



Overview of natural products and their applications: a review

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 1 | Ano 2024

Gislaine Silva-Rodrigues¹, Paulo Henrique Guilherme Borges¹, Guilherme Ferreira Correia¹,
Isabela Madcira de Castro¹, Barbara Gregio¹, Gabrielle Modesto Maroni¹,
Bruna Marcela de Lima¹, Jhuan Luiz Silva², Thiago Hideo Endo¹,
Mariana Homem de Mello Santos¹, Joyce Marinho de Souza³

RESUMO

Produtos naturais são substâncias bioativas obtidas de fontes naturais como plantas, microrganismos, algas e animais, que podem possuir diversas propriedades terapêuticas. No presente estudo é abordado os principais bioativos extraídos das fontes de produtos naturais, como os alcaloides, terpenos, terpenoides, polifenóis e fenilpropanoides; além dos seus métodos de extração, purificação, identificação e as análises químicas e biológicas. Essa abordagem permite entender e caracterizar os ativos para avaliar suas propriedades terapêuticas, e garantir sua aplicabilidade na medicina tradicional ou medicina moderna, como a fitoterapia e homeopatia. Para obtenção destes produtos, é importante destacar a necessidade de conservação da biodiversidade, propiciando a obtenção contínua destes e de novos compostos bioativos. No entanto, a pesquisa enfrenta desafios, incluindo a complexidade da extração, a variabilidade dos compostos e a necessidade de validação clínica rigorosa. A interdisciplinaridade na pesquisa e a conservação ambiental são fundamentais para explorar os benefícios dos produtos naturais, combinando conhecimentos tradicionais e avanços científicos para inovar na saúde humana.

Palavras-chave: bioativos, biodiversidade, medicina moderna, fitoterapia, óleo essencial.

ABSTRACT

Natural products are bioactive substances derived from natural sources such as plants, microorganisms, algae, and animals, which can possess various therapeutic properties. This study addresses the main bioactives extracted from natural product sources, such as alkaloids, terpenes, terpenoids, polyphenols, and phenylpropanoids; as well as their methods of extraction, purification, identification, and chemical and biological analyses. This approach allows for the understanding and characterization of actives to evaluate their therapeutic properties and ensure their applicability in traditional or modern medicine, such as phytotherapy and homeopathy. To obtain these products, it is important to emphasize the need for biodiversity conservation, ensuring the continuous acquisition of these and new bioactive compounds. However, the research faces challenges, including the complexity of extraction, the variability of compounds, and the need for rigorous clinical validation. Interdisciplinarity in research and environmental conservation are essential to explore the benefits of natural products, combining traditional knowledge and scientific advances to innovate in human health.

Keywords: bioactives, biodiversity, modern medicine, phytotherapy, essential oil.

1- Universidade Estadual de Londrina
2- Universidade de Franca
3- Universidade do Oeste Paulista

Autor de correspondência

Gislaine Silva-Rodrigues

gislaine.srodrigues@uel.br

INTRODUÇÃO

Ao longo da história, as civilizações têm explorado os recursos naturais à sua disposição, desenvolvendo uma rica tradição de medicina herbal, práticas culinárias e cosméticos naturais. Desde os remédios fitoterápicos das antigas civilizações, como a Índia e a China, os produtos naturais têm desempenhado um papel central na promoção da saúde e no tratamento de doenças.^{1,2} No mundo moderno, os produtos naturais continuam a desempenhar um papel crucial em diversas áreas. Na medicina, muitos dos medicamentos mais eficazes são derivados de compostos encontrados na natureza, incluindo antibióticos, analgésicos e agentes antitumorais.^{1,3} Na indústria alimentícia, os alimentos funcionais ricos em compostos naturais são cada vez mais valorizados por seus benefícios à saúde.⁴ Na indústria cosmética, ingredientes naturais, como óleos essenciais (OE), extratos de plantas e antioxidantes, são amplamente utilizados em produtos de cuidados com a pele, cabelo e corpo.⁵

Além de suas aplicações práticas, os produtos naturais também desempenham um papel fundamental na preservação da biodiversidade e dos ecossistemas. Ao valorizar e proteger os recursos naturais, podemos garantir a sustentabilidade a longo prazo dos sistemas naturais que sustentam a vida na Terra.⁶ Nesta era de crescente conscientização ambiental e busca por soluções sustentáveis, os produtos naturais assumem o protagonismo como fonte renovável.

Ao compreendermos melhor a complexidade da natureza e explorarmos o vasto potencial dos recursos naturais, podemos não apenas melhorar nossa saúde e bem-estar, mas também cultivar uma relação mais harmoniosa com o mundo natural que nos rodeia.

REFERENCIAL TEÓRICO

A utilização de produtos naturais na medicina moderna tem sido objeto de crescente interesse e pesquisa devido à sua vasta biodiversidade e potencial terapêutico. A biodiversidade do planeta oferece uma ampla gama de compostos naturais com propriedades medicinais, fornecendo uma fonte inestimável para o desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos inovadores. A exploração responsável desses recursos é crucial para a descoberta de novos compostos bioativos, destacando a necessidade de preservar a biodiversidade como garantia de acesso contínuo a esses recursos valiosos.^{1,6,7,8,9}

A integração de métodos tradicionais de cura com os avanços científicos modernos tem sido uma abordagem promissora na pesquisa de produtos naturais. A combinação do conhecimento ancestral sobre o uso de plantas medicinais com técnicas analíticas avançadas tem o potencial de gerar tratamentos mais eficazes e personalizados. Essa abordagem híbrida permite capitalizar o vasto conhecimento acumulado ao longo de milhares de anos em diferentes culturas,

ao mesmo tempo em que utiliza tecnologias de ponta para identificar, isolar e caracterizar os compostos bioativos presentes em fontes naturais.^{1,7}

No entanto, a pesquisa e o desenvolvimento de produtos naturais enfrentam diversos desafios, incluindo a obtenção de quantidades suficientes de compostos para estudos e aplicações terapêuticas. Muitas vezes, esses compostos estão presentes em pequenas quantidades nas fontes naturais, tornando a extração em escala comercial um desafio significativo. Além disso, a garantia da pureza e eficácia dos compostos é essencial, uma vez que os extratos naturais podem conter uma variedade de compostos, alguns dos quais podem ser indesejados ou até mesmo tóxicos. Portanto, processos de purificação precisos são necessários para remover impurezas e isolar os compostos de interesse, garantindo a segurança e eficácia dos produtos naturais.^{10,11}

Outro aspecto importante é a consideração dos desafios éticos e regulatórios associados à pesquisa de produtos naturais. A proteção dos direitos das comunidades locais e indígenas, bem como o respeito às suas tradições culturais, são aspectos fundamentais que devem ser considerados em todas as etapas da pesquisa e desenvolvimento de produtos naturais. A implementação de regimes de acesso e compartilhamento de benefícios transparentes e baseados no consentimento prévio informado é essencial para garantir o reconhecimento e a compensação adequados às comunidades locais.^{2,12}

Origens dos produtos naturais

Os produtos naturais, como o próprio nome sugere, têm suas origens em fontes naturais encontradas na vasta diversidade biológica do nosso planeta. Esses compostos bioativos podem ser encontrados em uma ampla gama de organismos vivos, incluindo plantas, microrganismos, animais terrestres e marinhos. Cada um desses grupos apresenta uma riqueza única de compostos químicos, muitos dos quais possuem propriedades medicinais potenciais.¹³

Plantas

As plantas são uma das principais fontes de produtos naturais utilizados na medicina tradicional e moderna.¹ Elas apresentam importantes atividades biológicas, como atividade antimicrobiana, antiinflamatória e antioxidante, entre outras. Essas propriedades são atribuídas a uma variedade de compostos bioativos encontrados nas plantas, como alcaloides, flavonoides, terpenoides e polifenóis.^{8,14}

Além disso, a diversidade de espécies vegetais oferece uma vasta gama de potenciais aplicações terapêuticas. O estudo e a utilização de recursos naturais têm sido fundamentais para o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias, contribuindo significativamente para a saúde humana.¹

Dentre os exemplos de plantas terapêuticas, podemos destacar a artemisinina, extraída da *Artemisia annua*, usada no tratamento da malária e a papoula, de onde se extrai o ópio e

utiliza para produção da morfina.^{15,16} Há também uma variedade de bioativos que são comuns em nosso dia a dia, como o alho, pertencente à família Alliaceae; o gengibre, da família Zingiberaceae; eucalipto, da família Myrtaceae; a própolis, dentre outros.^{14,17}

As plantas também são ricas em OE, um composto com diversos fitoconstituintes em sua composição, os OE podem ser extraídos de diversas partes das plantas, como raízes, folhas, sementes e flores, frutos e caule. Muitas vezes a ação biológica dos OE são devido aos álcoois e terpenos, contidos em sua composição.^{3,18}

Microorganismos

As bactérias são organismos microscópicos que habitam uma ampla variedade de ambientes, desde o solo até ambientes extremos como fontes termais e oceanos profundos. Elas são uma fonte notável de produtos naturais com potencial terapêutico, muitos dos quais são utilizados na medicina para tratar uma variedade de condições.⁸

A capacidade das bactérias de produzir compostos bioativos é atribuída, em grande parte, à sua habilidade de adaptar-se a diferentes condições ambientais e competir por recursos. As bactérias do gênero *Streptomyces*, por exemplo, são bem conhecidas por sua habilidade de produzir uma vasta gama de metabólitos secundários, incluindo antibióticos como a estreptomicina (*Streptomyces griseus*), cloranfenicol (*Streptomyces venezuelae*),

anfotericina B (*Streptomyces nodosus*) e tetraciclina (*Streptomyces aureofaciens*).^{8,18,19}

Além dos *Streptomyces*, outras bactérias também são fontes importantes de produtos naturais terapêuticos. O gênero *Bacillus* é conhecido por produzir antibióticos como a bacitracina (*Bacillus subtilis* e *B. licheniformis*) e a polimixina (*Bacillus polymyxa*), que são eficazes contra uma variedade de bactérias patogênicas. Esses antibióticos têm sido fundamentais no tratamento de doenças infecciosas e contribuíram significativamente para a saúde pública ao longo das décadas.^{8,18,20}

Assim como as bactérias, os fungos são outra classe importante de microrganismos produtores de produtos naturais. O gênero *Penicillium* é um dos mais conhecidos produtores de produtos naturais terapêuticos. A espécie *Penicillium notatum*, foi responsável pela descoberta da penicilina, o primeiro antibiótico amplamente utilizado na medicina. A penicilina revolucionou o tratamento de infecções bacterianas desde a sua descoberta por Alexander Fleming em 1928, salvando milhões de vidas e inaugurando a era dos antibióticos. Outro exemplo notável é a griseofulvina, um medicamento antifúngico isolado do fungo *Penicillium griseofulvum*, utilizado no tratamento de infecções fúngicas da pele, cabelo e unhas.^{8,21,22}

Outro grupo de fungos importante na produção de produtos naturais terapêuticos é o gênero *Cephalosporium*. A espécie *Cephalosporium acremonium* é conhecida

por produzir as cefalosporinas, uma classe de antibióticos amplamente utilizada no tratamento de infecções bacterianas. Assim como a penicilina, as cefalosporinas são fundamentais na prática médica moderna e continuam a desempenhar um papel crucial no tratamento de infecções resistentes a antibióticos.^{12,23}

Algas

As algas também são fontes promissoras de produtos naturais com atividades biológicas interessantes. Por exemplo, algumas algas marinhas produzem compostos com propriedades antivirais, antioxidantes e anti-inflamatórias. As algas são organismos fotossintetizantes capazes de crescer e flutuar livremente em ambientes aquáticos. São reconhecidas como uma fonte de compostos bioativos com potencial terapêutico e aplicação em diversas áreas, incluindo a medicina tradicional oriental, a indústria farmacêutica e a alimentícia.^{4,24}

Diversos estudos identificaram que a alga *Ulva lactuca* (conhecida como alface do mar) é rica em metabólitos secundários, incluindo alcaloides, triterpenoides, esteroides, saponinas, compostos fenólicos e flavonoides, os quais apresentam atividade antimicrobiana. Esses metabólitos desenvolveram uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo propriedades antioxidantes, antimicrobianas, antivirais, anti-herpéticas, antitumorais, anti-inflamatórias, anti-biofilme e anticoagulantes. Essa diversidade de atividades sugere o potencial terapêutico das moléculas de

Ulva lactuca contra uma variedade de patógenos, incluindo bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas e fungos.^{24,25,26}

Farinha de algas vermelhas, *Gelidium* sp., possuem efeito conservante na retenção da qualidade de *Scomber scomber* durante armazenamento refrigerado, além disso, possui atividade antibacteriana contra *Salmonella* entérica, *Pseudomonas fluorescens*, *P. putida*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes* e *Klebsiella pneumoniae*.²⁷

Outra espécie de alga como *Chlorella sorokiniana*, são microalgas tornam-se uma fonte potencialmente valiosa para novos compostos atividades, pois são fáceis de cultivar e com período de geração curto, são ecologicamente corretas e renováveis. Nessa espécie inúmeros ativos valiosos foram encontrados como carotenoides, fenólicos, terpenos, aldeídos, entre outros. Extratos metanólicos de três espécies foi ativo contra *E. coli*, *S. epidermidis*, *B. thuridiensis*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* e *S. marcescens*.²⁸

Animais

Além das plantas e microrganismos, os animais são fontes significativas de compostos bioativos com potencial terapêutico. Tanto animais terrestres quanto marinhos produzem uma variedade impressionante de compostos bioativos como parte de seus mecanismos de defesa contra predadores, para atração de parceiros ou como adaptações ao meio ambiente.

Os venenos de anfíbios, como as cobras, são frequentemente alvo de estudos para a produção de soros antiofídicos, porém tem sido amplamente estudado para outras aplicações. Em um estudo conduzido por Aguiar e colaboradores foram avaliados os venenos de serpentes adultas da espécie *Bothrops leucurus* e *Crotalus durissus cascavella*, originárias da Bahia. Os pesquisadores observaram que os venenos dessas duas serpentes exibiram atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, entretanto, não ocorreram atividade contra leveduras.²⁹

O veneno é uma mistura complexa de diversas substâncias, incluindo enzimas como fosfolipases, enzimas proteolíticas e hialuronidases. Em um estudo conduzido por Machado et al., foi avaliada a atividade biológica do veneno da espécie *Tityus stigmurus*, demonstrando atividade contra fungos dos gêneros *Candida* e *Aspergillus*.³⁰ Além disso, os mecanismos antitumorais do veneno de escorpião envolvem efeitos apoptóticos, antigênicos e antiproliferativos direcionados às células cancerosas.³¹

Além dos anfíbios, diversas espécies de besouros da família Passalidae abrigam em sua microbiota actinomicetos intestinais com metabólitos secundários com atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e algumas espécies de leveduras.³²

Classe dos produtos naturais

Alcaloides

Os alcaloides representam uma das classes mais diversas e amplamente estudadas de produtos naturais, caracterizados pela presença de átomos de nitrogênio em sua estrutura.³³ Esses compostos são encontrados principalmente em plantas, onde desempenham uma variedade de funções biológicas, incluindo defesa contra herbívoros, atração de polinizadores e interações com microrganismos do solo.³⁴ Além disso, os alcaloides atuam na defesa em muitos besouros, joaninhas e algumas espécies de formiga. Eles são amplamente encontrados em plantas, especialmente em famílias como *Papaveraceae* (papoulas), *Solanaceae* (tomate, berinjela) e *Rubiaceae* (café, quinino). Existem três tipos de alcaloides centrais: alcaloides verdadeiros, alcaloides protoalcaloides e pseudoalcaloides. Os verdadeiros alcaloides e protoalcalóides são produzidos a partir de aminoácidos, enquanto os pseudoalcalóides não são derivados desses compostos.^{33,34}

Os alcaloides verdadeiros são compostos de aminoácidos e incluídos em uma estrutura de anel heterocíclico que contém nitrogênio.^{33,34,35} Eles formam sais solúveis em água e muitos deles cristalizam quando combinados com ácidos, resultando em sais sólidos.³⁵ Caracterizados por um sabor amargo, os alcaloides verdadeiros podem ser encontrados na natureza de três formas: como compostos livres, na forma de N-óxidos ou como sais. Entre os exemplos

comuns de alcalóides verdadeiros estão a cocaína, a morfina e a quinina.^{33,34}

Os protoalcalóides são compostos com átomos de nitrogênio derivados de aminoácidos, mas não têm a estrutura de anel heterocíclico dos alcalóides verdadeiros, utilizando alcalóides simples. Eles são utilizados no tratamento de distúrbios neurológicos, pois podem modular vias bioquímicas associadas a essas condições, oferecendo potencial para o desenvolvimento de novos tratamentos na neurofarmacologia.^{34,36}

Os pseudoalcalóides possuem uma estrutura fundamental de carbono que não se origina diretamente dos aminoácidos, mas sim das intrincadas vias metabólicas desses compostos orgânicos. Essa classe única de alcalóides é sintetizada por meio de uma série de processos bioquímicos complexos envolvendo reações de aminação ou a conversão de precursores e intermediários de aminoácidos. Como consequência dessas intrincadas transformações, os pseudoalcalóides exibem diversas estruturas químicas e atividades biológicas, aumentando sua importância no campo da química de produtos naturais.^{33,34}

Terpenos e terpenoides

Os terpenos, tais como mircenos, limoneno e pineno, são compostos reconhecidos por suas estruturas básicas de hidrocarbonetos.³⁶ Em contraste, os terpenóides são derivados do isopreno e considerados uma classe alterada de terpenos, caracterizada pela presença de grupos

funcionais de oxigênio. Nestes compostos, grupos de metil podem ser oxidados, deslocados ou removidos em várias posições, conferindo-lhes uma diversidade estrutural e funcional significativa.³⁷ Estudos demonstraram que terpenos como carvacrol, cinamaldeído, geraniol, timol e eugenol, exercem atividades antimicrobianas.^{38,39}

Os terpenoides se conectam por meio da ligação ‘cabeça-cauda’ de unidades de isopreno. No entanto, os tetraterpenos, como os carotenoides, divergem dessa regra ao formar uma ligação ‘cauda-cauda’ central.⁴⁰ Alguns terpenos, como os hemiterpenos, monoterpenos e sesquiterpenos, são classificados como voláteis, enquanto outros, como os diterpenos, são considerados semivoláteis ou não voláteis.^{37,41}

Hemiterpenos apresentam uma estrutura simples, composta por uma única unidade de isopreno. Derivados que incorporam oxigênio dessa unidade isopreno originam outros hemiterpenos. No momento, os hemiterpenos estão sendo explorados como potenciais fontes de biocombustíveis. Por sua vez, os monoterpenos são extremamente diversos e encontrados em uma ampla gama de organismos, incluindo angiospermas monocotiledôneas e dicotiledôneas, fungos, bactérias e gimnospermas. Eles são compostos por duas unidades isoprenóides e podem assumir formas acíclicas, monocíclicas e bicíclicas. Os monoterpenos desempenham um papel fundamental como componentes de OE, conferindo aroma e sabor às plantas, e são

essenciais em diversas áreas, como agricultura, farmácia, cosmética e indústria alimentícia. Exemplos notáveis incluem mentol, limoneno e cânfora, amplamente utilizados na indústria.^{4,5,37,41}

Polifenóis

Os polifenóis são uma classe importante de compostos antioxidantes encontrados em uma variedade de alimentos vegetais, como frutas, vegetais, chás e vinho. Esses compostos são conhecidos por seus efeitos benéficos à saúde, incluindo a proteção contra doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas.⁴² Os polifenóis, também conhecidos como compostos fenólicos, representam um dos maiores e mais difundidos grupos de produtos naturais encontrados no reino vegetal. Apesar de serem quimicamente identificados por suas características estruturais fenólicas, esse grupo de compostos naturais é extremamente diversificado e inclui diversos subgrupos de compostos fenólicos. Frutas, vegetais e uma variedade de alimentos e bebidas, como chá, chocolate e vinho, são fontes abundantes de polifenóis.^{4,43}

Os polifenóis podem ser classificados como: ácidos fenólicos, flavonoides, amidas polifenólicas e outros polifenóis. Os ácidos fenólicos, são compostos polifenólicos não flavonoides, e podem ser classificados em dois tipos principais: ácido hidroxibenzóico (C6-C1) e compostos de ácido hidroxicinâmico (C6-C3). Os flavonóides apresentam uma estrutura geral

C6-C3-C6, na qual ambas as unidades C6 são de natureza fenólica. Devido à sua composição química, os flavonoides podem ser subdivididos em diferentes grupos, como antocianinas, flavonas e flavonóis. As atividades biológicas desses compostos, incluindo a atividade antioxidante, dependem tanto das diferenças estruturais quanto dos padrões de glicosilação.^{43,44}

Além dos grupos mencionados acima, existem outros polifenóis presentes em alimentos considerados importantes para a saúde humana. Entre eles, o resveratrol é exclusivo das uvas e do vinho tinto. As amidas polifenólicas são compostas relevantes, destacando-se dois grupos por serem componentes primários de alimentos cotidianos: os capsaicinóides, presentes na pimenta, e as avenantramidas, encontradas na aveia. As lignanas são encontradas no linho, gergelim e em muitos grãos. A curcumina é uma fonte antioxidante encontrada no açafrão. O ácido rosmarínico é um dímero do ácido cafeico, enquanto o ácido elágico é um dímero do ácido gálico. Embora o ácido gálico e o ácido elástico ocorram em formas livres, seus ésteres de glicose, conhecidos como taninos hidrolisáveis, também estão presentes em diversas plantas.^{43,44}

Fenilpropanóides

Os fenilpropanóides são compostos orgânicos derivados do aminoácido fenilalanina, que possuem em sua estrutura básica o fenilpropano. Estão envolvidos em diversas funções fisiológicas das plantas como resposta

ao estresse, interações com o ambiente, como na comunicação das plantas com insetos, e desempenha papéis atraentes e repelentes. Além disto, os fenilpropanoides apresentam uma vasta atividade biológica, apresentando baixa toxicidade e fácil obtenção, seja de origem vegetal ou sintética. A biossíntese dos fenilpropanoides leva à produção de uma variedade de metabólitos secundários, incluindo flavonoides, ligninas, monolignóis, ácidos fenólicos, cumarinas e outros.^{45,46}

Os flavonoides são essenciais na defesa vegetal e atração de polinizadores. Para a saúde humana, destacam-se por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e cardioprotetoras, contribuindo para a redução do risco de doenças crônicas como doenças cardiovasculares e câncer.⁴⁷ As ligninas são essenciais para a rigidez e resistência das paredes celulares das plantas, protegendo-as contra patógenos e herbívoros. Industrialmente, são usadas na produção de papel, biocombustíveis e materiais compostos, além de oferecer potencial para a geração de produtos químicos valiosos através de biorrefinarias.⁴⁸

Métodos de extração e purificação de compostos bioativos

Para identificar e isolar compostos bioativos provenientes de reservatórios naturais, como plantas, microrganismos e substâncias marinhas, é essencial utilizar técnicas eficazes de extração e purificação. Essas metodologias

desempenham um papel vital na aquisição de substâncias de elevada pureza e concentração, simplificando assim as investigações subsequentes sobre suas características biológicas e potenciais usos terapêuticos. Há diferentes métodos de extração e purificação. O principal método de extração envolve a utilização de solventes, enquanto para purificação destacamos duas técnicas, a cromatografia e a destilação.^{3,10,49}

Extração utilizando solventes

A extração de produtos naturais utilizando solventes é um método amplamente utilizado devido à sua simplicidade e eficiência. A técnica consiste em dissolver os compostos desejados em um solvente apropriado e, em seguida, isolar a fase do solvente que contém os compostos específicos. A escolha do solvente é crucial para a eficiência da extração e purificação, o grau de seletividade para compostos específicos e a toxicidade associada. Os solventes orgânicos mais comumente utilizados para a extração incluem acetona, etanol, metanol, clorofórmio e hexano. A escolha do solvente depende das propriedades físicas e químicas dos compostos de interesse, bem como da matriz de origem.^{10,49}

Entretanto, o uso de solventes orgânicos pode apresentar desafios ambientais, incluindo a contaminação do solo e da água, além do impacto na saúde humana e do ecossistema. Os solventes orgânicos também apresentam risco de explosão no manuseio e armazenamento. Além disso, o uso excessivo de produtos químicos tóxicos

pode levar à depleção de recursos naturais, uma preocupação significativa entre as indústrias de produtos naturais.¹¹

Para resolver esses desafios, estratégias alternativas e sustentáveis para a extração de compostos de origem natural vêm sendo desenvolvidas. Isso inclui o uso de solventes verdes, como água, dióxido de carbono (CO₂) e líquidos iônicos. A água é amplamente utilizada como solvente na extração de compostos hidrossolúveis, enquanto o CO₂ supercrítico é usado para extrair compostos lipossolúveis. Os líquidos iônicos vêm sendo explorados como solventes verdes alternativos para a extração de compostos bioativos, pois são não voláteis, têm baixa toxicidade e são recicláveis. É importante que tais abordagens sejam ainda mais exploradas e integradas nas práticas industriais para minimizar os impactos ambientais e garantir a segurança e eficácia dos produtos naturais extraídos.^{49,50,51}

Cromatografia em coluna

A cromatografia em coluna, como técnica bem conhecida no campo da química, mostra-se altamente eficiente quando se trata da purificação de compostos derivados de fontes naturais. Esse processo de purificação depende das interações entre os compostos que estão sendo separados e a fase estacionária encontrada dentro da coluna, facilitando assim um isolamento mais preciso e direcionado dos compostos desejados. A utilização da cromatografia em coluna é difundida em vários setores, incluindo produtos

farmacêuticos, alimentícios e cosméticos, onde desempenha um papel crucial na purificação de compostos bioativos para atingir altos níveis e concentrações de pureza.^{52,53}

No entanto, a aplicação da cromatografia em coluna vem com seu conjunto de desafios, que abrangem a seleção cuidadosa da fase estacionária, a otimização das condições de separação e a redução da dependência de solventes potencialmente perigosos. Os vários tipos de cromatografia em coluna comumente empregados incluem cromatografia de adsorção, cromatografia de partição, cromatografia de exclusão e a técnica avançada de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cada uma oferecendo vantagens e aplicações exclusivas no campo da purificação de compostos.^{10,53}

Estratégias alternativas e sustentáveis estão sendo desenvolvidas para enfrentar os desafios da cromatografia em coluna, incluindo seletividade, pureza e eficiência, utilizando fases estacionárias à base de sílica que são recicláveis e reduzindo o uso de materiais descartáveis. A adoção de solventes ecológicos, como água, álcoois e líquidos iônicos, também é recomendada para diminuir a toxicidade e o impacto ambiental dos solventes na cromatografia em coluna, com o surgimento de novos métodos, como a cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC) e a cromatografia em fase supercrítica (SFC), com o objetivo de aumentar a eficiência e a sustentabilidade.^{54,55}

Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC)

A HPLC é uma técnica analítica valiosa, amplamente utilizada em várias áreas, tais como química farmacêutica, ciências alimentares e bioquímica, pela sua precisão e versatilidade na separação, identificação e quantificação de componentes em misturas complexas. Essa técnica é uma variação da cromatografia de coluna, onde emprega uma coluna cromatográfica com fases estacionária e móvel, sendo que a fase móvel é pressurizada para separar e analisar os componentes da amostra através da geração de um cromatograma com picos distintos.^{56,57}

Diferentemente de outras técnicas cromatográficas, como a cromatografia gasosa (GC) e a cromatografia líquida de baixa pressão (LPLC), a HPLC é mais rápida e eficiente. Essa técnica apresenta maior resolução, sensibilidade e precisão de medida, o que permite a detecção de compostos com o mesmo peso molecular, mas estruturas diferentes, ampliando a confiabilidade e a acurácia da análise. Além disso, a HPLC pode ser utilizada em uma ampla gama de amostras (líquidas, sólidas ou gasosas) e em compostos de diversas polaridades e tamanhos, tornando-a uma técnica cromatográfica mais versátil e abrangente em análises quantitativas e qualitativas de componentes em amostras complexas.^{57,58,59}

Entretanto, a HPLC apresenta desvantagens, como a seleção da coluna cromatográfica mais adequada, o alto custo dos equipamentos e insumos, e a necessidade

de grandes quantidades de solventes, gerando impactos ambientais. Além disso, pode ter baixa eficiência na separação de compostos termolábeis e instáveis, comprometendo sua precisão. Apesar disso, é altamente valorizada na indústria analítica e científica por sua alta resolução e sensibilidade na análise de misturas complexas.^{56,57,58,59}

Cromatografia Gasosa (GC)

A cromatografia gasosa (GC) é um método analítico amplamente utilizado para examinar compostos voláteis em misturas complexas, destacando-se por sua sensibilidade excepcional e capacidade de segregar esses compostos. No processo, a amostra é introduzida em uma corrente de gás portador, que a conduz por um tubo cromatográfico revestido com uma fase fixa. Esta fase interage seletivamente com os componentes da amostra, promovendo sua segregação. À medida que os componentes atravessam o tubo, são detectados por um sensor que gera um cromatograma, exibindo picos únicos que representam os diversos componentes da amostra conforme suas propriedades físico-químicas. Apesar das limitações, como a preparação da amostra e a escolha da coluna adequada, a GC é uma técnica analítica valiosa, permitindo a segregação e identificação precisa de compostos voláteis e complexos em diversas áreas da química e outros campos.^{60,61}

Destilação

A destilação é uma técnica utilizada para a purificação de compostos voláteis ou termicamente estáveis. Consiste em aquecer a mistura para evaporar os componentes voláteis, seguido pela condensação dos vapores em um condensador e a coleta do destilado. A destilação pode ser simples, como a destilação por arraste de vapor, ou destilação fracionada, que envolve várias etapas de evaporação e condensação para separar diferentes componentes da mistura.^{10,62,63}

Embora seja uma técnica valiosa para a purificação de compostos voláteis ou termicamente estáveis, a destilação convencional não é adequada para todos os compostos devido ao aquecimento necessário para evaporar os componentes voláteis. Para evitar essa perda, técnicas alternativas como a cromatografia de coluna, que purifica compostos sem aquecimento, e a destilação de caminho curto, que expõe os compostos a altas temperaturas por um breve período antes da condensação, devem ser consideradas. Além disso, é importante ter em mente que a destilação pode ser perigosa quando aplicada em compostos inflamáveis ou explosivos, requerendo cuidados especiais e equipamentos de segurança apropriados.^{10,62}

Identificação e análise biológica e química dos compostos

Uma vez isolados, os compostos bioativos precisam ter suas estruturas químicas elucidadas. Isso é feito usando técnicas espectroscópicas,

como ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) e espectrometria de massas (EM). A determinação precisa da estrutura química é essencial para entender a atividade biológica e desenvolver medicamentos derivados desses produtos naturais.^{64,65}

Após a identificação e caracterização, é importante avaliar a atividade biológica dos compostos. Isso é feito com ensaios *in vitro* e *in vivo* para determinar seus efeitos sobre células, tecidos e organismos. Os ensaios *in vitro* podem incluir testes de citotoxicidade, atividade antimicrobiana e antioxidante, entre outros. Os ensaios *in vivo* são realizados em modelos animais para avaliar eficácia e segurança em condições fisiológicas próximas ao ambiente humano. Além de avaliar a atividade biológica, entender os mecanismos de ação dos compostos é crucial. Isso envolve investigar suas interações com alvos moleculares específicos, como receptores celulares e vias metabólicas. Compreender esses mecanismos permite otimizar seu uso terapêutico e pode fornecer insights para o desenvolvimento de novos medicamentos.^{65,66}

Aplicações para produtos naturais

A biodiversidade do planeta oferece inúmeras oportunidades para a descoberta de novos compostos com propriedades terapêuticas únicas. Avanços na tecnologia de sequenciamento genético, biologia molecular e metabolômica estão facilitando a identificação de genes e

vias metabólicas envolvidas na biossíntese de compostos naturais, abrindo novas perspectivas para a engenharia metabólica e a produção sustentável de compostos de interesse. Apesar de várias descobertas bem-sucedidas de potenciais moléculas para medicamentos, vários produtos naturais levaram as empresas farmacêuticas a reduzirem os programas de descoberta de medicamentos baseados em produtos naturais.^{3,7,9}

Avanços em técnicas de extração, como extração assistida por ultrassom, extração por fluidos supercríticos e extração por tecnologias verdes, estão permitindo uma maior eficiência na recuperação de compostos bioativos de fontes naturais, com menor consumo de solventes e tempo de processamento. Da mesma forma, o desenvolvimento de métodos analíticos mais sensíveis e seletivos está melhorando a capacidade de monitorar e controlar a pureza dos compostos, garantindo a segurança e eficácia dos produtos naturais. Os produtos naturais têm sido utilizados há milhares de anos em diversas culturas ao redor do mundo para tratar uma ampla variedade de condições de saúde. Com o avanço da pesquisa científica, muitos desses produtos naturais se tornaram medicamentos amplamente prescritos em diferentes sistemas de medicina tradicional.^{9,49}

Fitoterapia

A fitoterapia é o uso de plantas medicinais para prevenir, tratar ou aliviar sintomas de doenças. Ela é uma das formas mais antigas de

medicina e continua a desempenhar um papel importante em muitas culturas. Na década de 70, a OMS constatou que a fitoterapia era muito usada em países em desenvolvimento pela sua acessibilidade. Isso levou ao reconhecimento global da importância das plantas medicinais, resultando em esforços para promover seu uso terapêutico. Com sua vasta biodiversidade e cultura variada, o Brasil proporciona um ambiente favorável para o desenvolvimento de práticas de saúde baseadas em fitoterapia. Portanto, a exploração desta vasta riqueza natural tem o potencial de impulsionar tratamentos inovadores, reforçar a saúde pública e promover a sustentabilidade.^{2,67,68}

Homeopatia

A homeopatia é uma modalidade médica que utiliza remédios naturais para potencializar a capacidade de autocura do organismo. Esta prática fundamenta-se no princípio de “similia similibus curantur” (o semelhante cura o semelhante), empregando substâncias que, em concentrações elevadas, induziriam sintomas semelhantes aos que se deseja tratar. Estes remédios são compostos extraídos da natureza, que possuem propriedades terapêuticas específicas. Eles são submetidos a um processo rigoroso de preparação e diluição, conhecido como dinamização, com o intuito de reduzir efeitos adversos e maximizar a eficácia terapêutica. Assim, a homeopatia apresenta-se como uma alternativa natural e holística à medicina

convencional, valorizando a individualidade de cada paciente, com foco na identificação das causas subjacentes dos problemas de saúde.^{69,70,71}

Importância da conservação da biodiversidade

A variedade de vida na Terra é uma valiosa fonte de remédios há séculos, mas a exploração desenfreada dos recursos naturais está causando uma rápida perda de biodiversidade. Isso representa uma ameaça séria para nossa saúde e bem-estar global. Preservar a biodiversidade é crucial para garantir que tenhamos acesso contínuo a novos medicamentos. Muitos organismos que podem fornecer tratamentos ainda não foram descobertos, e a destruição de seus habitats pode resultar na perda irreparável desses potenciais fontes medicinais. Além disso, a biodiversidade é essencial para manter ecossistemas saudáveis, que são fundamentais para a vida na Terra. A perda de biodiversidade pode desencadear uma série de consequências negativas, incluindo a propagação de doenças, a degradação do solo e da água, e a redução da resiliência dos ecossistemas às mudanças climáticas.^{6,72,73}

Uso e integração de produtos naturais na medicina moderna

A utilização de produtos naturais na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos levanta questões cruciais sobre propriedade intelectual e compartilhamento justo de

benefícios. Muitos conhecimentos tradicionais e recursos genéticos associados a esses produtos são detidos por comunidades locais e indígenas, levantando questões sobre quem deve se beneficiar desses produtos e como os benefícios devem ser compartilhados de forma justa. A implementação de regimes de acesso e compartilhamento de benefícios é essencial para garantir o reconhecimento e compensação adequados às comunidades locais. Esses regimes devem ser transparentes e baseados em consentimento prévio informado, respeitando os direitos das comunidades. A pesquisa em produtos naturais está passando por mudanças significativas, com uma maior integração de abordagens tradicionais e modernas na prática médica. Isso inclui a validação científica de tratamentos tradicionais e a incorporação de práticas como fitoterapia e acupuntura nos sistemas de saúde convencionais, combinando o conhecimento ancestral com métodos científicos avançados para otimizar a eficácia dos tratamentos.^{1,2,74}

A crescente resistência aos antimicrobianos tem emergido como uma preocupação de magnitude global na prática médica, acarretando desafios substanciais no enfrentamento de infecções bacterianas. Esse aumento na resistência pode ser devido ao uso indiscriminado de agentes antibacterianos na pecuária e avicultura, bem como a disseminação de resíduos farmacêuticos nos ecossistemas aquáticos, mediada por rejeitos hospitalares.

Exposição contínua a concentrações subinibitórias de antimicrobianos pode selecionar e fomentar o desenvolvimento de linhagens bacterianas e fúngicas resistentes, dificultando o tratamento com os fármacos convencionais.^{12,18,75}

Ademais, a prática exacerbada e inadequada de prescrição de antimicrobianos em ambientes clínicos potencializa o surgimento e a disseminação de resistência bacteriana, instituindo um ciclo recorrente que encarna uma ameaça substancial à saúde pública. Logo, a adoção de estratégias abrangentes de contenção da resistência antimicrobiana se torna imperativa, abarcando a regulamentação do uso de antimicrobianos na medicina veterinária e a implementação de medidas eficazes de gerenciamento de resíduos hospitalares, com o intuito de atenuar os impactos adversos desse fenômeno emergente na saúde humana e animal.^{12,76}

Desafios na pesquisa e desenvolvimento de produtos naturais

Um dos principais desafios na pesquisa de produtos naturais é a obtenção de quantidades suficientes de compostos para estudos e aplicações terapêuticas. Muitas vezes, esses compostos estão presentes em pequenas quantidades nas fontes naturais, dificultando sua extração em escala comercial. Além disso, garantir a pureza e eficácia dos compostos é um desafio, pois os extratos naturais podem conter uma variedade de compostos, alguns dos quais

podem ser indesejados ou tóxicos. Processos de purificação precisos são essenciais para remover impurezas e isolar os compostos de interesse. Estudos rigorosos são necessários para avaliar a eficácia e segurança dos compostos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.^{77,78}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As inovações na medicina natural representam uma importante oportunidade de avanço em várias doenças. A integração de métodos tradicionais com avanços científicos permite uma compreensão mais profunda dos benefícios terapêuticos dos compostos naturais, resultando em tratamentos mais eficazes e personalizados. O desenvolvimento de terapias personalizadas reduz os efeitos colaterais e otimiza os resultados clínicos, enquanto as novas tecnologias impulsionam a descoberta de medicamentos naturais inovadores e sustentáveis. No entanto, há desafios éticos e regulatórios a serem enfrentados, exigindo um equilíbrio entre inovação científica e respeito pelas tradições culturais e conhecimentos indígenas. Essas tendências prometem melhorar a saúde global e o bem-estar humano.

REFERÊNCIAS

1. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules* [Internet]. 2016 [citado 20 de jun. de 2024], 21(5):559. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>.
2. Chatfield K, Salehi B, Sharifi-Rad J, Afshar L. Applying an Ethical Framework to Herbal Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2018 [citado 20 de jun. de 2024], 2018:1–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/1234567>.

- org/10.1155%2F2018%2F1903629.
3. Chaachouay N, Zidane L. Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. *Drugs and Drug Candidates* [Internet]. 2024 [citado 22 de jun. de 2024], 3(1):184-207. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ddc3010011>.
4. Banwo K, Olojede AO, Adesulu-Dahunsi AT, Verma DK, Thakur M, Tripathy S, et al. Functional importance of bioactive compounds of foods with Potential Health Benefits: A review on recent trends. *Food Bioscience* [Internet]. 2021 [citado 22 de jun. de 2024], 43:101320. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101320>.
5. Guzmán E, Lucia A. Essential oils and their individual components in cosmetic products. *Cosmetics* [Internet]. 2021 [citado 22 de jun. de 2024], 8(4):114. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cosmetics8040114>.
6. Pascual U, Balvanera P, Anderson CB, Chaplin-Kramer R, Christie M, González-Jiménez D, et al. Diverse values of nature for sustainability. *Nature* [Internet]. 2023 [citado 22 de jun. de 2024], 620(7975):813-823. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06406-9>.
7. Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature reviews drug discovery* [Internet]. 2015 [citado 22 de jun. de 2024], 14(2):111-129. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd4510>.
8. Katz L, Baltz RH. Natural product discovery: past, present, and future. *J Ind Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2016 [citado 22 de jun. de 2024], 43(2-3):155-176. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10295-015-1723-5>.
9. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2021 [citado 22 de jun. de 2024], 20(3):200-216. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>.
10. Abdelmohsen UR, Sayed AM, Elmaidomy, AH. Natural products' extraction and isolation-between conventional and modern techniques. *Frontiers in Natural Products* [Internet]. 2022 [citado 22 de jun. de 2024], 1:873808. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fntrp.2022.873808>.
11. Ponphaiboon J, Krongrawa W, Aung WW, Chinatangkul N, Limmatvapirat S, Limmatvapirat C. Advances in natural product extraction techniques, electrospun fiber fabrication, and the integration of experimental design: a comprehensive review. *Molecules* [Internet]. 2023 [citado 22 de jun. de 2024], 28(13): 5163. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28135163>.
12. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 [citado 22 de jun. de 2024], 16(11):1615. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph16111615>.
13. Cragg GM, Newman DJ. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 [citado 22 de jun. de 2024], 1830(6):3670-3695. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>.
14. Parham S, Kharazi AZ, Bakhsheshi-Rad HR, Nur H, Ismail AF, Sharif S, et al. Antioxidant, antimicrobial and antiviral properties of herbal materials. *Antioxidants* [Internet]. 2020 [citado 23 de jun. de 2024], 9(12):1309. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox9121309>.
15. Anibogwu R, Jesus KD, Pradhan S, Pashikanti S, Mateen S, Sharma K. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from *Artemisia* and their biological significance: A review. *Molecules* [Internet]. 2021 [citado 23 de jun. de 2024], 26(22):6995. Disponível em: <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules26226995>.
16. Sneader W. The discovery of heroin. *The Lancet* [Internet]. 1998 [citado 23 de jun. de 2024], 352(9141):1697-1699. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07115-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07115-3).
17. Tzima K, Makris D, Nikiforidis CV, Mourtzinis I. Potential use of rosemary, propolis and thyme as natural food preservatives. *J. Nutr. Health* [Internet]. 2015 [citado 23 de jun. de 2024], 1(6). Disponível em: <https://doi.org/10.13188/2469-4185.1000002>.
18. Stan D, Enciu AM, Mateescu AL, Ion AC, Brezeanu AC, Stan D, et al. Natural compounds with antimicrobial and antiviral effect and nanocarriers used for their transportation. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 [citado 23 de jun. de 2024], 12:723233. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.723233>.
19. Quinn GA, Banat AM, Abdelhameed AM, Banat IM. Streptomyces from traditional medicine: Sources of new innovations in antibiotic discovery. *J Med Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 23 de jun. de 2024], 69(8):1040-1048. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001232>.
20. Zhu J, Wang S, Wang C, Wang Z, Luo G, Li J, et al. Microbial synthesis of bacitracin: Recent progress, challenges, and prospects. *Synthetic and Systems Biotechnology* [Internet]. 2023 [citado 23 de jun. de 2024], 8(2):314-322. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2023.03.009>.
21. Laich F, Fierro F, Martín JF. Production of penicillin by fungi growing on food products: identification of a complete penicillin gene cluster in *Penicillium griseofulvum* and a truncated cluster in *Penicillium verrucosum*. *Appl Environ Microbiol* [Internet], v. 68, n. 3, p. 1211-1219, 2002.
22. Aris P, Wei Y, Mohamadzadeh M, Xia X. Griseofulvin: An updated overview of old and current knowledge. *Molecules* [Internet]. 2022 [citado 23 de jun. de 2024], 27(20):7034. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27207034>.
23. Nash CH, Huber FM. Antibiotic synthesis and morphological differentiation of *Cephalosporium acremonium*. *Appl Microbiol* [Internet]. 1971 [citado 23 de jun. de 2024], 22(1):6-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/am.22.1.6-10.1971>.
24. Ardita NF, Mithasari L, Untoro D, Salasia SIO. Potential antimicrobial properties of the *Ulva lactuca* extract against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected wounds: A review. *Vet World* [Internet]. 2021 [citado 23 de jun. de 2024], 14(5):1116. Disponível em: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1116-1123>.
25. Habbu P, Warad V, Shastri R, Savant C, Madagundi S, Kekare P. In vitro and in vivo antimicrobial activity of *Ulva lactuca* Linn (Green algae) associated endophytic bacterial Strains. *J Appl Pharmaceutical Sci* [Internet]. 2016 [citado 23 de jun. de 2024], 6(10):138-146. Disponível em: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.601019>.
26. Amin HH. *Ulva lactuca* as a cheap and safe biopesticide in fields and its chemical composition (in vitro). *Egyptian Journal of Aquatic Biology and Fisheries* [Internet]. 2019 [citado 23 de jun. de 2024], 23(5):415-428. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.21608/ejabf.2019.67227>.
27. Miranda JM, Trigo M, Barros-Velázquez J, Aubourg SP. Antimicrobial activity of red alga flour (*Gelidium* sp.) and its effect on quality retention of *Scomber scombrus* during refrigerated storage. *Foods* [Internet]. 2022 [citado 24 de jun. de 2024], 11(7):904. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/foods11070904>.
28. Shaima AF, Yasin NHM, Ibrahim N, Takriff MS,

- Gunasekaran D, Ismael MY. Unveiling antimicrobial activity of microalgae *Chlorella sorokiniana* (UKM2), *Chlorella* sp. (UKM8) and *Scenedesmus* sp. (UKM9). *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2022 [citado 23 de jun. de 2024], 29(2):1043-1052. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.069>.
29. Aguiar CZ. Avaliação do potencial antimicrobiano do veneno total de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*. Salvador. Dissertação [Pós-graduação em Biotecnologia] – Universidade Federal da Bahia; 2014.
30. Machado RJ, Estrela AB, Nascimento AK, Melo MM, Torres-Rêgo M, Lima EO, et al. Characterization of TistH, a multifunctional peptide from the scorpion *Tityus stigmurus*: Structure, cytotoxicity and antimicrobial activity. *Toxicon* [Internet]. 2016 [citado 23 de jun. de 2024], 119:362-370. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.06.002>.
31. Rinaldi S, Vianna RM, Goulart P da S, Duarte AC. Atividades biológicas e ação antitumoral de peptídeos isolados do veneno de escorpião do gênero *Tityus*: uma revisão. *BJHP* [Internet]. 2021 [citado 23 de jun. de 2024], 3(2):1-14. Disponível em: <https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/127>.
32. Rodrigues TKS. Prospecção de antimicrobianos de actinomicetos isolados do trato intestinal de besouros (Insecta: Coleoptera). Itacoatiara. Dissertação [Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos] – Universidade Federal do Amazonas; 2022.
33. Bhambhani S, Kondhare KR, Giri AP. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids. *Molecules* [Internet]. 2021 [citado 23 de jun. de 2024], 26(11):3374. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26113374>.
34. Dey P, Kundu A, Kumar A, Gupta M, Lee BM, Bhakta T, et al. Analysis of alkaloids (indole alkaloids, isoquinoline alkaloids, tropane alkaloids). Recent advances in natural products analysis [Internet]. 2020 [citado 23 de jun. de 2024] 505-567. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816455-6.00015-9>.
35. Kumar S. Alkaloidal drugs-A review. *Asian J Pharmaceutical Sci Technol* [Internet]. 2014 [citado 23 de jun. de 2024], 4(3):107-119. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:51851324>.
36. Hilal B, Khan MM, Fariduddin Q. Recent advancements in deciphering the therapeutic properties of plant secondary metabolites: phenolics, terpenes, and alkaloids. *Plant Physiol Biochem* [Internet]. 2024 [citado 23 de jun. de 2024], 108674. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2024.108674>.
37. Masyita A, Sari RM, Astuti AD, Yasir B, Rumata NR, Emran TB, et al. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. *Food Chem X* [Internet]. 2022 [citado 23 de jun. de 2024], 13:100217. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100217>.
38. Gallucci MN, Oliva M, Casero C, Dambolena J, Luna A, Zygodlo J, et al. Antimicrobial combined action of terpenes against the food borne microorganisms *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus*. *Flavour and Fragrance J* [Internet]. 2009 [citado 23 de jun. de 2024], 24(6):348-354. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ffj.1948>.
39. de Oliveira ELA, da Silva Rodrigues G, de Oliveira Filho AA, Medeiros CIM. Atividade anti-*Staphylococcus aureus* e anti-*Klebsiella pneumoniae* do cinamaldeído e suas interações com ATP sintase e FtsZ através do docking molecular. *Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacéuticas* [Internet]. 2023 [citado 23 de jun. de 2024], 52(1). Disponível em: <https://doi.org/10.15446/rciquifa.v52n1.103753>.
40. Kumari S, Priya P, Misra G, Yadav G. Structural and biochemical perspectives in plant isoprenoid biosynthesis. *Phytochem Rev* [Internet]. 2013 [citado 23 de jun. de 2024], 12:255-291. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11101-013-9284-6>.
41. Hamm S, Bleton J, Connan J, Tchaplá A. A chemical investigation by headspace SPME and GC-MS of volatile and semi-volatile terpenes in various olibanum samples. *Phytochemistry* [Internet]. 2005 [citado 23 de jun. de 2024], 66(12):1499-1514. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.04.025>.
42. Rana A, Samtiya M, Dhewa T, Mishra V, Aluko RE. Health benefits of polyphenols: A concise review. *J Food Biochem* [Internet]. 2022 [citado 23 de jun. de 2024], 46(10):14264. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jfbc.14264>.
43. de Araújo FF, de Paulo Farias D, Neri-Numa IA, Pastore GM. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food Chem* [Internet]. 2021 [citado 23 de jun. de 2024], 338:127535. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>.
44. Zuluaga-Domínguez CM, Nieto-Veloz A. Classification, Extraction, Detection and Preservation of Bioactive Compounds: A Global Overview. *Bioactive Compounds* [Internet]. 2017 [citado 23 de jun. de 2024], 1. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00218839.2017.1339521>.
45. Vogt T. Phenylpropanoid biosynthesis. *Mol Plant* [Internet]. 2010 [citado 23 de jun. de 2024], 3(1):2-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mp/ssp106>.
46. Neelam, Khatkar A, Sharma KK. Phenylpropanoids and its derivatives: biological activities and its role in food, pharmaceutical and cosmetic industries. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020 [citado 23 de jun. de 2024], 60(16):2655-2675. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653822>.
47. Ferreyra MLF, Rius SP, Casati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front Plant Sci* [Internet]. 2012 [citado 23 de jun. de 2024], 3:222. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2012.00222>.
48. Bilal M, Qamar SA, Qamar M, Yadav V, Taherzadeh MJ, Lam SS, et al. Bioprospecting lignin biomass into environmentally friendly polymers—applied perspective to reconcile sustainable circular bioeconomy. *Biomass Conv Bioref* [Internet]. 2024 [citado 23 de jun. de 2024], 14(4):4457-4483. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13399-022-02600-3>.
49. Popova M, Bankova V. Contemporary methods for the extraction and isolation of natural products. *BMC Chem* [Internet]. 2023 [citado 23 de jun. de 2024], 17(1):68. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00960-z>.
50. Awad AM, Kumar P, Ismail-Fitry MR, Jusoh S, Ab Aziz MF, Sazili AQ. Green extraction of bioactive compounds from plant biomass and their application in meat as natural antioxidant. *Antioxidants* [Internet]. 2021 [citado 23 de jun. de 2024], 10(9):1465. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10091465>.
51. Almohasin JA, Balag J, Miral VG, Moreno RV, Tongco LJ, Lopez ECR. Green Solvents for Liquid-Liquid Extraction: Recent Advances and Future Trends. *Eng Proc* [Internet]. 2023 [citado 23 de jun. de 2024], 56(1):174. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-16278>.
52. Coskun O. Separation techniques: chromatography.

- North Clin Istanb [Internet]. 2016 [citado 23 de jun. de 2024], 3(2):156. Disponível em: <https://doi.org/10.14744/nci.2016.32757>.
53. Cavaliere C, Capriotti AL, La Barbera G, Montone CM, Piovesana S, Laganà A. Liquid chromatographic strategies for separation of bioactive compounds in food matrices. *Molecules* [Internet]. 2018 [citado 23 de jun. de 2024], 23(12):3091. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23123091>.
54. Papatheocharidou C, Samanidou V. Two-dimensional high-performance liquid chromatography as a powerful tool for bioanalysis: the paradigm of antibiotics. *Molecules* [Internet]. 2023 [citado 23 de jun. de 2024], 28(13):5056. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28135056>.
55. Plachká K, Pilařová V, Horáček O, Gazárková T, Vlčková HK, Kučera R, et al. Columns in analytical scale supercritical fluid chromatography: From traditional to unconventional chemistries. *J Sep Sci* [Internet]. 2023 [citado 23 de jun. de 2024], 46(18):2300431. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jssc.202300431>.
56. Blum F. High performance liquid chromatography. *Br J Hosp Med* [Internet]. 2014 [citado 23 de jun. de 2024], 75(2):C18-C21. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/hmed.2014.75.sup2.c18>.
57. Ali AH. High-performance liquid chromatography (HPLC): a review. *Ann Adv Chem* [Internet]. 2022 [citado 23 de jun. de 2024], 6:010-020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.29328/journal.aac.1001026>.
58. Vidushi Y, Meenakshi B, Bharkatiya M. A review on HPLC method development and validation. *Res J Life Sci, Bioinform, Pharm Chem Sci* [Internet]. 2017 [citado 23 de jun. de 2024], 2(6):178. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.26479/2017.0206.12>.
59. Sahu PK, Ramisetty NR, Cecchi T, Swain S, Patro CS, Panda J. An overview of experimental designs in HPLC method development and validation. *J Pharmaceutical Biomed Anal* [Internet]. 2018 [citado 24 de jun. de 2024], 147:590-611. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.006>.
60. Gould O, Nguyen N, Honeychurch KC. New Applications of Gas Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry for Novel Sample Matrices in the Forensic Sciences: A Literature Review. *Chemosensors* [Internet]. 2023 [citado 24 de jun. de 2024], 11(10):527. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/chemosensors11100527>.
61. Zaid A, Hassan NH, Marriott PJ, Wong YF. Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography as a Bioanalytical Platform for Drug Discovery and Analysis. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 [citado 24 de jun. de 2024], 15(4):1121. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041121>.
62. Sørensen E, Lam KF, Sudhoff D. Special distillation applications. *Distillation* [Internet]. 2014 [citado 24 de jun. de 2024], 367-401. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386876-3.00009-0>.
63. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chin Med* [Internet]. 2018 [citado 24 de jun. de 2024], 13:1-26. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>.
64. Dias DA, Jones OA, Beale DJ, Boughton BA, Benheim D, Kouremenos KA, et al. Current and future perspectives on the structural identification of small molecules in biological systems. *Metabolites* [Internet]. 2016 [citado 24 de jun. de 2024], 6(4):46. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/metabo6040046>.
65. Lopes NP, Silva RR. From structural determination of natural products in complex mixtures to single cell resolution: Perspectives on advances and challenges for mass spectrometry. *Front Nat Prod* [Internet]. 2023 [citado 24 de jun. de 2024], 2:1109557. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fntpr.2023.1109557>.
66. Barba-Ostria C, Carrera-Pacheco SE, Gonzalez-Pastor R, Heredia-Moya J, Mayorga-Ramos A, Rodríguez-Pólit C, et al. Evaluation of biological activity of natural compounds: Current trends and methods. *Molecules* [Internet]. 2022 [citado 24 de jun. de 2024], 27(14):4490. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27144490>.
67. Ferreira TS, Moreira CZ, Cária NZ, Victoriano G, Silva Jr WF, Magalhães JCIII. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. *Ver Bras Plantas Med* [Internet]. 2014 [citado 24 de jun. de 2024], 16:290-298. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722014000200019>.
68. Leite PM, Camargos LM, Castilho RO. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. *Eur J Int Med* [Internet]. 2021 [citado 24 de jun. de 2024], 41:101270. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101270>.
69. Jonas W, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003 [citado 24 de jun. de 2024], 139(8):W-76. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00009>.
70. Aversa R, Petrescu RVV, Apicella A, Petrescu FIT. About homeopathy or Similia similibus curentur. *American Journal of Engineering and Applied Sciences* [Internet]. 2016 [citado 24 de jun. de 2024], 9(4):1164-1172. Disponível em: <https://doi.org/10.3844/ajeassp.2016.1164.1172>.
71. Borkens Y, Endruscheit U, Lübbers CW. Homeopathy - A lively relic of the prescientific era. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2024 [citado 24 de jun. de 2024], 136(5):177-184. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02164-w>.
72. Valli M, Bolzani VS. Natural products: perspectives and challenges for use of Brazilian plant species in the bioeconomy. *An Acad Bras Cienc* [Internet]. 2019 [citado 24 de jun. de 2024], 91:e20190208. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0001-376520190208>.
73. Howes MJR, Quave CL, Collemare J, Tatsis EC, Twilley D, Lulekal E, et al. Molecules from nature: Reconciling biodiversity conservation and global healthcare imperatives for sustainable use of medicinal plants and fungi. *Plants, People, Planet* [Internet]. 2020 [citado 24 de jun. de 2024], 2(5):463-481. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppp3.10138>.
74. Amirkia V, Heinrich M. Natural products and drug discovery: A survey of stakeholders in industry and academia. *Front Pharmacol* [Internet]. 2015 [citado 24 de jun. de 2024], 6:162979. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00237>.
75. Abreu R, Semedo-Lemsaddek T, Cunha E, Tavares L, Oliveira M. Antimicrobial drug resistance in poultry production: Current status and innovative strategies for bacterial control. *Microorganisms* [Internet]. 2023 [citado 24 de jun. de 2024], 11(4):953. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040953>.
76. Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, Alpuche-Aranda CM. Antimicrobial resistance: one health approach. *Vet World* [Internet]. 2022 [citado 24 de jun. de 2024], 15(3):743. Disponível em: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.743-749>.
77. Lautié E, Russo O, Ducrot P, Boutin JA. Unraveling plant natural chemical diversity for drug discovery purposes. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 [citado 24 de jun. de 2024], 11:397. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00397>.

78. Simoben CV, Babiaka SB, Moumbock AFA, Namba-Nzanguim CT, Eni DB, Medina-Franco J, et al. Challenges in natural product-based drug discovery assisted with in silico-based methods. RSC Adv [Internet]. 2023 [citado 24 de jun. de 2024], 13(45):31578-31594. Disponível em: <https://doi.org/10.1039%2Fd3ra06831e>.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.