.

FUJII, M. Current understanding of pathophysiological mechanisms of atopic dermatitis: interactions among skin barrier dysfunction, immune abnormalities and pruritus. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 1, p. 12-19, 2020.

GAFNER, S. et al. Botanical ingredient forensics: detection of attempts to deceive commonly used analytical methods for authenticating herbal dietary and food ingredients and supplements. **Journal of Natural Products**, v. 86, n. 2, p. 460 - 472, 2023.

GANDHI, M. A.; PATIL, B. K. Sushruta: The Father of Surgery and Ancient Medical Innovations. **Cureus**, v. 16, n. 9, 2024.

GARZONI, F. S. M.; CARVALHO, V. G. Pediculose: fatos históricos sobre a doença e a busca persistente pelo tratamento ideal. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p.e7135, 2021.

GAUTHIER, V. et al. Fibroblast heterogeneity: Keystone of tissue homeostasis and pathology in inflammation and ageing. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1137659, 2023.

GEOGHEGAN, J. A.; IRVINE, A. D.; FOSTER, T. J. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. **Trends in Microbiology**, v. 26, n. 6, p. 484-497, 2018.

GHADDAR, B.; DIOTEL, N. Zebrafish: a new promise to study the impact of metabolic disorders on the brain. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5372, 2022.

GIAVINA-BIANCHI, M. H.; GIAVINA-BIANCHI, P.; RIZZO, L. V. Dupilumabe no tratamento da dermatite atópica grave refratária à imunossupressão sistêmica: relato de caso. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, p. eRC4599, 2019.

GIORDANO, D. et al. Drug design by pharmacophore and virtual screening approach. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 5, p. 646, 2022.

GOH, M. S. Y; YUN, J. S. W; SU, J. C. Management of atopic dermatitis: a narrative review. **Medical Journal of Australia**, v. 216, n. 11, 2022.

GONÇALVES, R. F. S. et al. Advances in nutraceutical delivery systems: From formulation design for bioavailability enhancement to efficacy and safety evaluation. **Trends in Food Science and Technology**, 2018.

GONÇALVES, S. et al. Soothing the Itch: The Role of Medicinal Plants in Alleviating Pruritus in Palliative Care. **Plants**, v. 13, n. 24, p. 3515, 2024.

GOODERHAM, M. J. et al. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 3, p. S28-S36, 2018.

- GÓRNIAK, I; BARTOSZEWSKI, R; KRÓLICZEWSKI, J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. **Phytochemistry Reviews**, v. 18, p. 241-272, 2019.
- GOVINDARAGHAVAN, S.; SUCHER, N. J. Quality assessment of medicinal herbs and their extracts: Criteria and prerequisites for consistent safety and efficacy of herbal medicines. **Epilepsy & Behavior**, v. 52, p. 363-371, 2015.
- GRABOWSKI, H. G.; DIMASI, J. A.; LONG, G. The roles of patents and research and development incentives in biopharmaceutical innovation. **Health Affairs**, v. 34, n. 2, 2015.
- GRIFFITHS, C. E. M; VAN DE KERKHOF, P.; CZARNECKA-OPERACZ, M. Psoriasis and atopic dermatitis. **Dermatology and Therapy**, v. 7, p. 31-41, 2017.
- GUNNARSSON, M. et al. Extraction of natural moisturizing factor from the stratum corneum and its implication on skin molecular mobility. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 604, p. 480-491, 2021.
- GUPTA, A. K. et al. Onychomycosis: a review. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 9, p. 1972-1990, 2020.
- GUPTA, V. et al. Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals—A Review of Latest Advancements. **Gels**, 2022.
- HAIDER, K. et al. Free radical scavengers: An overview on heterocyclic advances and medicinal prospects. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 204, p. 112607, 2020.
- HANO, C.; TUNG MUNNITHUM, D. Plant Polyphenols, More than Just Simple Natural Antioxidants: Oxidative Stress, Aging and Age-Related Diseases. **Medicines**, v. 7, n. 5, 2020.
- HARISHKUMAR, R. et al. Toxicity and Selective Biochemical Assessment of Quercetin, Gallic Acid, and Curcumin in Zebrafish. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 12, p. 1969–1976, 2019.
- HARKINS, C. P.; HOLDEN, M. T. G.; IRVINE, Alan D. Antimicrobial resistance in atopic dermatitis: need for an urgent rethink. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 122, n. 3, p. 236-240, 2019.
- HARTMAN-ADAMS, H.; BANVARD, C.; JUCKETT, G. Impetigo: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, v. 90, n. 4, p. 229-235, 2014.
- HARVEY, J. et al. The long-term safety of topical corticosteroids in atopic dermatitis: a systematic review. **Skin Health and Disease**, v. 3, n. 5, p. e268, 2023.
- HASHEMI, B. et al. Green solvents and approaches recently applied for extraction of natural bioactive compounds. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 157, p. 116732, 2022.
- HASHEMI, B.; SHIRI, F.; ŠVEC, F.; NOVÁKOVÁ, L. Green solvents and approaches recently applied for extraction of natural bioactive compounds. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, 2022.

HEILBRONNER, S; FOSTER, T. J. Staphylococcus lugdunensis: a skin commensal with invasive pathogenic potential. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 2, p. 10.1128/cmr.00205-20, 2021.

HEINRICH, M. et al. Herbal medicine use in the UK and Germany and pharmacy practice - A commentary. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, 2023.

HERMAN, A.;HERMAN, A. P. Antimicrobial peptides activity in the skin. **Skin Research and Technology**, v. 25, n. 2, p. 111-117, 2019.

HERRERA-CASTILLO, W. A.; HERRERA-JARAMILLO, M. I. Impétigo, celulitis, ericípela & foliculitis en pacientes pediátricos. **Revista Científica Arbitrada en Investigaciones de la Salud GESTAR**, v. 6, n. 12 Ed. esp., p. 94-128, 2 oct. 2023.

HIROBE, T. Keratinocytes regulate the function of melanocytes. **Dermatologica Sinica**, v. 32, n. 4, p. 200-204, 2014.

HOMMA, A. K. O. Extrativismo vegetal ou plantio: qual a opção para a Amazônia?. **Estudos Avançados**, v. 26, p. 167-186, 2012.

HON, K. L. et al. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. **Drugs in Context**, v. 7, p. 212530, 2018.

HOPKINS, H. C. F; SILVA, G. S. *Inga pectinata*, basionym of *Parkia pectinata*, from the Río Casiquiare, Venezuela, is synonymized with *Dimorphandra cuprea* (Leguminosae: Caesalpinioideae: Dimorphandreae). **Willdenowia**, v. 55, n. 1, p. 51-65, 2025.

HUANG, S.-Y. et al. A novel zebrafish model to provide mechanistic insights into the inflammatory events in carrageenan-induced abdominal edema. **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e104414, 2014.

HUBINGER, S. Z.; SALGADO, H.; MOREIRA, R. R. D. Controles físico, físico-químico, químico e microbiológico dos frutos de *Dimorphandra mollis* Benth., Fabaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 690-696, 2009.

IMANI, A. et al. Molecular mechanisms of anticancer effect of rutin. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 5, p. 2500-2513, 2021.

IRRI. International Rice Research Institute. ***Dimorphandra campinarum* Ducke**. 2025. Disponível em: <https://gringlobal.irri.org/gringlobal/taxon/taxonomydetail?id=436112>. Acesso em: 08 maio 2025.

ISRAYILOVA, A. et al. From plant to patient: A historical perspective and review of selected medicinal plants in dermatology. **JID Innovations**, p. 100321, 2024

JACOB, M. T. Cosmetic compositions comprising *Pilocarpus jaborandi*, *Aloe vera* extracts. , 1996. Brazil.

JARMUSCH, S. A. et al. Advancements in capturing and mining mass spectrometry data are transforming natural products research. **Natural Product Reports**, 2021.

JALALI, O. et al. Protocatechuic acid as a topical antimicrobial for surgical skin antisepsis: preclinical investigations. **JBJS Open Access**, v. 5, n. 3, p. e19, 2020.

JAGANATH, I. B. et al. In vitro catabolism of rutin by human fecal bacteria and the antioxidant capacity of its catabolites. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 47, n. 8, p. 1180-1189, 2009.

JELIC, M. D. et al. Oxidative stress and its role in cancer. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 17, n. 1, p. 22-28, 2021.

JESUS, C. S. DE; CARDOSO, D. DE O.; SOUZA, C. G. DE. Motivational factors for patenting: A study of the Brazilian researchers profile. **World Patent Information**, v. 75, 2023.

JONES, J. A.; MONTESINOS, C. A. Method and composition for ameliorating the effects for a subject exposed to radiation or other sources of oxidative stress. , 2013. United States.

JOSHI, A. A. et al. Microbial derived antimicrobial peptides as potential therapeutics in atopic dermatitis. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1125635, 2023.

JUCÁ, M. M. et al. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. **Natural Product Research**, 2020.

KAGGWA, B. et al. Application of the herbal chemical marker ranking system (Herb MaRS) to the standardization of herbal raw materials: a case study. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 23, n. 1, p. 348, 2023.

KANASHIRO, A. et al. Modulatory effects of rutin on biochemical and hematological parameters in hypercholesterolemic Golden Syrian hamsters. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, p. 67-72, 2009.

KANO, T. et al. Modeling of age-related neurological disease: utility of zebrafish. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 16, p. 1399098, 2024.

KAR, S.; LESZCZYNSKI, J. Open access in silico tools to predict the ADMET profiling of drug candidates. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 15, n. 12, p. 1473-1487, 2020.

KARUPPAGOUNDER, V. et al. Molecular targets of quercetin with anti-inflammatory properties in atopic dermatitis. **Drug Discovery Today**, 2016.

KHAN, H. Medicinal plants in light of history: recognized therapeutic modality. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 19, n. 3, p. 216-219, 2014.

KHATTRI, S. et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 6, p. 1626-1634, 2014.

KHAVKIN, J.; ELLIS, D. A. F. Aging skin: histology, physiology, and pathology. **Facial Plastic Surgery Clinics**, v. 19, n. 2, p. 229-234, 2011.

KIM, K. et al. Efficacy and safety of low-dose cyclosporine relative to immunomodulatory drugs used in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 4, p. 1390, 2023.

KIM, K.; HUH, Y. J; LIM, K. M. Anti-pigmentary natural compounds and their mode of action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6206, 2021.

KINGDON, A. D.H; ALDERWICK, L. J. Structure-based in silico approaches for drug discovery against *Mycobacterium tuberculosis*. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 19, p. 3708-3719, 2021.

KLEIN-JÚNIOR, L. C. et al. Quality control of herbal medicines: From traditional techniques to state-of-the-art approaches. **Planta Medica**, v. 87, n. 12/13, p. 964-988, 2021.

KOSKERIDIS, F. et al. Treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 26, n. 6, p. 613-621, 2022.

KOUTSALIARIS, I. K. et al. Inflammation, Oxidative Stress, Vascular Aging and Atherosclerotic Ischemic Stroke. **Current Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 34, 2021.

KRÓL, M; KEPINSKA, M. Human nitric oxide synthase—Its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 56, 2020.

KUT, K. et al. Antioxidant properties of hispidulin. **Natural Product Research**, v. 36, n. 24, p. 6401-6404, 2022.

KUMAR, A. et al. Therapeutic and cosmeceutical role of glycosylated natural products in dermatology. **Phytotherapy Research**, v. 37, n. 4, p. 1574-1589, 2023.

KWAK, Y.; KIM, Y. Health-related quality of life and mental health of adults with atopic dermatitis. **Archives of Psychiatric Nursing**, v. 31, n. 5, p. 516-521, 2017.

LAGUNIN, A. A. et al. CLC-Pred 2.0: A Freely Available Web Application for In Silico Prediction of Human Cell Line Cytotoxicity and Molecular Mechanisms of Action for Druglike Compounds. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1689, 2023.

LAMBERT, R. Treatment for pancreatic adenocarcinoma and other cancers of epithelial origin. , 2012. United States.

LAMBERT-MOREIRA, L. G. et al. Reflections and Perspectives on the Caatinga Drylands for the Development of Bioactive Plant Products as Medicine. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 1-14, 2025.



LANDIM, L. P.; FEITOZA, G. S.; COSTA, J. G. M. Development and validation of a HPLC method for the quantification of three flavonoids in a crude extract of *Dimorphandra gardneriana*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, p. 58-64, 2013.

LANDINI, L. et al. TRPA1 role in inflammatory disorders: What is known so far? **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 9, p. 4529, 2022.

LEE, J.; KIM, Y. Quercetin composition having lipid lowering efficacy. , 2008. South Korea.

LEE, J.; KWON, K. H. Sustainable changes in beauty market trends focused on the perspective of safety in the post-coronavirus disease-19 period. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 2022.

LEE, K. Y. et al. Zebrafish models for functional and toxicological screening of nanoscale drug delivery systems: promoting preclinical applications. **Bioscience reports**, v. 37, n. 3, 2017.

LEITE, D, O. D. et al. Evaluation of solvents extractors of rutin from *Dimorphandra gardneriana* (Leguminosae) and in vitro antioxidant tests. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 16802-16818, 2020.

LEITE, P. M.; CAMARGOS, L. M.; CASTILHO, R. O. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 41, p. 101270, 2021.

LEUNG, A. K. et al. Tinea corporis: an updated review. **Drugs In Context**, v. 9, p. 1-12, 20 jul. 2020.

LI, S. et al. Chemical markers for the quality control of herbal medicines: an overview. **Chinese Medicine**, v. 3, p. 1-16, 2008.

LI, Y. et al. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. **Plant physiology and biochemistry**, v. 148, p. 80-89, 2020.

LIMA, V. A. et al. Zebrafish: A versatile model organism for toxicological research and applications. **Advances in research**, v. 25, n. 5, p. 387–396, 2024.

LIMA, C. P. et al. Dermatite Atópica - revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. e68860, 2024.

LIMA, E. A.; ANDRADE, L. G. Atenção farmacêutica no tratamento de doenças de pele: Dermatite Atópica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 11, p. 1065-1078, 2023.

LIMA, J.; DALLARI, S. The global strategy on public health, innovation and intellectual property: Establishment of a priority order for research and development needs in Brazil. **Saude e Sociedade**, v. 29, n. 2, 2020.

LIMA, M. G. B. Just transition towards a bioeconomy: Four dimensions in Brazil, India and Indonesia. **Forest Policy and Economics**, v. 136, p. 102684, 2022.

- LIMA, V. A. et al. Zebrafish: A versatile model organism for toxicological research and applications. **Advances in research**, v. 25, n. 5, p. 387–396, 2024.
- LIN, F. J. et al. Recent development in zebrafish model for bioactivity and safety evaluation of natural products. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 31, p. 8646-8674, 2022.
- LINK, A. N.; SIEGEL, D. S.; VAN FLEET, D. D. Public science and public innovation: Assessing the relationship between patenting at U.S. National Laboratories and the Bayh-Dole Act. **Research Policy**, v. 40, n. 8, 2011.
- LIU, J. et al. Application of the zebrafish model in human viral research. **Virus Research**, v. 341, p. 199327, 2024.
- LIU, J. K. Natural products in cosmetics. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 12, n. 1, p. 40, 2022.
- LOPES, C. M. C. et al. Phytotherapy: yesterday, today, and forever?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, n. 9, p. 765-768, 2018.
- LOPES, N. P.; ROBERTO DA SILVA, R. From structural determination of natural products in complex mixtures to single cell resolution: Perspectives on advances and challenges for mass spectrometry. **Frontiers in Natural Products**, v. 2, 2023.
- LOUREIRO, A. A.; SILVA, M. F. Estudo dendrológico e anatômico do lenho de 7 espécies e 3 subespécies de *Dimorphandra* (Leguminosae-Caesalpinioideae). **Acta Amazonica**, v. 11, n. 3, p. 561-582, 1981.
- LOVELL, C.; PAULSEN, E.; LEPOITTEVIN, J. P. Adverse Skin Reactions to Plants and Plant Products. In: JOHANSEN, Jeanne Duus et al. **Contact Dermatitis**. 6. ed. Cham: Springer Nature Switzerland, Cap. 46. p. 933-980, 2021.
- LIMA, C. M. G. et al. Desenvolvimento e caracterização físico-química de farinha de batata-doce (*Ipomoea batatas* L.) com adição de linhaça marrom (*Linum usitatissimum* L). **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 6, p. 5185-5193, 2019.
- LUBA, M. C. et al. Common benign skin tumors. **American Family Physician**, v. 67, n. 4, p. 729-738, 2003.
- LUBRANO, C.; MILESI, S. Preparing flavonoid glycoside oligomer comprises solubilizing flavonoid glycoside in mixture comprising glycerin, ethanol and aqueous solution to obtain solution having flavonoid and polymerizing solubilized flavonoid glycoside by laccase. , 2009. France.
- LUKIC, M. et al. Formulation of topical acidic products and acidification of the skin– Contribution of glycolic acid. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 43, n. 4, p. 419-431, 2021.

LUKIĆ, M.; PANTELIĆ, I.; SAVIĆ, S. D. Towards optimal pH of the skin and topical formulations: From the current state of the art to tailored products. **Cosmetics**, v. 8, n. 3, p. 69, 2021.

MABETANA, K. P. F. Extrativismo de Produtos Florestais Não Madeireiros como mecanismo para a conservação da floresta na amazônia. **Revista Políticas Públicas & Cidades**, v. 13, n. 2, p. e1258, 2024.

MACRAE, C. A. et al. Zebrafish as tools for drug discovery. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 14, n. 10, p. 721–731, 2015.

MAGALHÃES, F. E. A. et al. Adult zebrafish (*Danio rerio*): an alternative behavioral model of formalin-induced nociception. **Zebrafish**, v. 14, n. 5, p. 422-429, 2017.

MAGALHÃES, F. E. A. et al. Adult zebrafish (*Danio rerio*) as a model for the study of antinociceptive 10.1089/zeb.2018.1633, 2018.

MAIUOLO, J. et al. Nutraceuticals and cancer: Potential for natural polyphenols. **Nutrients**, 2021.

MAKRIS, D. P; ROSSITER, J. T. Heat-induced, metal-catalyzed oxidative degradation of quercetin and rutin (quercetin 3-O-rhamnosylglucoside) in aqueous model systems. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 9, p. 3830-3838, 2000.

MANGONI, A. A. et al. Asymmetric Dimethylarginine: a Key Player in the Pathophysiology of Endothelial Dysfunction, Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis? **Current Pharmaceutical Design**, v. 27, n. 18, 2021.

MANSOORI, B. et al. Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, 2019.

MARAHATHA, R. et al. Pharmacologic activities of phytosteroids in inflammatory diseases: mechanism of action and therapeutic potentials. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 9, p. 5103-5124, 2021.

MARIANO, I. A. et al. Dermatite atópica na infância - uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fisiopatogênese, fatores de risco, diagnóstico, abordagem medicamentosa, cuidados com a pele, complicações, prognóstico e qualidade de vida. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. e67848, 2024.

MARQUES, M. M. M. et al. Antiviral and antioxidant activities of sulfated galactomannans from plants of Caatinga Biome. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, n. 1, p. 591214, 2015.

MARRELLI, M. et al. Applications of Natural Compounds in the Photodynamic Therapy of Skin Cancer. **Current Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 12, 2014.

MARRON, S. E. et al. Psychosocial impact of atopic dermatitis in adults: a qualitative study. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 111, n. 6, p. 513-517, 2020.

MARTIN, M.; CHANTEMARGUE, B.; TROUILLAS, P. Skin Hydration by Natural Moisturizing Factors, a Story of H-Bond Networking. **The Journal of Physical Chemistry. B**, v. 129, n. 3, p. 844-852, 2025.

MARTINS, L. V. et al. Prospecção Fitoquímica Preliminar de *Dimorphandra mollis* Benth (Fabaceae-Mimosoideae). **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, n. S2, p. 828-830, 2007.

MASSELLA, D. et al. Bio-functional textiles: Combining pharmaceutical nanocarriers with fibrous materials for innovative dermatological therapies. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 8, p. 403, 2019.

MASTALOUDIS, A.; WOOD, S. M.; BARTLETT, M.; HESTER, S. Nutritional compositions and associated methods. , 2006. United States.

MASTALOUDIS, A.; WOOD, S.; BARGER, J. L.; et al. Oral formulations for promoting cellular purification. , 2012. United States.

MATOS, F. J. A. **Introdução a fitoquímica experimental**. 3. ed, Fortaleza: Edições UFC, 150p, 2009.

MAYAKRISHNAN, V. et al. Chemical composition analysis and assessment of antioxidant and anti-inflammatory activities of crude extract of *Flueggea leucopyrus* on carrageenan-induced paw edema in wistar albino rats. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 13, n. 8, 2024.

MCGURRAN, H. et al. Risk Reduction and Prevention of Alzheimer's Disease: Biological Mechanisms of Diet. **Current Alzheimer Research**, v. 17, n. 5, 2020.

MCKENNA, M.; ALLMAN, M.; HARGEST, R. Surgical anatomy of the skin. **Surgery (Oxford International)**, v. 42, n. 11, p. 781-787, 2024.

MENEZES-FILHO, A. C. P. ; CASTRO, C. F. S. Identificação das classes de metabólitos secundários em extratos etanólicos foliares de *Campomanesia adamantium*, *Dimorphandra mollis*, *Hymenaea stigonocarpa*, *Kielmeyera lathrophytum* e *Solanum lycocarpum*. **Estação Científica**, v. 9, n. 1, p. 89-101, 2019.

MENEZES-FILHO, A. C. P. et al. Atividade antioxidante, conteúdo de fenólicos totais, carotenóides e provitamina A em extratos vegetais do Cerrado goiano. **Uniciências**, v. 22, n. 1, p. 28-32, 2018.

MENKE, A. L. et al. Normal anatomy and histology of the adult zebrafish. **Toxicologic Pathology**, v. 39, n. 5, p. 759-775, 2011.

MENON, G. R.; FAST, D. J. Anti-allergy composition and related method. , 2005. United States.

METWALY, A. M. et al. Traditional ancient Egyptian medicine: A review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 10, p. 5823-5832, 2021.

MICHALAK, M. Plant extracts as skin care and therapeutic agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15444, 2023.

MICHEL-SALAUN, F.; CONEGGO, N. Combination of natural antioxidants. , 2016. France.

MIJALJICA, D. et al. The Origin, Intricate Nature, and Role of the Skin Surface pH (pHSS) in Barrier Integrity, Eczema, and Psoriasis. **Cosmetics**, v. 12, n. 1, p. 24, 2025.

MIKULICH, A. V. et al. Potential of using medicinal plant extracts as photosensitizers for antimicrobial photodynamic therapy. **Photochemistry and Photobiology**, 2024.

MIKLASIŃSKA, M. et al. Antibacterial activity of protocatechuic acid ethyl ester on *Staphylococcus aureus* clinical strains alone and in combination with antistaphylococcal drugs. **Molecules**, v. 20, n. 8, p. 13536-13549, 2015.

MIKLAVČIČ-VIŠNJEVEC, A. et al. HPLC-DAD-qTOF compositional analysis of the phenolic compounds present in crude tomato protein extracts derived from food processing. **Molecules**, v. 26, n. 21, p. 6403, 2021.

MIR, R. H. et al. Natural Anti-inflammatory Compounds as Drug Candidates in Alzheimer's Disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 23, 2020.

MIRANDA, R. S. et al. Antiinflammatory activity of natural triterpenes—An overview from 2006 to 2021. **Phytotherapy Research**, v. 36, n. 4, p. 1459-1506, 2022.

MODARRESI CHAHARDEHI, A.; ARSAD, H.; LIM, V. Zebrafish as a successful animal model for screening toxicity of medicinal plants. **Plants**, v. 9, n. 10, p. 1345, 2020.

MOHAMED, S. A.; HARGEST, R. Surgical anatomy of the skin. **Surgery (Oxford)**, v. 40, n. 1, p. 1-7, 2022.

MOLINEAU, J.; HIDEUX, M.; WEST, C. Chromatographic analysis of biomolecules with pressurized carbon dioxide mobile phases – A review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 2021.

MONAGAS, M. et al. Understanding plant to extract ratios in botanical extracts. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 981978, 2022.

MOREIRA, P. I. Entre extrativismo e ciência: a história da exploração da cera de carnaúba no Nordeste do Brasil na primeira metade do século XX. **Historia Ambiental Latinoamericana y Caribeña (HALAC)**, v. 12, n. 2, p. 107-139, 2022.

MOURA, V. B. et al. Riscos ambientais e segurança do coletor no extrativismo do fruto de açaízeiro na Amazônia Oriental. **Ciência Florestal**, v. 32, p. 597-616, 2022.

MUKHERJEE, P. K. et al. Development of Ayurveda – tradition to trend. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 197, p. 10-24, 2017.

MUVHULAWA, N. et al. Rutin ameliorates inflammation and improves metabolic function: A comprehensive analysis of scientific literature. **Pharmacological Research**, v. 178, p. 106163, 2022.

NAKAHARA, T. et al. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. **The Journal of Dermatology**, v. 48, n. 2, p. 130-139, 2020.

NAKAMURA, T. et al. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by quercetin and its analogs. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 80, n. 5, p. 949–954, 2016.

NAKOUTI, I; HOBBS, G; ALSTON, M. Acne vulgaris: the skin microbiome, antibiotics and whether natural products could be considered a suitable alternative treatment?. **Journal of Natural Products Discovery**, v. 1, n. 1, 2022.

NAPOLITANO, M. et al. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. **Dermatologic Therapy**, v. 35, n. 12, p. e15901, 2022.

NARLA, S.; SILVERBERG, J. I.; SIMPSON, E. L. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 86, n. 3, p. 628-636, 2022.

NASCIMENTO, J. E. T. et al. The orofacial antinociceptive effect of Kaempferol-3-O-rutinoside, isolated from the plant *Ouratea fieldingiana*, on adult zebrafish (*Danio rerio*). **Biomedicine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]**, v. 107, p. 1030–1036, 2018.

NASCIMENTO, K.M. et al. Otimização das condições de extração para compostos bioativos em barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) usando metodologia de superfície de resposta. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 24882-24898, 2020.

NCUBE, B.; FINNIE, J. F.; VAN STADEN, J. Quality from the field: The impact of environmental factors as quality determinants in medicinal plants. **South African Journal of Botany**, v. 82, p. 11-20, 2012.

NEAGU, M. et al. Langerhans cells — revising their role in skin pathologies. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 12, p. e2072, 2022.

NEGAHDARI, R. et al. Therapeutic benefits of rutin and its nanoformulations. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 4, p. 1719-1738, 2021.

NEGRELLE, R. R. B; ANACLETO, A. Extrativismo de bromélias no Estado do Paraná. **Ciência Rural**, v. 42, p. 981-986, 2012.

NENOFF, P. et al. Mycology – an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 12, n. 3, p. 188-210, 2014.

NEUBERG, M. et al. Knowledge, attitudes, psychosocial perspectives and Applied Epidemiology in the control of Head Lice (*Pediculosis capitis*) in Croatian Preschool

children: a qualitative study on Childcare Professionals and Health Coordinators. **Children**, v. 9, n. 1, p. 66, 2022.

NUNES, A. R. et al. Photoprotective potential of medicinal plants from Cerrado biome (Brazil) in relation to phenolic content and antioxidant activity. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 189, p. 119-123, 2018.

NOMURA, E. C. O. et al. Antinociceptive effects of ethanolic extract from the flowers of *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 150, n. 2, p. 583–589, 2013.

PEREIRA, O R. et al. Simultaneous characterization and quantification of phenolic compounds in *Thymus x citriodorus* using a validated HPLC–UV and ESI–MS combined method. **Food Research International**, v. 54, n. 2, p. 1773-1780, 2013.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OECD Guidelines for the Testing of Chemicals | Test Guideline No. 203 Fish, Acute Toxicity Testing**. [S. l.: s. n.], 2019. Disponível em: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-203-fish-acute-toxicity-test\\_9789264069961-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-203-fish-acute-toxicity-test_9789264069961-en). Acesso em: 02 nov. 2024.

OHNESORGE, N.; HEINL, C.; LEWEJOHANN, L. Current methods to investigate nociception and pain in zebrafish. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, p. 632634, 2021.

OLIVEIRA, A. F. et al. Anthelmintic activity of plant extracts from Brazilian savanna. **Veterinary Parasitology**, v. 236, p. 121-127, 2017.

OLIVEIRA, E.; NUNES, N. L. A.; COSTA, J. C. Biodiversity and health: prioritizing actions for productive inclusion, territorial development, and environmental conservation. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 29, p. e12882022, 2024.

OLIVEIRA, K. S.; REIS-NETO, A. F.. Extrativismo vegetal e conhecimentos tradicionais: perspectivas da Lei Federal n. 13.123/15 e o uso da mangabeira. **Revista Direito Ambiental e Sociedade**, v. 11, n. 3, 2021.

OLIVEIRA, L. S. S. V.; SOUSA, J. E.; DEUNER, M. C. Medicamentos fitoterápicos: Benefícios e Desvantagens do uso da Farmácia Viva. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 15, p. e151588, 2024.

OLIVEIRA, W. et al. Chronic anthropogenic disturbances and aridity negatively affect specialized reproductive traits and strategies of edible fruit plant assemblages in a Caatinga dry forest. **Forest Ecology and Management**, v. 514, p. 120214, 2022.

ONO, M. Compositions for treating diabetes or obesity. 2006. Japan.

OTTAVIANI, G.; MARTEL, S.; CARRUPT, P. A. Parallel artificial membrane permeability assay: a new membrane for the fast prediction of passive human skin permeability. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 13, p. 3948-3954, 2006.

OSINKA, K. et al. Novel therapeutic approaches to atopic dermatitis. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 66, p. 171-181, 2018.

OZDEMIR, A. A.; BASHAN, I.; SELVI, H. Evaluation of physician candidates' attitudes towards phytotherapy practices with a new scale. **Journal of Herbal Medicine**, v. 40, 2023.

PAL, D. (ed.). **Anti-Viral Metabolites from Medicinal Plants**. Cham: Springer Nature Switzerland, 1131 p. (Reference Series in Phytochemistry), 2024.

PAN, Y. et al. Langerhans cells: Central players in the pathophysiology of atopic dermatitis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 39, n. 2, p. 278-289, 2025.

PANT, P.; PANDEY, S.; DALL'ACQUA, S. The influence of environmental conditions on secondary metabolites in medicinal plants: A literature review. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 11, p. e2100345, 2021.

PASSOS-JÚNIOR, M. A. et al. A relação entre dermatite atópica e sintomas depressivos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 55, n. 1, 2022.

PATRÍCIO, K. P. et al. O uso de plantas medicinais na atenção primária à saúde: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 677-686, 2022.

PATRICK, G. J.; ARCHER, N. K.; MILLER, L. S. Which way do we go? Complex interactions in atopic dermatitis pathogenesis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 2, p. 274-284, 2021.

PATT, L. M. Compositions containing peptide copper complexes and phytochemical compounds, and methods related thereto. , 2004. United States.

PATTON, E. E.; ZON, L. I.; LANGENAU, D. M. Zebrafish disease models in drug discovery: from preclinical modelling to clinical trials. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 8, p. 611-628, 2021.

PEATE, I. Eczema: causes, symptoms and treatment in the community. **British Journal of Community Nursing**, v. 16, n. 7, p. 324-331, 2011.

PEDRO, D. A. Métodos alternativos ao uso de animais em ensino e pesquisa: evolução e panorama atual do Brasil. **Enciclopédia Biosfera**, v. 18, n. 37, p. 334-348, 2021.

PEDRO, D. A; BENTO, T. F. M. Legislação sobre alternativas à experimentação animal e métodos reconhecidos entre 2014 e 2022 no Brasil. **Pubvet**, v. 17, n. 04, p. 1-6, 2023.

PEIRIS, D. S. H. S. et al. Phytochemical screening for medicinal plants: Guide for extraction methods. **Asian Plant Research Journal**, v. 11, n. 4, p. 13-34, 2023.

PENA, J. et al. A comparison of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 11, n. 5, p. 1347-1359, 2023.



PEREIRA DA SILVA, A.; GERALDES, M.; DÍAZ-LANZA, A. M.; KOVACS, I.; COSTA, M. C. Family medicine physicians' perception and attitudes of herbal substances use in greater Lisbon region. **Phytomedicine**, v. 47, 2018.

PEREIRA, A. E. B. L. et al. Pharmacological Activities of the Genus *Passiflora* (Passifloraceae): A Patent Review . **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 28, 2022.

PEREIRA, F. DE C.; COSTA, H. G.; PEREIRA, V. Stimulating and inhibiting factors of patent filing with Brazilian universities. **International Journal of Entrepreneurship and Innovation Management**, v. 23, n. 3, p. 261-280, 2019.

PEREIRA, L. B. Impetigo - Review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 2, p. 293-299, 2014.

PEREIRA, L. G. B. et al. Biological activity of astilbin from *Dimorphandra mollis* against *Anticarsia gemmatilis* and *Spodoptera frugiperda*. **Pest Management Science**, v. 58, n. 5, 2002.

PETACCI, F. et al. Inhibition of peroxidase activity and scavenging of reactive oxygen species by astilbin isolated from *Dimorphandra mollis* (Fabaceae, Caesalpinioideae). **Biological Research**, v. 43, n. 1, p. 63-74, 2010.

PETROVSKA, B. B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy Reviews**, v. 6, n. 11, p. 1, 2012.

PETRUCCELLI, M. F. et al. Epidemiology and diagnostic perspectives of dermatophytoses. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 310, 2020.

PETRUK, G. et al. Antioxidants from plants protect against skin photoaging. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, n. 1, p. 1454936, 2018.

PHATALE, V. et al. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches. **Journal of Controlled Release**, v. 351, p. 361-380, 2022.

PLIKUS, M. V. et al. Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. **Cell**, v. 184, n. 15, p. 3852-3872, 2021.

POGODIN, P. V. et al. AntiBac-Pred: a web application for predicting antibacterial activity of chemical compounds. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 59, n. 11, p. 4513-4518, 2019.

POLAT, E.; KANG, K. Natural photosensitizers in antimicrobial photodynamic therapy. **Biomedicines**, v. 9, n. 6, 2021.

POMPELLI, M. F. et al. Leaf Area Estimation of *Cenostigma pyramidale*: A Native Brazilian Caatinga Species. **International Journal of Forestry Research**, v. 2024, n. 1, p. 8024418, 2024.

- PRAKOESWA, C. R. S. et al. Effectiveness and Tolerability of an Emollient “Plus” Compared to Urea 10% in Patients With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 2, p. e70051, 2025.
- PROKSCH, E. pH in nature, humans and skin. **The Journal of dermatology**, v. 45, n. 9, p. 1044-1052, 2018.
- PRPA, B. et al. Utilization of microscopic and macroscopic characteristics as part of quality control of herbal teas and tea mixtures and authentication of individual components. **Biologia Serbica**, v. 44, n. 2, p. 30-40, 31 dez. 2022.
- PURNAMASARI, I.; SARI, M. The Role of Dermoscopy in Diagnosis of Benign Skin Neoplasms. **Folia Medica Indonesiana**, v. 58, n. 1, p. 61-67, 2022.
- PUTRI, A. N. et al. Specific and non-specific parameters standardization of ethanolic 96% extract of kersen leaves (*Muntingia calabura* L.). **Pharmacognosy Journal**, v. 13, n. 6, 2021.
- RADEMACHER, F.; GLÄSER, R.; HARDER, J. Antimicrobial peptides and proteins: Interaction with the skin microbiota. **Experimental Dermatology**, v. 30, n. 10, p. 1496-1508, 2021.
- RAHAMAN, M. M. et al. Natural antioxidants from some fruits, seeds, foods, natural products, and associated health benefits: An update. **Food Science and Nutrition**, 2023.
- RAI, N.K. et al. Differential regulation of mitochondrial complex I and oxidative stress based on metastatic potential of colorectal cancer cells. **Oncology Letters**, v. 20, n. 6, p. 313, 2020.
- RAISZADEH, M. M. Compositions and methods for thromboembolism dissolution. , 2020. Brazil.
- RAMESH, M. M.;SHANKAR, N. S.;VENKATAPPA, A. H. Driving/Critical Factors Considered During Extraction to Obtain Bioactive Enriched Extracts. **Pharmacognosy Reviews**, v. 18, n. 35, 2024.
- REITAMO, S.; REMITZ, A. An update on current pharmacotherapy options in atopic dermatitis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 15, n. 11, p. 1517-1524, 2014.
- REMITZ, A. et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 12, p. 2074-2082, 2018.
- RIBEIRO, D. A. et al. Promising medicinal plants for bioprospection in a Cerrado area of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 3, 2014.
- RIBEIRO, R. V. et al. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 205, p. 69-102, 2017.

- RIBEIRO, R. V.; BIESKI, I. G. C.; BALOGUN, S. O.; MARTINS, D. T. DE O. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 205, 2017.
- RICARDO, L. G. P. S. **Estudos etnobotânicos e prospecção fitoquímica de plantas medicinais utilizadas na comunidade do Horto, Juazeiro do Norte (CE)**. 2011. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Florestais, Ecologia e Manejo dos Recursos Florestais, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2011.
- RICOTTI, C. et al. Malignant Skin Neoplasms. **Medical Clinics**, v. 93, n. 6, p. 1241-1264, 2009.
- RIDZUAN, P. M. et al. Mini review on dermatomycosis. **Journal of Science and Mathematics Letters**, v. 8, n. 1, p. 6-15, 2020.
- RIOS, A. R. et al. Dermatite atópica: um olhar sobre os tratamentos atuais. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 6, p. e7595, 2021.
- RIVA, A. et al. Conversion of rutin, a prevalent dietary flavonol, by the human gut microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 585428, 2020.
- RIVERA, R. G.; ORELLANA FANTONI, C.; GÁLVEZ, E.; et al. Using scientometrics to mapping Latin American research networks in emerging fields: the field networking index. **Scientometrics**, v. 129, n. 4, 2024.
- ROBERTS, M. S. et al. Topical drug delivery: History, percutaneous absorption, and product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 177, p. 113929, 2021.
- ROCHA, J. K. S. A.; OLIVEIRA, N. J. F.; WENCESLAU, R. R. Triagem fitoquímica de plantas abortivas do cerrado: barbatimão, buchinha-do-norte, panã, fava d'anta e tamboril. In: SILVA-MATOS, Raissa Rachel Salustriano da; MACHADO, N. A. F.; CORDEIRO, K. V. (org.). **Sistemas de Produção nas Ciências Agrárias 2**. Ponta Grossa: Atena, 2021. Cap. 24. p. 274-282.
- RONEY, M. ; ALUWI, M. F. F. M. The importance of in-silico studies in drug discovery. **Intelligent Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 578-579, 2024.
- ROSA, J. G. S. et al. Zebrafish larvae behavior models as a tool for drug screenings and pre-clinical trials: A review. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 12, 2022.
- ROSA, W. et al. In vivo anti-inflammatory activity of Fabaceae species extracts screened by a new ex vivo assay using human whole blood. **Phytochemical Analysis**, v. 32, n. 5, p. 859-883, 2021.
- ROSEGHINI, R. et al. The flavonoid rutin but not the alkaloid arborinine induces apoptosis in a B-cell hybridoma cell line. **Planta Medica**, v. 75, n. 05, p. 488-493, 2009.
- RUIZ, M. S. et al. Dermatite atópica: incidência, causas e tratamento. **Revista CPAQV - Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 16, n. 2, p. 1-5, 2024.

RUIZ-CANIZALES, J. et al. Mango Peel Phenolics Increase the Storage Stability and Cellular Antioxidant Activity of Carotenoid-Loaded Emulsions. **Waste and Biomass Valorization**, v. 15, n. 4, p. 2375-2384, 2024.

RUPPRECHT, J. K.; HUI, Y.H; MCLAUGHLIN, J. L. Annonaceous acetogenins: a review. **Journal of Natural Products**, v. 53, n. 2, p. 237-278, 1990.

SÁ, K. M. et al. Technology Prospection of Ora-pro-Nóbis (*Pereskia aculeata* Mill.): A Non-conventional Food Plant. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 18, n. 2, 2024.

SÁ, K. M. et al. Avaliando o impacto da política brasileira de plantas medicinais e fitoterápicos na formação superior da área de saúde. **Revista Ibero-Americana de Estudos em Educação**, v. 13, n. 3, 2018.

SALEEM, S.; KANNAN, R. R. Zebrafish: an emerging real-time model system to study Alzheimer's disease and neurospecific drug discovery. **Cell Death Discovery**, v. 4, n. 1, p. 45, 2018.

SAMARITANI, G.; CASTELLI, S. Formulations for use in the treatment of endometriosis and disorders therewith associated. , 2018. Italy.

SANTIAGO, M. R.; FÉLIX, M. S. Bioethical and practical aspects of experimentation with zebrafish embryos and adults. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 91, p. e00012024, 2024.

SANTOS, M. R. A.; LEMOS, R. B. Extrativismo e a comunicação para o desenvolvimento: o caso das quebradeiras de coco babaçu. **Latin American Journal of Business Management**, v. 12, n. 2, 2021.

SANTOS-NEVES, P. S. et al. Biocultural heritage of the Caatinga: a systematic review of Myrtaceae and its multiple uses. **Biological Reviews**, v. 99, n. 5, p. 1791-1805, 2024.

SANTOS, S. C. et al. Tannin composition of barbatimão species. **Fitoterapia**, v. 73, n. 4, p. 292-299, 2002.

SCHÄBITZ, A.; EYERICH, K.; GARZORZ-STARK, N. So close, and yet so far away: The dichotomy of the specific immune response and inflammation in psoriasis and atopic dermatitis. **Journal of Internal Medicine**, v. 290, n. 1, p. 27-39, 2021.

SCHAPER-GERHARDT, K. et al. The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 3, p. 490-502, 2020.

SCHILD, J. et al. The role of ceramides in skin barrier function and the importance of their correct formulation for skincare applications. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 46, n. 4, p. 526-543, 2024.

SCHOFIELD, J. Benign skin tumours. **Medicine**, v. 37, n. 6, p. 309-311, 2009.

SEIDEL, T. et al. Applications of the pharmacophore concept in natural product inspired drug design. **Molecular Informatics**, v. 39, n. 11, p. 2000059, 2020.

- SEMWAL, R. et al. Health benefits and limitations of rutin - A natural flavonoid with high nutraceutical value. **Phytochemistry Letters**, v. 46, p. 119-128, 2021.
- SEPTEMBRE-MALATERRE, A. et al. Focus on the high therapeutic potentials of quercetin and its derivatives. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n. 1, p. 100220, 2022.
- SESSO, P. P. et al. Rutina: uma revisão sobre suas aplicações, fontes e potencial emprego do trigo mourisco como alternativa sustentável. **Caderno Pedagógico**, v. 22, n. 6, p. e15497, 2025.
- SHAIKH, J. R.; PATIL, M. Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. **International Journal of Chemical Studies**, v. 8, n. 2, p. 603-608, 2020.
- SHAO, X. et al. Frontier of toxicology studies in zebrafish model. **Journal of Applied Toxicology**, v. 44, n. 4, p. 488-500, 2024.
- SHARAF, M. S. Scabies: Immunopathogenesis and pathological changes. **Parasitology Research**, v. 123, n. 3, p. 149, 2024.
- SHARMA, K. et al. Saponins: A concise review on food related aspects, applications and health implications. **Food Chemistry Advances**, v. 2, p. 100191, 2023.
- SHERAZ, M. A. et al. Factors affecting formulation characteristics and stability of ascorbic acid in water-in-oil creams. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 36, n. 5, p. 494-504, 2014.
- SHIBU, M. A.; BHARATH, M.; VELMURUGAN, B. K. Regulating Inflammation Associated Ferroptosis - A Treatment Strategy for Parkinson Disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 33, 2021.
- SiBBr - Sistema de Informação Sobre a Biodiversidade Brasileira. *Dimorphandra mollis* Benth. 2025. Disponível em: <https://ala-bie.sibbr.gov.br/ala-bie/species/287003#overview>. Acesso em: 30 mar. 2025.
- SIEGELS, D. et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. **Allergy**, v. 76, n. 4, p. 1053-1076, 2021.
- SILVA, A. P. et al. Family medicine physicians' perception and attitudes of herbal substances use in greater Lisbon region. **Phytomedicine**, v. 47, p. 1-11, 2018.
- SILVA, G. S. da et al. Esclarecendo as relações taxonômicas e geográficas entre *Dimorphandra gardneriana* Tul. e *Dimorphandra mollis* Benth. no cerrado brasileiro. In: REUNIÃO NORDESTINA DE BOTÂNICA, 38, São Luís. **Anais [...]**. São Luís: Sbb, 2023.
- SILVA, G. S.; HOPKINS, M. J. G. New record of Fabaceae (Caesalpinioideae) for Brazil: *Dimorphandra davisii* Sprague & Sandwith. **Biota Amazônia**, v. 8, p. 63-64, 2018.
- SILVA, W. A. et al. Extrativismo vegetal da fava d'anta *Dimorphandra* spp. (Fabaceae) na Floresta Nacional do Araripe- Apodi, Estado do Ceará, NE Brasil. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental e Sustentabilidade**, v. 11, n. 28, p. 1045-1056, 2024.

- SILVA, W. A. et al. Main chemical constituents and pharmacological activities of *Dimorphandra* spp. **Brazilian Journal of Biology**, v. 85, p. e294574, 2025.
- SILVA-NETO, I. F. et al. Variáveis interferentes, composição fitoquímica e atividades biológicas da Fava D'anta: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 3, n. 5, 2021.
- SIMOBEN, C. V. et al. Challenges in natural product-based drug discovery assisted with in silico-based methods. **Rsc Advances**, v. 13, n. 45, p. 31578-31594, 2023.
- SIQUEIRA, E. M. S. et al. Antiviral potential of *Spondias mombin* L. leaves extract against herpes simplex virus type-1 replication using in vitro and in silico approaches. **Planta medica**, v. 86, n. 07, p. 505-515, 2020.
- SKOWROŃSKA, W.; BAZYLKO, A. The potential of medicinal plants and natural products in the treatment of burns and sunburn - a review. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 633, 2023.
- SMITH, C. The potential of zebrafish as drug discovery research tool in immune-mediated inflammatory disease. **Inflammopharmacology**, v. 32, n. 4, p. 2219-2233, 2024.
- SOARES, G.; LOEUILLE, B. An overview of Asteraceae in the Brazilian Caatinga: Species diversity, distribution, collection history and endemic species conservation. **Acta Botanica Brasilica**, v. 38, p. e20230212, 2024.
- SOARES, I. L. et al. Estudo Fitoquímico de Acessos Foliares do Horto de Plantas Medicinais Professor Francisco José de Abreu Matos. **Revista RG News**, v. 10, p. 1, 2023.
- SOARES, T. A.; SOUZA, S. G.; RIBEIRO, S. C. Caracterização geoambiental do município de Milagres/CE. **Revista da Casa da Geografia de Sobral (RCGS)**, v. 21, n. 2, p. 925–935, 2019.
- SOARES, T. J.; TORKOMIAN, A. L. V.; NAGANO, M. S. University regulations, regional development and technology transfer: The case of Brazil. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 158, 2020.
- SOBHANI, M. et al. Immunomodulatory; Anti-inflammatory/antioxidant Effects of Polyphenols: A Comparative Review on the Parental Compounds and Their Metabolites. **Food Reviews International**, v. 37, n. 8, 2021.
- SOFYANTORO, F. et al. Zebrafish as Versatile Model for Assessing Animal Venoms and Toxins: Current Applications and Future Prospects. **Zebrafish**, v. 21, n. 3, p. 231-242, 2024.
- SOUZA, A. R. S; CARVALHO-NETA M. L. Levantamento e representatividade das unidades de conservação do Araripe Geoparque Mundial da UNESCO. **Revista Ciência Geográfica**, v. 28, n. 2, p. 446 - 461, 2024.
- SOUZA, R. K. D. et al. Ethnopharmacology of medicinal plants of carrasco, northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 157, 2014.

SOUZA, V. C.; LIMA, A. G.; SILVA, G. S. *Dimorphandra* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB78676>>. Acesso em: 08 mai. 2025.

STACEY, S. K.; MCELENEY, M. Topical corticosteroids: choice and application. **American Family Physician**, v. 103, n. 6, p. 337-343, 2021.

STĘPNIEWSKA, A. et al. Selected Alkaloids Used in the Cosmetics Industry. **Journal of Cosmetic Science**, v. 72, n. 2, 2021.

STUDIN, J. R. Composition and method for treatment of bruising. 2010.

SUPE, S.; TAKUDAGE, P. Methods for evaluating penetration of drug into the skin: A review. **Skin Research and Technology**, v. 27, n. 3, p. 299-308, 2021.

SYCHROVÁ, A. et al. Natural compounds with dual antimicrobial and anti-inflammatory effects. **Phytochemistry Reviews**, v. 19, p. 1471-1502, 2020.

TALAVERA, K. et al. Mammalian transient receptor potential TRPA1 channels: From structure to disease. **Physiological reviews**, v. 100, n. 2, p. 725–803, 2020.

TAN, L.T.H. et al. Mycobacterium ulcerans and Mycobacterium marinum: pathogenesis, diagnosis and treatment. **Progress In Microbes & Molecular Biology**, v. 3, n. 1, 2020.

TANEI, R. Atopic dermatitis in older adults: a review of treatment options. **Drugs & Aging**, v. 37, n. 3, p. 149-160, 2020.

TESSEMA, F. B. et al. In Silico Studies as Support for Natural Products Research. **Medinformatics**, v. 2, n. 1, p. 11-21, 2025.

THAPA, S. et al. Benign skin neoplasms among the histopathological specimens of skin neoplasm in a teaching hospital: a descriptive cross-sectional study. **JNMA: Journal of the Nepal Medical Association**, v. 59, n. 243, p. 1106, 2021.

THOMSEN, S. F. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. **International Scholarly Research Notices**, v. 2014, n. 1, p. 354250, 2014.

TORRES-VALENZUELA, Laura Sofía; BALLESTEROS-GÓMEZ, Ana; RUBIO, Soledad. Green solvents for the extraction of high added-value compounds from agri-food waste. **Food Engineering Reviews**, v. 12, p. 83-100, 2020.

TRACEY, E. H.; VIJ, A. Updates in melanoma. **Dermatologic Clinics**, v. 37, n. 1, p. 73-82, 2019.

TUNGMUNNITHUM, D. et al. Characterization of bioactive phenolics and antioxidant capacity of edible bean extracts of 50 Fabaceae populations grown in Thailand. **Foods**, v. 10, n. 12, p. 3118, 2021.

- UJIIE, H. et al. Unmet medical needs in chronic, non-communicable inflammatory skin diseases. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 875492, 2022.
- USMAN, M. et al. Exploring the phytochemicals and anti-cancer potential of the members of Fabaceae family: A comprehensive review. **Molecules**, v. 27, n. 12, p. e3863, 2022.
- VALADAS, L. A. R.. et al. Products of Dental Use Containing Copaiba Oil-resin: Technological Prospecting Based on Patents. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 14, n. 1, 2019.
- VALADAS, L. A. R. et al. Development and innovation on dental products in argentina: A technological prospecting based on patents. **Recent Patents on Biotechnology**, 2021.
- VASAM, M.; KORUTLA, S.; BOHARA, R. A. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 36, p. 101578, 2023.
- VAN SLYKE, C. E. et al. The zebrafish anatomy and stage ontologies: representing the anatomy and development of Danio rerio. **Journal of Biomedical Semantics**, v. 5, p. 1-11, 2014.
- VELLOSA, J. C. R. *et al.* Antioxidant and cytotoxic studies for kaempferol, quercetin and isoquercitrin. **Eclética química**, v. 36, p. 07-20, 2011.
- VERANO, R. A. Ascortin. , 2014. Philippines.
- VERDERIO, P. et al. 3Rs principle and legislative decrees to achieve high standard of animal research. **Animals**, v. 13, n. 2, p. 277, 2023.
- VIDAL, M. F. Extrativismo: recursos florestais naturais. **Caderno Setorial ETENE**, v. 8, n. 299, p. 1-17, 2023.
- VILA-NOVA, Nadja S. et al. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds of Dimorphandra gardneriana and Platymiscium floribundum, native plants from Caatinga biome. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, p. 1164-1168, 2012.
- VILEFORT, L. A. et al. Ampla abordagem sobre a dermatite atópica: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 41, p. e9807, 2022.
- WADHER, K. et al. 3D printing in pharmaceuticals: An emerging technology full of challenges. **Annales Pharmaceutiques Francaises**, 2021.
- WAKELIN, S. H. Benign Skin Lesions. **Medicine**, v. 49, n. 7, p. 443-446, 2021.
- WANG, G. et al. Pharmacological activity of quercetin: an updated review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, n. 1, p. 3997190, 2022.
- WEI, D. et al. PGE2 potentiates Orail-mediated calcium entry contributing to peripheral sensitization. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 44, n. 1, p. e0329232023, 2024.



WFO. World Flora Online. **WFO Monographs Details: *Dimorphandra dissimilis*** R.S.Cowan. 2025. Disponível em: <https://sweetgum.nybg.org/science/world-flora/monographs-details/?irn=14552>. Acesso em: 08 maio 2025.

WOLLENBERG, A. et al. Atopic dermatitis in children and adults: diagnosis and treatment. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 120, n. 13, p. 224, 2023.

WONG, R. et al. The dynamic anatomy and patterning of skin. **Experimental Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 92-98, 2016.

YANG, G. et al. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2867, 2020.

YANG, H. et al. Application of topical phosphodiesterase 4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Dermatology**, v. 155, n. 5, p. 585-593, 2019.

YANG, K. et al. Recent applications of three-dimensional bioprinting in drug discovery and development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 115456, 2024.

YASHASWINI, C.; KIRAN, N. S.; CHATTERJEE, A. Zebrafish navigating the metabolic maze: insights into human disease—assets, challenges and future implications. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 24, n. 1, p. 1-19, 2025.

YE, J.; LAI, Y. Keratinocytes: new perspectives in inflammatory skin diseases. **Trends in Molecular Medicine**, 2025.

YANG, J. et al. Conversion of rutin to quercetin by acid treatment in relation to biological activities. **Preventive nutrition and food science**, v. 24, n. 3, p. 313, 2019.

YONG, T. L. et al. Ceramides and Skin Health: New Insights. **Experimental Dermatology**, v. 34, n. 2, p. e70042, 2025.

YOU, H. et al. Transformation of rutin to antiproliferative quercetin-3-glucoside by *Aspergillus niger*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 20, p. 10886-10892, 2010.

YU, X.; ZHANG, B. Obtaining advantages from technology revolution: A patent roadmap for competition analysis and strategy planning. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 145, 2019.

ZAID, N. A. M. et al. Promising natural products in new drug design, development, and therapy for skin disorders: An overview of scientific evidence and understanding their mechanism of action. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 16, p. 23-66, 2023.

ZANONI, R. D. et al. Impetigo Infantil: Uma Revisão Abrangente das Considerações Dermatológicas e Pediátricas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 1817-1828, 2023.

ZAREI, M. M. et al. Bioflavonoid exerts analgesic and anti-inflammatory effects via transient receptor potential 1 channel in a rat model. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 80, n. 09, p. 900–907, 2022.

ZEB, A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. **Journal of Food Biochemistry**, 2020.

ZEBDA, R.; PALLER, A. S. Phosphodiesterase 4 inhibitors. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 3, p. S43-S52, 2018.

ZELENKOVA, H. et al. Impact of daily use of emollient ‘plus’ on corticosteroid consumption in patients with atopic dermatitis: an open, randomized controlled study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 37, p. 27-34, 2023.

ZHANG, Y. et al. Application of ultra-performance liquid chromatography with time-of-flight mass spectrometry for the rapid analysis of constituents and metabolites from the extracts of *Acanthopanax senticosus* Harms leaf. **Pharmacognosy Magazine**, v. 12, n. 46, p. 145, 2016.

ZHANG, Y. et al. Flavonoids as therapeutic agents for epilepsy: unveiling anti-inflammatory and antioxidant pathways for novel treatments. **Frontiers in pharmacology**, v. 15, 2024.

ZHAO, Y. et al. Integrating organoids and organ-on-a-chip devices. **Nature Reviews Bioengineering**, v. 2, n. 7, p. 588-608, 2024.

ZÖLLNER, T.; SCHWARZ, M. Herbal reference standards: applications, definitions and regulatory requirements. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 1, p. 1-21, 2013.

## ANEXOS

## ANEXO A – REGISTRO NO SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO (SISGEN)



**Ministério do Meio Ambiente**  
**CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO**  
 SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

**Comprovante de Cadastro de Acesso**  
**Cadastro nº AFBA9F4**

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro:	<b>AFBA9F4</b>
Usuário:	<b>Willams Alves da Silva</b>
CPF/CNPJ:	<b>104.996.214-17</b>
Objeto do Acesso:	<b>Patrimônio Genético</b>
Finalidade do Acesso:	<b>Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico</b>

**Espécie**

**Dimorphandra mollis Benth.**

Título da Atividade:	<b>Avaliação do potencial farmacológico da Dimorphandra mollis (Fava d'ant do extrativismo vegetal ao desenvolvimento de um fitoterápico)</b>
----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Equipe**

<b>Willams Alves da Silva</b>	<b>Universidade Federal do Ceará</b>
<b>Mary Anne Medeiros Bandeira</b>	<b>Universidade Federal do Ceará</b>
<b>Kellen Miranda Sá</b>	<b>Universidade Federal do Ceará</b>

Data do Cadastro:	<b>26/02/2025 15:03:52</b>
Situação do Cadastro:	<b>Concluído</b>

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético  
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **15:04** de **26/02/2025**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO  
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO  
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL  
 ASSOCIADO - **SISGEN**

## ANEXO B – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS



**Comissão de Ética para o Uso de Animais**  
**Av. Dr. Silas Munguba, 1700 – Itaperi**  
**CEP 60740-903 – fone 3101-9890**  
**ceua.uece@uece.br – www.uece.br/ceua**

**CERTIFICADO**

Certificamos que o Projeto intitulado “**Bioprospecção de atividades biológicas e farmacológicas de produtos naturais e/ou sintéticos de plantas medicinais em zebrafish (*Danio rerio*) adulto**”, registrado sob o número **04009489/2023**, tendo como pesquisador principal **Francisco Ernani Alves Magalhães**, está de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotados pela **Comissão de Ética para o Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará** (CEUA – UECE). Este certificado expira-se em 31 de Julho de 2026.

**CERTIFICATE**

We hereby certify that the Project entitled “**Bioprospecting of biological and pharmacological activities of natural and/or synthetic medicinal plant products in adult zebrafish (*Danio rerio*)**” registered with the protocol **04009489/2023**, under the supervision of **Francisco Ernani Alves Magalhães**, is in agreement with Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation of Ceará State University** (CEUA – UECE). This certificate will expire on July 31<sup>st</sup>, 2026.

**RESUMO**

Vigência do projeto	Início	06/09/2023	Fim	31/07/2026	
Espécie/Linhagem	Danio rerio - Zebrafish – peixe paulistinha				
Número de animais	15.000	Peso	0,3 a 0,5 gr		Idade 60-90 dias
Sexo	X	Feminino		X	Masculino
Origem: AGROQUÍMICA – Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda – Reg MMA – 614677 – CNPJ - 73.899.502/0001-70.					
Verificar validade do registro regularmente.					
Metodologia	X	Adequada			Não adequada
Cronograma	X	Adequado			Ausente/ Não adequado
Ofício de encaminhamento	X	Presente			Ausente/ Não adequado
Orçamento	X	Adequado			Ausente/ Não adequado
Protocolo Sisgen/Ibama/outras autorizações	Revendedor autorizado pelo Ministério do Meio Ambiente, com registro Reg MMA – 614677.				
Financiamento	Órgão de fomento		Recursos de pesquisa e parcerias		
	Edital ou N. processo		-		

Fortaleza, 06 de Setembro de 2023.

Documento assinado digitalmente  
**VANIA MARILANDE CECCATTO**  
 Data: 06/09/2023 08:40:25-0300  
 Verifique em <https://validar.it.gov.br>

*Vania Marilande Ceccatto*  
 Presidente CEUA-UECE

## ARTIGOS PUBLICADOS

ANEXO C – Extrativismo vegetal da fava d'anta *Dimorphandra* spp. (Fabaceae) na Floresta Nacional do Araripe-Apodi, Estado do Ceará, NE Brasil.

Revista Brasileira de Gestão Ambiental e Sustentabilidade (2024): 11(28): 1045-1056.  
ISSN 2359-1412  
[https://doi.org/10.21438/rbgas\(2024\)112835](https://doi.org/10.21438/rbgas(2024)112835)

## Extrativismo vegetal da fava d'anta *Dimorphandra* spp. (Fabaceae) na Floresta Nacional do Araripe-Apodi, Estado do Ceará, NE Brasil

Willams Alves da Silva<sup>1,\*</sup>, Igor Lima Soares<sup>1</sup>, Rafaela Gomes Bezerra<sup>2</sup>, Kellen Miranda Sá<sup>3</sup>, Joseane Carvalho Costa<sup>4</sup> e Mary Anne Medeiros Bandeira<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Fortaleza-CE, Brasil (CEP 60430-370). E-mail: willams\_alves@hotmail.com.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Amapá. Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica. Macapá-AP, Brasil (CEP 68903-419).

<sup>3</sup>Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Fortaleza-CE, Brasil (CEP 60356-000).

<sup>4</sup>Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro-RJ, Brasil (CEP 21040-360).

<sup>5</sup>Universidade Federal do Ceará. Departamento de Farmácia. Fortaleza-CE, Brasil (CEP 60430-355).

**Resumo.** A fava d'anta (*Dimorphandra mollis* Benth. e *D. gardneriana* Tul.) é uma fonte valiosa para a obtenção de quercetina e, principalmente, de rutina, componentes essenciais para o setor farmacêutico. Porém, os métodos atuais utilizados nas atividades de extrativismo e a ausência de um planejamento adequado indicam que o corte dos galhos pode ter um impacto negativo no crescimento e na eficiência da espécie. Desta forma, esta pesquisa tem por objetivo contribuir para o entendimento do extrativismo vegetal da fava d'anta na Região do Araripe, Estado do Ceará, NE Brasil. Trata-se de uma revisão integrativa resultante em 21 artigos na SciELO, 71 na PubMed e 36 artigos na base de dados LILACS. Obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, poucos responderam à questão norteadora. Portanto, restaram oito artigos para análise desta revisão. Os resultados apontam que o principal significado econômico da fava d'anta reside na sua associação com o interesse da indústria farmacêutica no bioflavonóide rutina (6% a 10%), que se encontra nos frutos destas espécies. Descobriu-se que o manejo humano tem impacto negativo significativo nos padrões fenológicos de *Dimorphandra* spp. No entanto, apesar dos progressos alcançados no desenvolvimento local, é crucial estabelecer políticas e promover a sustentabilidade em longo prazo do sistema de produção e do mercado de comercialização. Sendo assim, para preservar efetivamente a fava d'anta na Região do Araripe é necessário realizar novos estudos e estabelecer um plano de conservação.

Recebido  
01/07/2024

Aceito  
20/08/2024

Publicado  
31/08/2024



Acesso aberto



ORCID

0000-0002-4603-3049  
Willams Alves da Silva  
0000-0003-0082-2891  
Igor Lima Soares



## ANEXO D – Main chemical constituents and pharmacological activities of *Dimorphandra* spp.



ISSN 1519-6984 (Print)  
ISSN 1678-4375 (Online)

Original Article

### Main chemical constituents and pharmacological activities of *Dimorphandra* spp.

Principais constituintes químicos e atividades farmacológicas da *Dimorphandra* spp.

W. A. Silva<sup>a\*</sup>, I. L. Soares<sup>a</sup>, K. C. Mousinho<sup>b,c</sup>, T. G. Araújo<sup>d</sup>, G. M. Menezes<sup>a</sup>, I. B. M. F. Alencar<sup>a</sup>, C. S. Procopio<sup>a</sup>, K. M. R. Araújo<sup>a</sup>, R. B. Vasconcelos<sup>a</sup>, R. B. V. Marinho<sup>a</sup>, T. M. Wanderley<sup>a</sup>, J. C. Costa<sup>f</sup> and M. A. M. Bandeira<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal do Ceará – UFC, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup>Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNICISAL, Maceió, AL, Brasil

<sup>c</sup>Centro Universitário CESMAC, Maceió, AL, Brasil

<sup>d</sup>Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>e</sup>Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Maceió, AL, Brasil

<sup>f</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

#### Abstract

In the pharmaceutical industry, the fruits of the fava d'anta are used to extract quercetin and rutin, which are the basis for the production of medicines that work to treat varicose veins, hemorrhoids, circulatory system disorders and a variety of other conditions. The aim of this article is to carry out a comprehensive review of the chemical constitution and pharmacology of fava d'anta. This is an integrative review using the following databases: Embase, Scielo, LILACS, CAPES Periodicals and Medline, with the search expression "*Dimorphandra gardneriana*" OR "*Dimorphandra mollis*". Studies were selected without any restrictions on language or time of publication, in order to conduct the most comprehensive search possible. A total of 278 articles were identified, of which 72 were viewed on Embase, 31 on Scielo, 19 on LILACS, 114 on CAPES and 42 on Medline. After reviewing the titles, abstracts and removing duplicates, 13 articles were obtained for full text analysis. The studies analyzed showed various pharmacological activities of the compounds extracted from the *D. mollis* and *D. gardneriana* species, including antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective, antiviral and lipid metabolism modulating properties. Thus, the presence of the flavonoids rutin and quercetin reinforces the potential of these species for therapeutic applications.

**Keywords:** *Dimorphandra gardneriana*, *Dimorphandra mollis*, rutin, fava d'anta, chemical composition.

#### Resumo

Na indústria farmacêutica, os frutos da fava d'anta são utilizados na extração de quercetina e rutina, que é base para a produção de medicamentos que atuam no tratamento de varizes, hemorroidas e disfunções do sistema circulatório e uma variedade de outras condições. O objetivo deste artigo é realizar uma revisão abrangente acerca da constituição química e farmacologia da fava d'anta. Trata-se de uma revisão integrativa nas bases de dados: Embase, Scielo, LILACS, Periódicos CAPES e Medline, com a expressão de busca "*Dimorphandra gardneriana*" OR "*Dimorphandra mollis*". Foram selecionados estudos sem nenhuma restrição de idioma ou de tempo de publicação, visando a busca mais abrangente possível. Foram identificados 278 artigos, no qual foram visualizados 72 artigos no Embase, 31 na Scielo, 19 no LILACS, 114 na CAPES, e 42 no Medline. Depois de revisar os títulos, resumos e remover duplicatas, 13 artigos foram obtidos para análise de texto completo. Os estudos analisados demonstraram diversas atividades farmacológicas dos compostos extraídos das espécies *D. mollis* e *D. gardneriana*, destacam-se as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras, antivirais e moduladoras do metabolismo lipídico. Sendo assim, a presença dos flavonoides rutina e quercetina reforça o potencial dessas espécies para aplicações terapêuticas.

**Palavras-chave:** *Dimorphandra gardneriana*, *Dimorphandra mollis*, rutina, fava d'anta, composição química.

#### 1. Introduction

Historical records date back 60,000 years BC to the use of medicinal plants as a therapeutic practice in ancient civilizations, which became an important cultural tool

(Rocha et al., 2015). These and other writings were essential for the advances, over the ages, in the use and research of natural products, so that today, in Brazil, it is possible


\*e-mail: williams\_alves@hotmail.com


Received: February 25, 2025 – Accepted: April 4, 2025



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ANEXO E – Pharmacological Applications of Fava d'anta: A Patent Review.**

 **National Library of Medicine**  
*National Center for Biotechnology Information*



Advanced

Save Em

> [Recent Pat Biotechnol.](#) 2025 Apr 10. doi: 10.2174/0118722083349741250325035323.  
Online ahead of print.

## Pharmacological Applications of Fava d'anta: A Patent Review

Willams Alves da Silva <sup>1</sup>, Igor Lima Soares <sup>1</sup>, Kristiana Cerqueira Mousinho <sup>2</sup>,  
Afonso Leoncio Saraiva Junior <sup>3</sup>, Isabelle Bruna Menezes Ferreira Alencar <sup>3</sup>,  
Laisa Graziely Araújo Magalhães <sup>3</sup>, Gabriel da Silva Procopio <sup>3</sup>, Gabriel Maia Menezes <sup>4</sup>,  
Kellen Miranda Sá <sup>4</sup>, Rafaela Gomes Bezerra <sup>5</sup>, Mary Anne Medeiros Bandeira <sup>6</sup>

Affiliations + expand

PMID: 40211995 DOI: [10.2174/0118722083349741250325035323](https://doi.org/10.2174/0118722083349741250325035323)

## ANEXO F – Dermatopatologia e doenças de pele: potencial terapêutico de *Dimorphandra* spp.

**Dermatopatologia e doenças de pele: potencial terapêutico de *Dimorphandra* spp.**

**Dermatopathology and skin diseases: therapeutic potential of *Dimorphandra* spp.**

***Dermatopatología y enfermedades de la piel: potencial terapêutico de Dimorphandra spp.***

DOI: 10.54033/cadpedv22n9-036

Originals received: 6/2/2025

Acceptance for publication: 6/20/2025

### **Willams Alves da Silva**

Mestre em Morfoctecnologia  
Instituição: Universidade Federal do Ceará  
Endereço: Fortaleza, Ceará, Brasil  
E-mail: willamsalvesdasilva@gmail.com

### **Igor Lima Soares**

Mestre em Ciências Farmacêuticas  
Instituição: Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia,  
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem  
Endereço: Fortaleza, Ceará, Brasil  
E-mail: igorlima.ti@gmail.com

### **Raquel Bastos Vasconcelos**

Mestre em Odontologia com ênfase em Cirurgia  
Instituição: Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia,  
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem  
Endereço: Fortaleza, Ceará, Brasil  
E-mail: raquelbastosvasconcelos@hotmail.com

### **Rebeca Bastos Vasconcelos Marinho**

Doutora em Odontologia com ênfase em Odontopediatria  
Instituição: Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia,  
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem  
Endereço: Fortaleza, Ceará, Brasil  
E-mail: rebecabastosvm@gmail.com



**ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO****ANEXO G – Bibliometric Analysis of Fava-d’Anta (*Dimorphandra* spp.): An Comprehensive Review on Scientific Production.**

Brazilian Archives of Biology and Technology - Decision on Manuscript ID BABT-2024-1061.R1

Caixa de entrada x



0

**Paulo Farago**

para mim ▾

seg., 18 de ago., 13:00



18-Aug-2025

Dear Dr(a). Silva:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Bibliometric Analysis of Fava-d'Anta (*Dimorphandra* spp.): An Comprehensive Review on Scientific Production" in its current form for publication in the Brazilian Archives of Biology and Technology.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Brazilian Archives of Biology and Technology, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr(a). Paulo Farago

Editor-in-Chief, Brazilian Archives of Biology and Technology

**Brazilian Archives of Biology and Technology**Publicação de: **Instituto de Tecnologia do Paraná - Tecpar**

Área: Multidisciplinar

Versão impressa ISSN: 1516-8913

Versão on-line ISSN: 1678-4324

Título anterior: Arquivos de Biologia e Tecnologia

