INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO TRIÂNGULO MINEIRO – *CAMPUS* UBERABA
Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciência e Tecnologia de Alimentos

ISLEINE SARAIVA SANTOS URZEDO PANGARO

PERFIL QUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA DO FRUTO DE *ANNONA SQUAMOSA* L.

Uberaba - MG
2025

ISLEINE SARAIVA SANTOS URZEDO PANGARO

PERFIL QUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA DO FRUTO DE *ANNONA SQUAMOSA* L.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciência e Tecnologia de Alimentos, do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Triângulo Mineiro – *Campus* Uberaba, como requisito parcial e obrigatório para obtenção do título de Mestra em Ciência e Tecnologia de Alimentos.

Linha de Pesquisa: Segurança Alimentar

Orientador: Prof. Dr. Luís Carlos Scalon Cunha

Uberaba- MG
2025

Ficha Catalográfica elaborada pelo Setor de Referência do IFTM – *Campus* Uberaba-MG

Pangaro, Isleine Saraiva Santos Urzedo
P193p Perfil químico e avaliação das atividades antioxidante e antimicrobiana do fruto de *Annona squamosa* L. / Isleine Saraiva Santos Urzedo Pangaro. – 2025.
74f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Carlos Scalon Cunha.
Dissertação (Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Instituto Federal do Triângulo Mineiro- *Campus* Uberaba-MG, 2026.

1. Annonaceae. 2. Extratos bioativos. 3. Acetogeninas. 4. Fruto do conde. 5. Atividade antifúngica. Cunha, Luís Carlos Scalon. II. Título.

CDD 664.07

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Fabiane Neli de Carvalho A. CRB6/2473

ISLEINE SARAIVA SANTOS URZEDO PANGARO

PERFIL QUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA DO FRUTO DE *ANNONA SQUAMOSA* L.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciência e Tecnologia de Alimentos, do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Triângulo Mineiro – *Campus* Uberaba, como requisito parcial e obrigatório para obtenção do título de Mestra em Ciência e Tecnologia de Alimentos.

Linha de Pesquisa: Segurança Alimentar

Uberaba, 15 de dezembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luís Carlos Scalon Cunha
(IFTM – Orientador)

Profa. Dra. Fernanda Barbosa Borges Jardim
(IFTM – Membro Interno)

Profa. Dra. Luciene Lacerda Costa
(IFTM – Membro Externo)

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO TRIÂNGULO MINEIRO

ISLEINE SARAIVA SANTOS URZEDO PANGARO

"Perfil químico e avaliação das atividades antioxidante e antimicrobiana do fruto de *Annona squamosa* L."

FOLHA DE APROVAÇÃO – DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Data da aprovação: 15/12/2025

MEMBROS COMPONENTES DA BANCA EXAMINADORA:

Presidente e Orientador(a):	**Prof. Dr. Luis Carlos Scalon Cunha** IFTM - Campus Uberaba
Membro Titular	**Profª. Drª. Fernanda Barbosa Borges Jardim** IFTM - Campus Uberaba
Membro Titular	**Drª. Luciene Lacerda Costa** IFTM - Campus Uberaba

Local: Google meet link: https://meet.google.com/mcv-fejb-dvr

LUIS CARLOS SCALON CUNHA
PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO, TÉCNICO E TECNOLÓGICO

Documento assinado eletronicamente por LUIS CARLOS SCALON CUNHA, PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO, TÉCNICO E TECNOLÓGICO, em 15/12/2025, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 4º, § 3º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

LUCIENE LACERDA COSTA
TÉCNICO DE LABORATÓRIO/ÁREA

Documento assinado eletronicamente por LUCIENE LACERDA COSTA, TÉCNICO DE LABORATÓRIO/ÁREA, em 15/12/2025, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 4º, § 3º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

FERNANDA BARBOSA BORGES JARDIM

PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO, TÉCNICO E TECNOLÓGICO

INSTITUTO FEDERAL
Triângulo Mineiro

Documento assinado eletronicamente por FERNANDA BARBOSA BORGES JARDIM, PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO, TÉCNICO E TECNOLÓGICO, em 15/12/2025, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 4º, § 3º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://iftm.edu.br/autenticacao/ informando o código verificador **D2096E2** e o código CRC **F9200F18**.

Referência: NUP: 23200.015758/2025-58 DOCS nº 0000791008

AGRADECIMENTOS

À Deus, agradeço por ter me inspirado em cada etapa desta caminhada, me proporcionando serenidade nos momentos difíceis.

Ao meu amado esposo, Wesley Urzedo Pangaro, que foi meu parceiro nesse trabalho e nova etapa na minha vida, ficando ao meu lado me incentivando e me ajudando quando possível, obrigada pela parceria e por me lembrar todos os dias que sou capaz mesmo quando há dificuldades.

Ao meu orientador Professor Dr. Luís Carlos Scalon Cunha por estar sempre ao meu lado, com paciência e sempre pronto a me ajudar, compartilhando seus conhecimentos e me orientando para que meu grande sonho fosse realizado, contribuindo com meu caminho acadêmico e humano, a ele dedico esta conquista.

Aos Pós-Doc Mário Machado Ferreira e Arlene Bispo dos Santos Nossol pelas análises de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas realizadas no Laboratório de Nanobiotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia.

Ao doutorando Diego Godina Prado da Universidade Federal de Uberlândia pela contribuição na interpretação dos dados de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas.

Ao prof. Dr. Carlos Henrique Gomes Martins pelas análises de atividade antimicrobiana realizadas no Laboratório de Pesquisa em Ensaios Antimicrobianos da Universidade Federal de Uberlândia.

Às alunas do curso Técnico em Química do IFTM, Ludmila de Souza Vimercatti Macciotti e Valentine Brandão Siqueira, ao graduando em Licenciatura em Química, Vinícius Valsisser Faria, e à mestra Júlia Picinato Gomes Araujo, por toda contribuição no trabalho.

Aos meus colegas de trabalho que me apoiaram e me ajudaram nessa caminhada.

RESUMO

A *Annona squamosa* L. é uma espécie nativa no Brasil conhecida como fruta do conde ou pinha. O fruto do conde possui uma polpa branca e adocicada, sendo amplamente apreciado no Brasil e em diversos países tropicais. Ele é consumido principalmente *in natura*, sendo aberto manualmente para retirar a polpa e separar as sementes. Além do consumo direto, o fruto também é utilizado na preparação de sucos, sorvetes, mousses e doces**,** devido ao seu sabor marcante e aroma característico. Diferentes partes da planta já demonstraram diversas atividades farmacológicas, incluindo ações analgésica, anti-inflamatória, antimicrobiana, antidiabética, inseticida, antiviral, antitumoral e antioxidante, entretanto, a maioria das pesquisas concentra-se nas folhas, cascas, raízes e sementes. Este trabalho teve como objetivos analisar o perfil químico, o teor de compostos fenólicos e as atividades antioxidante, antibacteriana e antifúngica dos extratos etanólico e hidroetanólico (Etanol:água 70:30 v/v), bem como as partições em hexano, diclorometano e acetato de etila obtidas a partir do extrato etanólico. A partir das análises por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (CLAE-EM) foi possível anotar a presença de ácidos orgânicos, ácidos fenólicos, flavonoides, taninos, alcaloides, cumarinas, terpenos, acetogeninas, ácidos graxos, esfingolipídeos, glicerídeos e aminoácidos nos extratos e partições. Entre as amostras investigadas, o extrato hidroetanólico evidenciou maior teor de fenóis totais (5310 mg de EAG/100 g de extrato) e maior atividade antioxidante pelos métodos do radical DPPH (92,79 % de sequestro), FRAP (89,45 µmol ET/g extrato) e ABTS (87,13 µmol ET/g extrato). A atividade antibacteriana foi realizada pelo método de microdiluição em caldo contra diferentes micro-organismos bucais e os extratos hidroetanólico, etanólico e a partição hexano inibiram o crescimento de todos as bactérias com concentrações inibitórias mínimas variando entre 3,9 e 2000 µg/mL. Com relação à atividade antifúngica o extrato hidroetanólico foi o mais ativo contra todas as espécies de *Candida* testadas com concentrações inibitórias mínimas variando entre 23,43 e 187,5 µg/mL. Especialmente para *Candida auris*, uma espécie de fungo emergente e altamente preocupante por causar graves infecções e apresentar resistência a múltiplos antifúngicos, a concentração inibitória mínima encontrada para o extrato hidroetanólico foi de 93,47 µg/mL. Os extratos e partições do fruto do Conde demonstraram capacidade antioxidante e indicaram ser promissores como agentes antibacterianos e antifúngicos. Os resultados evidenciam o elevado potencial biológico do fruto do conde, destacando-o como uma promissora fonte natural de compostos bioativos com aplicações relevantes nas áreas alimentar, farmacêutica e biotecnológica.

Palavras-Chave: Annonaceae; extratos bioativos; acetogeninas; CLAE-EM; fruto do conde; atividade antifúngica.

ABSTRACT

Annona squamosa L. is a species native to Brazil known as custard apple or sugar apple. The fruit is characterized by a sweet, white pulp and is widely appreciated in Brazil and several other tropical countries. It is mainly consumed *in natura*, being opened manually to remove the pulp and separate the seeds. Besides being consumed directly, the fruit is also used in the preparation of juices, ice creams, mousses, and sweets, due to its distinctive flavor and aroma. Different parts of the plant have demonstrated various pharmacological activities, including analgesic, anti-inflammatory, antimicrobial, antidiabetic, insecticidal, antiviral, antitumor, and antioxidant actions; however, most research focuses on the leaves, bark, roots, and seeds. This study aimed to analyze the chemical profile, phenolic compound content, and antioxidant, antibacterial, and antifungal activities of ethanolic and hydroalcoholic extracts (Ethanol:water 70:30 v/v), as well as the hexane, dichloromethane, and ethyl acetate partitions obtained from the ethanolic extract. Based on analyses using liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC-MS), it was possible to record the presence of organic acids, phenolic acids, flavonoids, tannins, alkaloids, coumarins, terpenes, acetogenins, fatty acids, sphingolipids, glycerides, and amino acids in the extracts and partitions. Among the samples investigated, the hydroethanolic extract showed the highest total phenol content (5310 mg GAE/100 g of extract) and the highest antioxidant activity by the DPPH radical scavenging method (92.79% scavenging), FRAP (89.45 µmol ET/g extract) and ABTS (87.13 µmol ET/g extract). Antibacterial activity was performed using the broth microdilution method against different oral microorganisms, and the hydroalcoholic and ethanolic extracts, as well as the hexane partition, inhibited the growth of all bacteria with minimum inhibitory concentrations ranging from 3.9 to 2000 µg/mL. Regarding antifungal activity, the hydroalcoholic extract was the most active against all Candida species tested, with minimum inhibitory concentrations ranging from 23.43 to 187.5 µg/mL. Specifically for Candida auris, an emerging and highly concerning fungal species that causes serious infections and exhibits resistance to multiple antifungals, the minimum inhibitory concentration found for the hydroalcoholic extract was 93.47 µg/mL. Extracts and partitions of the custard apple fruit have demonstrated antioxidant capacity and have shown promise as antibacterial and antifungal agents. The results highlight the high biological potential of the fruit, emphasizing its potential as a promising natural source of bioactive compounds with relevant applications in the food, pharmaceutical, and biotechnological fields.

Keywords: Annonaceae; bioactive extracts; acetogenins; HPLC-MS; custard apple, antifungal activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - *A. Squamosa* L. 21
Figura 2 - Exsicata de *Annona squamosa* L 26
Figura 3 - Casca, sementes, folhas e caule de *A. squamosa* L..... 26
Figura 4 - Etapas de obtenção dos extratos e partições 28
Figura 5 - Partição líquido-líquido do extrato etanólico de *A. Squamosa* L 28
Figura 6 - Esquema do método da microdiluição em caldo para a determinação da atividade antifúngica 33
Figura 7 - CCD revelada com o reagente NP-PEG 37
Figura 8 - CCD revelada com o reagente Dragendorff 37
Figura 9 - CCD revelada com o reagente Liebermann-Burchard..... 37
Figura 10 - CCD revelada com vanilina sulfúrica..... 37
Figura 11 - Cromatogramas do extrato hidroetanólico do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo..... 38
Figura 12 - Cromatogramas do extrato etanólico do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo 39
Figura 13 - Cromatogramas da partição hexânica do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo 39
Figura 14 - Cromatogramas da partição diclorometano do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo..... 40
Figura 15 - Cromatogramas da partição acetato de etila do fruto de *A. squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo..... 40
Figura 16 - Cromatogramas da partição hidrometanólica do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo..... 41
Figura 17 - Compostos anotados no fruto e isolados em outros estudos com *A. squamosa* 49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Novos medicamentos aprovados de 01Jan1981 a 30Set2019.....19
Gráfico 2 - Relação das principais classes de metabólitos anotadas nos extratos e partições de *A. squamosa* L. 50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Rendimento das extrações do fruto de *A. Squamosa*.....35
Tabela 2 - Prospecção fitoquímica dos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa* 36
Tabela 3 - Anotação dos compostos presentes nos extratos e partições do fruto de *A. squamosa* 42
Tabela 4 - Teor de compostos fenólicos e atividade antioxidante de extratos e partições de *A. Squamosa*.....52
Tabela 5 - Atividade antibacteriana dos extratos e partições de *A. Squamosa*.....54
Tabela 6 - Atividade antifúngica dos extratos e partições de *A. Squamosa* 56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS	Ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico)
ATCC	*American Type Culture Collection* (Coleção de Cultura de Tipos Americanos)
CCD	Cromatografia em camada delgada
CIM	Concentração inibitória mínima
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DPPH	Radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil
EM	Espectrometria de massas
ERO´S	Espécies reativas de oxigênio
FRAP	Ferric reducing antioxidant power (Poder antioxidante redutor férrico)
IES	Ionização por eletrospray
IST	Infecção sexualmente transmissível
TPTZ	2,4,6-tris(2-piridil)-s_triazina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15
2 REVISÃO DA LITERATURA 18
2.1 Plantas alimentícias como fonte de compostos bioativos 18
2.2 A espécie *Annona squamosa* L. 20
2.3 Aspectos químicos e biológicos da espécie *Annona squamosa* L 21
2.4 Compostos fenólicos e atividade antioxidante de *A. squamosa* L 22
2.5 Atividade antimicrobiana de *A. squamosa* L 23
3 OBJETIVOS 25
3.1 Objetivo geral 25
3.2 Objetivos específicos 25
4 MATERIAL E MÉTODOS 26
4.1 Coleta da espécie e preparo do material vegetal 26
4.2 Preparo dos extratos etanólico e hidroetanólico 27
4.3 Partição líquido-líquido 27
4.4 Triagem fitoquímica 29
4.5 Teor de fenóis totais 29
4.6 Atividade antioxidante pelo método do radical livre DPPH 30
4.7 Método da capacidade de redução do Ferro (FRAP) 30
4.8 Método de sequestro do radical ABTS 31
4.9 Atividade antibacteriana dos extratos e partições 31
4.10 Atividade antifúngica 32
4.11 Análise por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com ionização por eletrospray (CLAE-EM-IES) 34
4.12 Análises estatísticas 34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 35
5.1 Obtenção dos extratos etanólico e hidroetanólico e partições do fruto 35
5.2 Prospecção fitoquímica 36
5.3 Anotação dos compostos presentes nos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa* por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (CLAE-EM) 38
5.4 Teor de compostos fenólicos e atividade antioxidante dos extratos e partições do fruto de *A. squamosa* 51
5.5 Atividade antimicrobiana dos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa* 54

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....59
REFERÊNCIAS.....60

1 INTRODUÇÃO

Muitas plantas alimentícias convencionais ou não convencionais podem ser consideradas alimentos com alegações funcionais, uma vez que geram benefícios à saúde agregando, simultaneamente, valores nutricionais e propriedades terapêuticas. Alimentos com essas características podem ser encontrados em frutos, vegetais, especiarias, bebidas, cereais, leguminosas e oleaginosas (Nayak *et al*., 2021). As plantas alimentícias com propriedades medicinais, além de desempenharem um papel nutricional, têm em seus compostos bioativos o potencial de agirem na prevenção e tratamento de doenças (Ramalingum; Mahomoodally, 2014).

Os componentes nutricionais desses alimentos podem ser fornecidos, por exemplo, por meio dos minerais, vitaminas e aminoácidos que atuam na manutenção das funções do corpo e da saúde (Granato *et al*., 2020). Já os componentes bioativos das plantas compreendem várias classes de metabólitos tais como os compostos fenólicos, flavonoides, taninos, antocianinas, alcaloides, terpenos, saponinas, fitoesteroides e carotenos. Esses compostos têm sido relacionados com diversas propriedades biológicas, tais como: antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antidiabética, antiviral e anticâncer. Além disso, podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares e carcinogênicas, controlar o colesterol, aumentar a imunidade e prevenir doenças neurodegenerativas (Walia; Gupta; Sharma, 2019).

As plantas medicinais e os alimentos com alegações funcionais têm ganhado destaque crescente nos setores alimentícios, de bebidas, cosmético e farmacêutico (Carvalho; Silveira, 2010; Castro *et al*., 2021). A utilização desses recursos naturais surge como uma alternativa promissora, uma vez que apresentam maior facilidade de acesso, menor custo e maior simplicidade de manipulação. Para muitas pessoas, esses produtos representam, não apenas a primeira opção de tratamento, mas, a única forma de obtenção de substâncias com potencial farmacológico (Freitas; Rodrigues; Gaspi, 2014).

Diversos alimentos naturais, como brócolis, chicória, cebola, alho, aspargos, granola, soja, morango, blueberry, tomate, melão, repolho, cacau, entre outros, apresentam propriedades funcionais que contribuem para a promoção da saúde. A expectativa é que esses alimentos, além de bebidas e ingredientes funcionais, desempenhem um papel cada vez mais relevante na nutrição humana. Destaca-se então, a importância de novas pesquisas voltadas à investigação de alimentos com alegações funcionais e à aplicação de extratos naturais em diferentes matrizes alimentares (Granato *et al*., 2020).

Nesse contexto, o fruto do Conde *(Annona Squamosa* L.*)* pode estar associado ao conceito de alimento funcional, uma vez que sua polpa apresenta propriedades nutricionais relevantes e contém compostos potencialmente bioativos (Shehata *et al*., 2021). O fruto possui uma polpa carnosa e muito doce, por isso, é utilizada na produção de sobremesas como doces, sorvetes e bebidas, além de ser muito consumida *in natura* (Kill; Costa, 2003).

No Brasil, *Annona squamosa* L. é conhecida popularmente como fruta do conde ou pinha; sendo essa uma espécie frutífera localizada em regiões tropicais e subtropicais com distribuição geográfica na América Tropical, África, Ásia e Austrália. As diferentes partes da *A. squamosa*, incluindo o fruto, já evidenciaram várias atividades farmacológicas como analgésica, anti-inflamatória, antimicrobiana, antidiabética, inseticida, larvicida, antimalária, antiviral, antitumoral, anti-*Leishmania* e antioxidante. Diversas classes de metabólitos especiais já foram identificadas em extratos da espécie, sendo terpenos, acetogeninas, ciclopeptídeos e alcaloides os principais constituintes. Compostos fenólicos, tais como ácidos fenólicos e flavonoides, também já foram relatados no fruto (Quílez *et al*., 2018; Ma *et al*., 2017).

A *A. squamosa* é uma das espécies mais estudadas do gênero *Annona*, entretanto, os trabalhos estão mais concentrados nas folhas, cascas, raízes e sementes. Surpreendentemente, em relação ao fruto de *A. squamosa*, ainda há lacunas a serem exploradas, especialmente do fruto do conde cultivado no Brasil. Os dados encontrados na literatura indicam que investigações sobre a atividade antioxidante e principalmente de atividade antimicrobiana do fruto podem ser mais aprofundados, seja por diferentes metodologias ou grupos de micro-organismos que ainda não foram avaliados de forma mais abrangente, como por exemplo, bactérias orais e as leveduras do gênero *Candida*.

Atualmente, diante da necessidade cada vez mais urgente de conter o avanço da resistência antimicrobiana e do interesse em desenvolver medicamentos fitoterápicos com menos efeitos adversos, os produtos naturais, especialmente as plantas, têm se destacado como importantes fontes de protótipos moleculares para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos (Chaachouay; Zidane, 2024; Seyed *et al*., 2025).

Em relação a esses microrganismos, estima-se que o Reino Fungi compreenda cerca de seis milhões de espécies. Muitos desses fungos podem causar doenças em seres humanos, originando infecções graves que, se não tratadas adequadamente e em tempo hábil, podem levar à morte (Firacative, 2020). Alguns apresentam caráter oportunista, afetando gravemente indivíduos imunocomprometidos (Lam, 2018). Estima-se que 70 a 90% das infecções fúngicas em seres humanos sejam causadas por espécies do gênero *Candida*, destacando-se a

Candida albicans (Firacative, 2020; Barbosa *et al*., 2020). O gênero possui diversas outras espécies de importância clínica e biológica, como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis, Cadida parapsilosis* e *Candida guilliermondii,* capazes de causar diferentes infecções, entre elas candidíase vulvovaginal, candidíase oral e candidemia. Os antifúngicos disponíveis para o tratamento de infecções causadas por *Candida* são, em geral, fármacos de elevada toxicidade, o que limita sua maior utilização. Entre os principais representantes desse grupo estão o cetoconazol, o miconazol e o clotrimazol. Contudo, o surgimento de cepas tolerantes e resistentes a esses medicamentos reforça a necessidade de novas pesquisas voltadas à descoberta de compostos alternativos e terapias mais seguras e eficazes (Lam, 2018; Silva *et al*., 2016).

Assim como ocorre com os fungos, diversas bactérias também representam uma preocupação crescente no contexto da resistência microbiana. Entre elas, destaca-se o gênero *Streptococcus*, composto por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas amplamente distribuídas na natureza. Embora algumas espécies de *Streptococcus* sejam comensais e façam parte da microbiota normal do organismo, outras são patogênicas e podem causar uma ampla gama de doenças, que variam de infecções leves a condições graves e potencialmente fatais.
Para o tratamento das infecções causadas por *Streptococcus*, os antibióticos têm sido amplamente utilizados. No entanto, a crescente resistência bacteriana tem se tornado um problema global, reforçando a importância do uso racional desses medicamentos e da busca contínua por alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras (Holland *et al*., 2016).

Destaca-se aqui a importância de investigar alimentos com alegações de propriedades funcionais para que se obtenha cada vez mais informações sobre a interação de alimentos na saúde humana (Nayak *et al*., 2021), e particularmente neste projeto, a fruta do conde, no sentido de aprofundar análises quanto aos seus componentes bioativos e propriedades medicinais. Este trabalho teve como objetivo investigar a composição química, bem como avaliar as atividades antibacteriana, antifúngica e antioxidante do fruto de *Annona squamosa* L.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Plantas alimentícias como fonte de compostos bioativos

Nos últimos anos, o interesse por dietas saudáveis voltadas à manutenção da saúde tem crescido consideravelmente, impulsionando a atenção aos compostos bioativos presentes nas plantas, sobretudo nas espécies utilizadas como alimentos. Muitos desses compostos podem exercer funções biológicas importantes e estão associados à prevenção de diversas doenças (Negi *et al*., 2025).

A diversidade de compostos produzidos pelas plantas, sejam elas alimentícias ou não alimentícias, origina-se tanto do metabolismo primário quanto do metabolismo secundário (ou especializado). O metabolismo primário inclui moléculas essenciais, como os carboidratos, proteínas e lipídeos, que são moléculas fundamentais à manutenção da vida e estão relacionadas com o crescimento, desenvolvimento e reprodução dos vegetais. Já os metabólitos especializados desempenham funções de proteção e regulação, estando associados com mecanismos de defesa contra a ação de herbívoros e agentes patogênicos, atração de polinizadores e dispersores de semente, alelopatia e proteção à radiação ultravioleta (Salam *et al*., 2023).

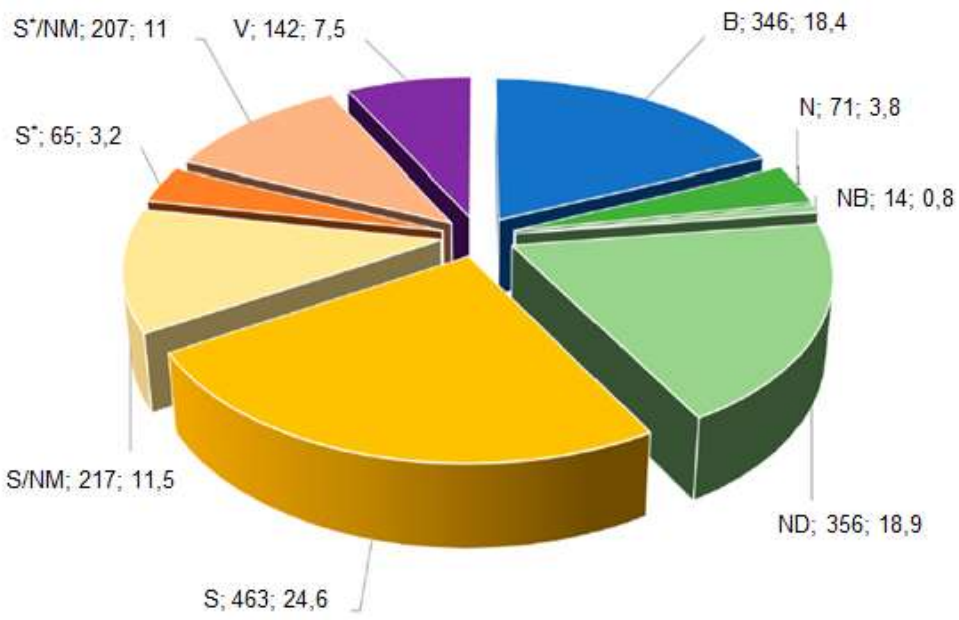
Entre as principais classes de metabólitos especializados produzidos pelos vegetais destacam-se os compostos fenólicos (como ácidos fenólicos, flavonoides e taninos), os terpenoides e os alcaloides, que podem exercer papéis relevantes devido às suas propriedades antioxidantes, antiestrogênicas, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antitumorais (Negi *et al*., 2025). Outras classes de metabólitos presentes nos vegetais, como carotenoides, ácidos graxos e fitoesteróis, também apresentam importantes ações farmacológicas. Assim, a busca por plantas medicinais e alimentícias, incluindo vegetais, legumes, frutas, cereais, condimentos e especiarias, como fontes de compostos funcionais tem aumentado significativamente (Dar *et al*., 2023; Javed; Waseem; Ammad, 2019; Mekinic; Simat, 2025).

Considerando que as propriedades biológicas dos produtos naturais estão cada vez mais estabelecidas, extratos obtidos a partir de matrizes vegetais, bem como seus óleos essenciais, têm sido sistematicamente investigados e demonstram ser fontes de diversificadas substâncias naturais, além de apresentarem relevantes atividades biológicas *in vitro* e *in vivo*. Nesse contexto, setores industriais como o alimentício, nutracêutico, farmacêutico e cosmético têm explorado diferentes técnicas de extração para obtenção de extratos com maior qualidade e rendimento, visando aplicações comerciais (Negi *et al*., 2025).

Além das técnicas avançadas de extração aplicadas a alimentos de origem vegetal, procedimentos de isolamento, identificação e caracterização de compostos bioativos têm sido fundamentais para potencializar a aplicação desses extratos. Esses produtos são utilizados como conservantes em alimentos, ingredientes funcionais em suplementos e componentes ativos em formulações cosméticas (Barbosa *et al*., 2025).

Particularmente em relação à indústria farmacêutica, os produtos naturais têm sido a principal fonte na busca por novos princípios ativos. Em um estudo abrangendo o período de janeiro de 1981 a setembro de 2019, foram identificados 1.881 novos medicamentos aprovados para diversas doenças. Esses fármacos foram classificados em: molécula biológica (B), produto natural inalterado (N), medicamento botânico (NB), produto natural semissintético (ND), fármaco sintético (S), fármaco sintético inspirado em produto natural (S*), fármacos derivados de estudos de produtos naturais (NM) e vacinas (V) (Newman; Cragg, 2020). No gráfico 1 estão representadas as classificações, o número de medicamentos e a percentagem para cada grupo.

Gráfico 1- Novos medicamentos aprovados de 01Jan1981 a 30Set2019



Fonte: Newman; Cragg (2020).

Considerando todos os grupos, é possível verificar que de todos os medicamentos aprovados, em torno de 51,8% foram inspirados em produtos naturais. Se considerarmos apenas medicamentos aprovados contendo pequenas moléculas, ou seja, desconsiderando as vacinas e as moléculas biológicas (proteínas, glicosídeos, peptídeos, etc); cerca de 66,7% dos

fármacos aprovados de 1981 a 2019 estão relacionados com os produtos naturais (Newman; Cragg, 2020).

Nessa perspectiva, é possível verificar o quanto os produtos naturais, representam uma promissora fonte na busca de compostos bioativos. Especialmente, as plantas alimentícias são consideradas uma fonte rica e diversificada de princípios ativos. Esses compostos são bem conhecidos por seus benefícios à saúde e têm sido objeto de intensa pesquisa científica devido ao seu potencial para prevenir e combater várias doenças. Além disso, as plantas alimentícias também contêm vitaminas, minerais e fibras essenciais para uma dieta equilibrada e saudável. Portanto, a diversificação do consumo de frutas, legumes, verduras e ervas pode contribuir significativamente para a promoção da saúde e bem-estar geral de um indivíduo (Ramalingum; Mahomoodally, 2014).

2.2 A espécie *Annona squamosa* L.

A *Annona squamosa* L. é uma planta que pode se apresentar como arbusto ou árvore de pequeno porte, caracterizada por intensa ramificação e pela produção de frutos comestíveis. Pertencente ao gênero *Annona* e à família Annonaceae, destaca-se por preferir áreas de menor altitude em comparação com espécies relacionadas, como *Annona reticulata* e *Annona cherimola*. Morfologicamente, a espécie apresenta raízes com coloração variando do marrom-claro ao marrom-escuro, sem odor e com sabor amargo. O tronco possui coloração entre verde e marrom, emitindo um aroma característico e apresentando sabor igualmente amargo.

As folhas são verdes, inodoras e de sabor amargo, enquanto as sementes apresentam coloração negra, ausência de odor e sabor insípido. Os frutos possuem casca verde e polpa clara, com aroma e sabor adocicados (Chakraverty; Bhattacharya, 2016).

A planta atinge entre 4 e 6 metros de altura, com ramificação vigorosa. Suas folhas medem de 5 a 15 cm de comprimento e 2 a 6 cm de largura. As flores surgem nos ramos mais jovens, podendo ser pendentes, solitárias ou agrupadas em inflorescências com duas a quatro unidades. As sépalas, em número de três, possuem formato triangular e comprimento entre 2 e 3 cm. As pétalas externas apresentam formato lanceolado e textura robusta, medindo cerca de 1,5 cm de comprimento. O fruto é uma baga composta, podendo ser arredondado, ovoide, esférico ou em formato de coração, com diâmetro de 5 a 10 cm. É constituído por múltiplos carpelos, que formam externamente protuberâncias achatadas semelhantes a tubérculos (Araújo Filho *et al*., 1998).

A polpa envolve, individualmente, cada uma das sementes, cerca de 68 por fruto, sendo uma característica marcante da espécie. No entanto, no Brasil e em Cuba, existe uma variedade que produz frutos sem sementes (Araújo Filho *et al*., 1998). Na Figura 1 está apresentado um exemplar de *A. Squamosa* contendo os frutos, folhas e caule.

Figura 1- *Annona squamosa* L.



Fonte: autora (2023).

2.3 Aspectos químicos e biológicos da espécie *Annona squamosa* L.

A *Annona squamosa* L. é amplamente estudada devido à presença de metabólitos especializados, compostos naturalmente produzidos e associados à atração de polinizadores, à defesa contra patógenos e herbívoros e à proteção da planta, assegurando sua sobrevivência no ecossistema (Costa *et al*., 2002). Na medicina tradicional, *A. squamosa* L. é empregada como analgésica, anti-helmíntica, anti-inflamatória, antimicrobiana, antirreumática, anticancerígena, digestiva e no tratamento de cefaleias (Quílez *et al*., 2018).

A análise da composição química da *A. squamosa* L. tem identificado uma variedade de compostos bioativos em suas diferentes partes. No estudo de Kumar *et al*. (2021) foram identificados alcaloides, flavonoides, terpenoides e compostos fenólicos como componentes presentes na planta. Esses compostos têm sido associados a várias atividades biológicas benéficas à saúde.

Dentre os compostos bioativos de *A. Squamosa L.*, as acetogeninas também têm sido objeto de interesse, pois são um grupo de compostos bioativos exclusivos das plantas da família *Annonaceae*, incluindo a *A. Squamosa L.* Estudos têm relatado a presença de diversas acetogeninas nas diferentes partes da planta, incluindo as folhas, sementes e frutos. Esses

compostos já demonstraram potencial atividade antitumoral seletiva em estudos *in vitro* e *in vivo* (Alali; Liu; Mclaughlin, 1999; Matsumoto *et al*., 2010), além das ações antiparasitária, antimicrobiana, citotóxica, imunossupressora e pesticida (Lima; Pimenta; Boaventura, 2010).

Os alcaloides são outra importante classe de metabólitos bioativos que se destaca na espécie *A. squamosa*. Esses compostos já foram isolados das suas folhas, caules e raízes e são associados com várias ações farmacológicas, incluindo antimicrobiana, antioxidante, antidiabete e antitumoral (Nair; Agrawal, 2017). Além dos constituintes bioativos presentes na espécie, as diferentes partes da planta também possuem quantidades significativas de minerais, lipídios, proteínas, fibras, carboidratos totais, açúcares redutores, óleo, ácidos graxos, ácido ascórbico e tocoferol (Chimbevo; Essuman, 2019).

Diversos extratos obtidos de partes distintas de *A. squamosa* L. já demonstraram atividades anticâncer, antioxidante, antidiabética, anti-hipertensiva, hepatoprotetora, antiparasitária, antimalárica, inseticida, anti-inflamatória e antimicrobiana (Quílez *et al*., 2018; Ma *et al*., 2017).

Os trabalhos encontrados na literatura com *A. squamosa* L. evidenciam a espécie como uma promissora fonte de compostos bioativos e de propriedades biológicas relevantes, no entanto, ainda há lacunas na literatura que despertam a necessidade de novos estudos com a espécie, especialmente as propriedades dos frutos.

2.4 Compostos fenólicos e atividade antioxidante de *A. squamosa* L.

Os antioxidantes são compostos que desempenham um papel essencial na inibição ou na proteção de organismos vivos contra danos causados por espécies reativas de oxigênio (EROs) (Srividya; Ravishankar; Bhandhavi, 2013).

Os antioxidantes presentes nos alimentos podem prevenir e/ou retardar a formação de radicais livres responsáveis pelo estresse oxidativo. Os principais compostos relacionados à atividade antioxidante incluem ácidos fenólicos, flavonoides, diterpenos fenólicos, carotenoides, tocoferóis e ácido ascórbico. Esses compostos ajudam a combater danos oxidativos por meio da eliminação de radicais livres.

Diversas complicações, como diabetes, inflamações, aterosclerose, disfunções cardiovasculares e doenças neurodegenerativas, estão associadas ao estresse oxidativo. Assim, o consumo de alimentos ricos em antioxidantes pode auxiliar tanto na prevenção quanto no tratamento dessas enfermidades. Os antioxidantes provenientes de alimentos são potenciais agentes para formulações terapêuticas, apresentando menos efeitos colaterais e riscos à saúde

(Khaliduzzaman *et al*., 2023).

Flavonoides e compostos fenólicos já foram relatados em *A. squamosa* L**.**, sendo associados ao seu potencial antioxidante. Entre os flavonoides identificados destacam-se quercetina, rutina e kaempferol. Ácido gálico e ácido cafeico são alguns dos compostos fenólicos encontrados nas folhas da espécie. Tais compostos são capazes de sequestrar radicais livres, protegendo as células contra danos oxidativos e contribuindo para a prevenção de doenças relacionadas ao envelhecimento e ao estresse oxidativo (Asefa; Teshome; Degu, 2022).

Os compostos fenólicos e os ácidos fenólicos podem neutralizar e/ou inibir radicais livres por meio de dois mecanismos principais: transferência de átomos de hidrogênio (TAH) ou transferência de elétrons (TAE) para o radical. Esses processos resultam na formação de estruturas mais estáveis, reduzindo ou impedindo danos celulares (Chen *et al*., 2020).

2.5 Atividade antimicrobiana de *A. squamosa* L.

A resistência microbiana aos antibióticos e sua rápida progressão têm suscitado sérias preocupações no tratamento de doenças infecciosas. Por esse motivo, muitos estudos vêm sendo direcionados à busca de soluções capazes de superar esse problema, entre as quais se destaca a investigação de fitoquímicos, considerados uma alternativa promissora. Diversas classes de metabólitos têm demonstrado capacidade de inibir ou eliminar um amplo espectro de microrganismos, como alcaloides, compostos sulfurados, compostos fenólicos, cumarinas e terpenos (Khameneh *et al*., 2019).

Vários estudos comprovam que as plantas são uma fonte promissora de novos agentes antimicrobianos. Destaca-se ainda que alguns desses compostos evidenciaram atividade antibacteriana e ação moduladora da resistência a antibióticos. Além disso, certos metabólitos, mesmo que não apresentem elevada eficácia isoladamente, quando combinados a antibióticos convencionais podem contribuir para superar mecanismos de resistência microbiana (Newman; Cragg, 2020; Khameneh *et al*., 2019).

Estudos têm demonstrado que os extratos de *Annona squamosa* L. possuem atividade antibacteriana contra diferentes bactérias patogênicas. Entre os compostos identificados associados a essa atividade destacam-se os alcaloides, flavonoides e terpenoides. Os terpenoides, já citados anteriormente e presentes na espécie, exibem ampla variedade de propriedades biológicas, incluindo atividades antimicrobianas (Neethu; Santhosh, 2016).

Os mecanismos pelos quais os extratos de *A. squamosa* L. exercem sua atividade

antimicrobiana ainda estão sendo elucidados. Estudos sugerem que os compostos bioativos presentes na planta podem afetar a integridade da parede celular bacteriana ou fúngica, comprometendo a sobrevivência e o crescimento desses microrganismos (Woguem *et al*., 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Esse trabalho teve como objetivos investigar a composição química, bem como avaliar as atividades antibacteriana, antifúngica e antioxidante do fruto de *Annona squamosa* L..

3.2 Objetivos específicos

a) obter extratos etanólico e hidroetanólico do fruto de *Annona squamosa* L.,
b) obter as partições do extrato etanólico por partição líquido-líquido,
c) realizar a triagem fitoquímica dos extratos e partições,
d) identificar a composição química dos extratos e partições por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com ionização por eletrospray.
e) analisar o conteúdo de fenóis totais dos extratos e partições,
f) avaliar a atividade antioxidante dos extratos e partições,
g) avaliar a atividade antibacteriana e antifúngica dos extratos e partições,

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Coleta da espécie e preparo do material vegetal

Os frutos da espécie *Annona squamosa* L. foram coletados de exemplares localizados no município de Uberlândia – MG em dezembro de 2024 sob as coordenadas -19,045460 / -48,4491470. A espécie foi identificada por especialista, e em seguida, uma exsicata com diferentes partes do vegetal foi preparada (Figura 2) e depositada no acervo do Herbário Uberlandense do Instituto de Biologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) com registro de número HUFU 85.666. Na Figura 3 estão em destaque a casca, sementes, folhas e caule de *A. squamosa* L. A espécie foi cadastrada no Sistema nacional de gestão do patrimônio genético e do Conhecimento tradicional associado sob o número A1B09A1.

Figura 2- Exsicata de *Annona squamosa* L.



Fonte: autora (2025).

Figura 3- Casca, sementes, folhas e caule de *A. squamosa* L.



Fonte: autora (2025).

O preparo inicial dos frutos da espécie *Annona squamosa* L. seguiu as seguintes etapas: divisão dos frutos inteiros (incluindo casca, sementes e polpa) em pequenas partes, secagem e estabilização em estufa (SOLAB SL-102) com ar circulante à temperatura aproximada de 40°C durante 10 dias, moagem em moinho de facas (TEC MILL-TE633) e estocagem em temperatura ambiente até o momento de início das análises. Esses procedimentos seguiram as orientações recomendadas por Silva *et al*., 2019.

4.2 Preparo dos extratos etanólico e hidroetanólico

Uma massa de 80,0 g dos frutos secos e moídos foi dividida igualmente em dois frascos Erlenmeyers de 250 mL. Em seguida, em um Erlenmeyer foi adicionado etanol P.A (200 mL) e no outro etanol: água 7:3 $_{v/v}$ (200 mL). A extração por maceração foi realizada por 48 horas em temperatura ambiente e com ausência de luz. Após esse período, o solvente com os extrativos foi filtrado e concentrado em evaporador rotatório (LGI-Scientific-Student) à pressão reduzida e banho aquecido a 40 ºC. Sequencialmente, o sistema de solvente utilizado em cada extração foi novamente adicionado ao material vegetal remanescente sendo esse procedimento repetido por mais três vezes. Os extratos etanólico (EE) e hidroetanólico (EHE) obtidos ao final do processo foram congelados e liofilizados. Os procedimentos de obtenção dos extratos seguiram conforme descrito por Silva *et al*. (2019).

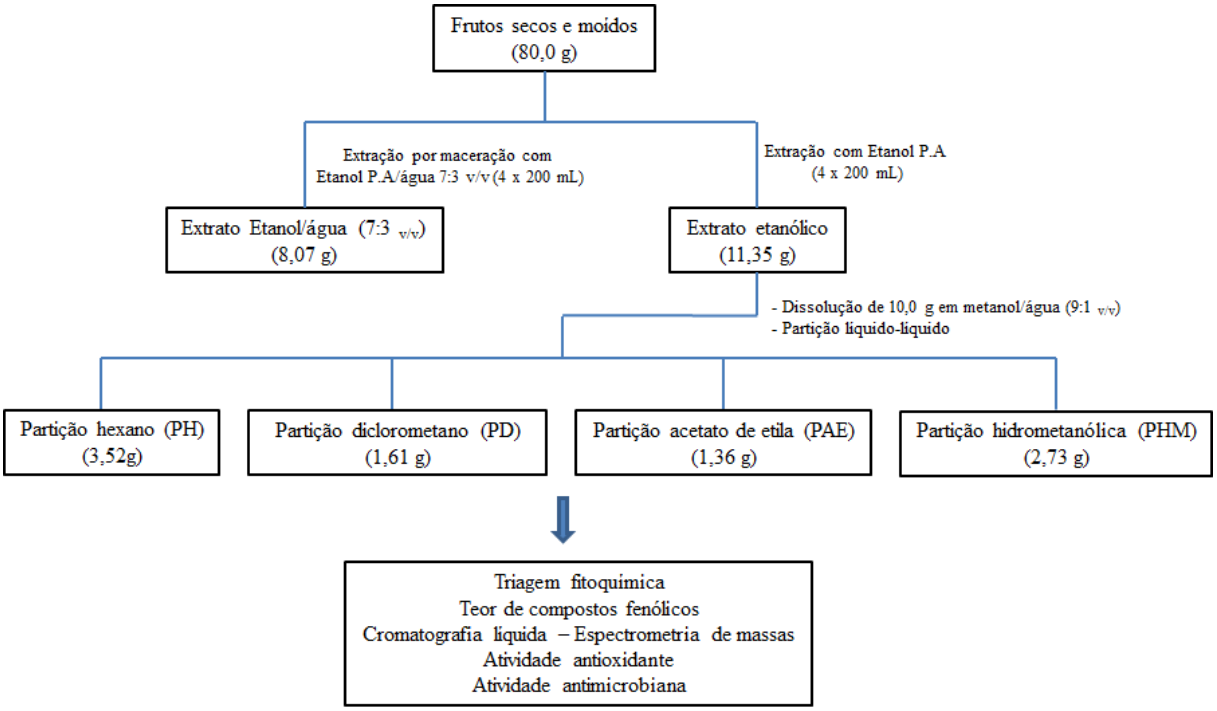
4.3 Partição líquido-líquido

O extrato etanólico (10,0 g) foi ressuspendido em 100 mL de solução metanol/água (9:1v/v). Esse volume foi transferido para um funil de separação, e então, realizou-se à partição líquido-líquido com a seguinte sequência de solventes: hexano P.A, diclorometano P.A e acetato de etila P.A. Para a partição sucessiva, um volume total de 600 mL de cada um dos solventes (4 x 150 mL) foi utilizado. As partições contendo os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila e o remanescente hidrometanólico foram concentrados sob pressão reduzida em evaporador rotativo (LGI-Scientific-Student) originando quatro novas partições denominadas de PH, PD, PAE e PHM, respectivamente. Após a remoção dos solventes orgânicos em temperatura ambiente, os extratos e partições foram congelados, liofilizados e armazenados em freezer a –18 $^{\circ}$C até o momento das análises. Os procedimentos de obtenção das partições seguiram conforme descrito por Silva *et al*. (2019).

Na Figura 4 estão representadas as etapas para obtenção dos extratos e partições dos

frutos de *Annona squamosa* L.

Figura 4- Etapas de obtenção dos extratos e partições



Fonte: autora (2025).

Na Figura 5 estão apresentadas as etapas da partição líquido-líquido utilizando sequencialmente os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila.

Figura 5- Partição líquido-líquido do extrato etanólico de *A. Squamosa* L.



Fonte: autora (2025).

4.4 Triagem fitoquímica

A triagem fitoquímica foi realizada utilizando a cromatografia em camada delgada (CCD) com placas de sílica gel 60 e indicador de fluorescência (UV_{254}) (Wagner; Bladt, 2009). Quatro fases móveis foram utilizadas: A) acetato de etila: ácido fórmico: ácido acético: água (10:1,1:1,1:2,6 v/v), B) clorofórmio: metanol: hidróxido de amônio (9:1:0,25v/v), C), hexano: acetato de etila 7:3 v/v e hexano: acetato de etila 3:7 v/v. As soluções dos extratos e partições foram preparadas a uma concentração de 5 mg/mL. As seguintes soluções reveladoras foram utilizadas: solução aquosa de cloreto férrico 1% m/v (compostos fenólicos e taninos), solução metanólica de cloreto de alumínio 1% m/v (flavonoides), NP-PEG (flavonoides), Dragendorff (alcaloides) e solução etanólica de hidróxido de potássio a 10% m/v (cumarinas, antronas e antraquinonas). Além desses, os reveladores gerais sulfato cérico em solução aquosa de ácido sulfúrico 0,33M a 0,25% m/v, vanilina sulfúrica e Liebermann-Burchard foram utilizados para indicar a presença de terpenos, esteroides, saponinas, açúcares, fenóis, taninos e flavonoides. As placas cromatográficas foram monitoradas visualmente ou com luz UV 254nm - 366 nm com o propósito de sugerir as possíveis classes de compostos citadas acima nos frutos de *A. Squamosa* L.

4.5 Teor de fenóis totais

O teor de fenóis totais dos extratos e partições do fruto de *Annona squamosa* L. foi realizado pelo método de Folin–Ciocalteau de acordo com Sousa *et al*. (2007).

Soluções dos extratos e partições foram inicialmente preparadas em metanol com concentração de 800 μg/mL. Um volume de 0,5 mL dessas soluções foi transferido para tubos de ensaio. Em seguida, adicionou-se 2,5 mL de uma solução aquosa do reagente de Folin-Ciocalteau a 10% (v/v) e 2 mL de solução aquosa de carbonato de sódio a 7,5% (m/v). Os tubos de ensaio foram aquecidos à 50 ^{o}C por 5 minutos. Após o resfriamento das amostras, as absorvâncias foram medidas a 760 nm. Os teores de fenóis totais das amostras foram determinados a partir de uma curva analítica construída com soluções metanólicas de ácido gálico com diferentes concentrações e expressos em mg de EAG (equivalentes de ácido gálico) por grama de extrato.

A curva analítica foi obtida adicionando 0,5 mL de cada uma das soluções de ácido gálico (60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10 e 5 μg/mL) em tubos de ensaio, juntamente com 2,5 mL de solução aquosa do reagente de Folin-Ciocalteau a 10% (v/v) e 2,00 mL de carbonato de

sódio a 7,5% (m/v). Os tubos foram aquecidos durante 5 minutos em banho aquecido a 50 °C. Após o resfriamento, as leituras das amostras foram realizadas a 760 nm descontando-se o valor do branco. Os experimentos foram realizados em triplicata.

4.6 Atividade antioxidante pelo método do radical livre DPPH

A atividade antioxidante para os extratos e partições foi determinada utilizando o radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) por método espectrofotométrico segundo Sousa *et al*. (2007).

Soluções dos extratos e partições foram preparadas em metanol e testadas a uma concentração de 1000 µg/mL. Um volume de 2,7 mL de solução metanólica de DPPH (40 µg/mL / 0,1 mM) foi adicionado a uma alíquota de 0,3 mL da solução dos extratos e partições. Após uma hora de reação, os valores de redução de absorbância foram medidos a 517 nm utilizando um espectrofotômetro (PG Instruments-T60).

A porcentagem de DPPH sequestrada foi calculada pela expressão: Atividade Antioxidante (%) = [Abs(controle) – (Abs(amostra) –Abs(branco) / Abs(controle)] ×100, onde: Abs(controle) é a absorbância do metanol com a solução de DPPH, Abs(amostra) é a absorbância da mistura (solução metanólica de DPPH + amostra) após 1 h de reação e a Abs(branco) é a absorbância das amostras em metanol. A atividade antioxidante foi expressa em porcentagem de sequestro do radical DPPH.

4.7 Método da capacidade de redução do Ferro (FRAP)

A capacidade antioxidante dos extratos e partições foi realizada pelo método da redução de ferro de acordo com Malta e Liu (2014) com modificações.

Soluções dos extratos e partições foram preparadas a 1500 µg/mL em metanol. Uma solução de trolox foi preparada em metanol a 1600 µM, e a partir dessa solução, diluições foram realizadas (480 – 25 µM) para obtenção de uma curva padrão de trolox. Um volume de 0,15 mL das soluções de trolox (curva padrão) e das soluções dos extratos e partições foi transferido juntamente com 2,85 mL da solução FRAP (Solução de acetato de sódio 0,3 M (pH 3,6), solução de 2,4,6-tris(2-piridil)-s_triazina (TPTZ) 10 mM e solução de cloreto férrico 20 mM; 10:1:1 v/v) para tubos de ensaio. Essas soluções permaneceram em temperatura ambiente e com ausência de luz por 10 minutos. Após esse período, a absorvância das soluções foi medida a 593 nm. Os resultados foram expressos em µmol de Trolox / g de

extrato.

4.8 Método de sequestro do radical ABTS

A capacidade antioxidante dos extratos e partições foi realizada pelo método do radical ABTS (Ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico)) de acordo com Malta e Liu (2014) com modificações.

Soluções dos extratos e partições foram preparadas a 1500 µg mL^{-1} em metanol. Uma solução de trolox foi preparada em metanol a 1600 mM, e a partir dessa solução, diluições serão realizadas (480 – 25 µM) para obtenção de uma curva padrão de trolox. Em tubos de ensaio, um volume de 0,15 mL das soluções das soluções de trolox (curva padrão) e das soluções dos extratos e partições foi colocado para reagir com 2,85 mL da solução de trabalho por 2 horas no escuro. Um branco com 0,15 mL das soluções das amostras com 2,85 mL de metanol foi preparado. Após esse período, a absorvância das soluções será medida a 734 nm. A solução de trabalho foi preparada misturando 5 mL de uma solução de ABTS 14 mM e 0,88 microlitros de solução de persulfato de potássio a 140 mM. Essa solução ficou em repouso por 12 horas à temperatura ambiente com ausência de luz. Em seguida, 1 mL dessa solução foi dissolvida em 30 mL de metanol, sendo diluída até apresentar uma absorbância de 1,0 ± 0,02 em 734 nm. Os resultados estão expressos em µmol de Trolox / g de extrato.

4.9 Atividade antibacteriana dos extratos e partições

A atividade antibacteriana foi determinada utilizando o método da microdiluição em caldo, de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para os microrganismos aeróbios (CLSI, 2012) e anaeróbios (CLSI, 2007).

As cepas padrões provenientes da coleção "*American Type Culture Collection*" (ATCC) testadas nos ensaios antibacterianos foram: bactérias anaeróbicas *Porphyromonas gingivalis* (ATCC 33277); *Fusobacterium nucleatum.* (ATCC 25586), *Actinomyces naeslundii* (ATCC 19039), e bactérias aeróbicas *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Streptococcus mitis* (ATCC 49456), *Streptococcus sanguinis* (ATCC 10556) e *Agreggatibacter actinomycetemcomitans* (ATCC 43717).

A análise da atividade antibacteriana foi realizada em microplacas contendo 96 poços. Para determinação da concentração inibitória mínima (menor concentração capaz de inibir o crescimento microbiano) foram adicionados em cada poço o caldo (meio de cultura),

amostra e o inóculo. As amostras dos extratos e partições foram preparadas inicialmente em dimetilsulfóxido (DMSO) a 8000 μg/mL e posteriormente diluídas em caldo triptona soja para as bactérias aeróbias e caldo Schaedler suplementado com hemina (5,0 μg/mL) e vitamina K1 (10,0 μg/mL) para as anaeróbias. As concentrações das amostras testadas frente às bactérias aeróbias e anaeróbias foram de 0,98 μg/mL a 2000 μg/mL. Dicloridrato de clorexidina foi usado como controle positivo para as bactérias aeróbias e anaeróbias (0,115 μg/mL a 59,0 μg/mL). O método espectrofotométrico foi utilizado para preparar o inóculo à 625 nm, e as medidas comparadas com a escala 0,5 Mc Farland. A concentração final testada para cada microrganismo foi de 5,0 x 10^5 UFC/mL (Unidades formadoras de colônias por mL). Para controle do método, metronidazol foi utilizado como controle positivo no intervalo de concentrações 0,0115 μg/mL a 5,9 μg/mL frente as cepas *Bacteroides fragilis* (ATCC 25285) e *Bacteroides thetaiotaomicron* (ATCC 2974). Para controle do solvente foi utilizado o dimetilsulfóxido (DMSO) (concentração de 5,0% a 1,0% v/v). Foram realizados os controles de esterilidade do controle positivo, do meio de cultura e das amostras.

Para os microrganismos aeróbios, as microplacas foram incubadas em microaerofilia pelo sistema chama/vela, a 37 °C, por 24 h. Após o período de incubação, foram adicionados 30,0 μL do indicador resazurina (0,02% m/v) em cada poço. Os microrganismos anaeróbios foram incubados por 72 h, em câmara de anaerobiose (Atmosfera contendo: 5 - 10% de H_2, 10% CO_2, 80-85% N_2), a 36 °C, sendo revelados com o mesmo indicador. A coloração azul resultante após a adição do indicador representa a ausência de crescimento bacteriano, enquanto a coloração rosa indica a presença do crescimento bacteriano.

4.10 Atividade antifúngica

Os ensaios foram realizados utilizando o método da microdiluição em caldo considerando as normas preconizadas pela Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2008).

As leveduras utilizadas nos ensaios são originadas da “American Type Culture Collection” (ATCC, Rockville MD, USA). Os seguintes microrganismos foram testados: *Candida albicans* (ATCC 28366), *Candida tropicalis* (ATCC 13803) e *Candida glabrata* (ATCC 15126).

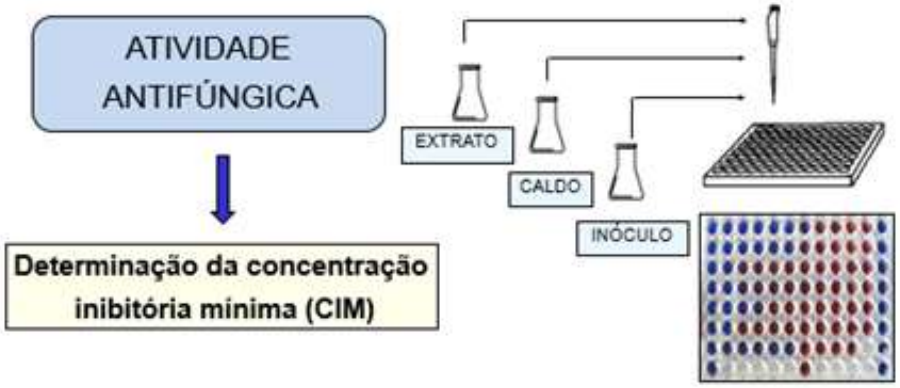
Soluções de estoque foram preparadas dissolvendo as amostras dos extratos e partições em DMSO (Sigma-Aldrich, Co) na concentração 192000 μg/mL. Diluições com as soluções de estoque foram realizadas em meio de cultura RPMI 1640 tamponado a pH 7,2 com 0,165

mol/L do ácido 3-N-morfolinopropanosulfônico (MOPS, Acros Organics, Geel, Turnhout, Bélgica) a 12000 μg/mL. O inóculo foi preparado usando método espectrofotométrico e comparado a escala de McFarland 0,5 para se obter o valor de $6,0 \times 10^6$ UFC/mL. Em seguida foram realizadas as diluições em caldo RPMI até que o inóculo atingisse $1,2 \times 10^3$ UFC/mL.

A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) foi realizada em placas de microdiluição com 96 poços, onde foram feitas diluições seriadas com as concentrações finais das amostras variando entre 3000 a 1,46 μg/mL. O meio de cultura utilizado foi o caldo RPMI tamponado com MOPS com pH final de 7,2. Cada poço recebeu 100 μL da suspensão do inóculo e o volume final em cada poço foi de 200 μ L. O controle positivo utilizado foi a anfotericina B, sendo diluída em caldo para obter concentrações entre 16,0 e 0,031 μg/mL. O controle do solvente DMSO foi testado com concentrações variando de 5% a 1% v/v. O meio de cultura adicionado de inóculo foi usado como controle de crescimento. Os controles de esterilidade do controle positivo, do meio de cultura e das amostras também foram realizados.

Para a validação dos ensaios, o controle positivo anfotericina B foi testado frente a cepas de referência *Candida krusei* (ATCC 6258) e *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) dentro de uma faixa de CIM entre 0,5 a 2,0 μg/mL. Após a montagem das microplacas, elas foram incubadas por 48 h a 37 ºC, e posteriormente foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) utilizando o revelador resazurina (0,02 % m/v). Na Figura 6 está representado um esquema da metodologia utilizada para determinar o efeito antifúngico dos extratos e partições dos frutos de *Annona squamosa* L.

Figura 6- Esquema do método da microdiluição em caldo para a determinação da atividade antifúngica



Fonte: autora (2025).

4.11 Análise por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com ionização por electrospray (CLAE-EM-IES)

Para analisar os constituintes presentes nos extratos e partições obtidos a partir do *A. Squamosa L.* foi utilizado um HPLC (Agilent, Infinity 1260) acoplado a um espectrômetro de massa de alta resolução QTOF (Quadrople Time of Flight, Agilent 6520B) com fonte de ionização por eletrospray (ESI) de acordo com o método descrito por Silva *et al*. (2019). Para os experimentos de CL-EM-IES, as condições cromatográficas foram as seguintes: injeção de 2,0 µL de amostra e coluna Agilent Poroshell C18; comprimento de 100 mm, diâmetro interno de 3,0 mm, tamanho de partículas de 2,7 µm. A fase móvel utilizada foi água ultrapura acidificada com ácido fórmico (0,1%, v/v) (A) e metanol (B). O sistema de gradiente de solvente utilizado iniciará com 10% B (0 min), 98% B (0-10 min), 98% B (10-17 min), em um fluxo de 0,4 mL/min. As amostras dos extratos foram analisadas na concentração de 5,0 mg/mL.

O espectrômetro de massas operou com pressão do nebulizador a 58 PSI, com fluxo de gás de secagem a 8,0 L min^{-1}, a uma temperatura de 220 °C. A energia de 4,5 kV foi aplicada ao capilar. A massa em alta resolução para cada íon (MS) foi obtida nos modos positivo $[M+H]^+$ e negativo $[M-H]^-$. As análises de espectrometria de massa sequencial (MS2) foram realizadas em diferentes energias de colisão (5-30 eV). As sugestões para as possíveis estruturas e classes de metabólitos foram propostas em comparação com bases de dados (Metlin e PubChem) e espectros de massas de outros trabalhos na literatura.

4.12 Análises estatísticas

As análises de fenóis totais e das atividades antioxidantes (DPPH, FRAP e ABTS) foram ralizadas em triplicata e os resultados foram expressos pela média ± desvio padrão. Os resultados obtidos para a atividade antimicrobiana foram expressos em concentração inibitória mínima (CIM – µg/mL).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção dos extratos etanólico e hidroetanólico e partições do fruto

Os rendimentos dos extratos obtidos por maceração e das partições obtidas por partição líquido-líquido do extrato etanólico do fruto de *A. squamosa* L. estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1- Rendimento das extrações do fruto de *A. Squamosa*

Amostras do fruto de *A. squamosa*	Massa obtida	Rendimento
Extrato hidroetanólico (EHE)	8,07 g	20,17 %
Extrato etanólico (EE)	11,35 g	28,37 %
Partição hexano (PH)	3,52 g	35,20 %
Partição diclorometano (PD)	1,61 g	16,10 %
Partição acetato de etila (PAE)	1,36 g	13,6 %
Partição hidrometanólica (PHM)	2,73 g	27,30 %

Fonte: elaborada pela autora (2025).
Nota: EHE - Extrato hidroetanólico, EE - Extrato etanólico, PH – Partição hexano, PD – Partição diclorometano, PAE – Partição acetato de etila e PHM – Partição hidrometanólica.

O extrato etanólico apresentou maior rendimento que o extrato hidroetanólico. Isso pode estar relacionado com o sistema de solvente empregado. O extrato hidroetanólico tem maior polaridade devido à presença da água, favorecendo a extração de compostos com média para alta polaridade. A extração com etanol permite extrair compostos de baixa polaridade até aqueles com natureza mais polar.

Entre as partição obtidas a partir do extrato etanólico, a partição em hexano (solvente apolar) apresentou maior rendimento, seguida pela partição hidrometanólica (PHM), partição diclorometano (PD) e partição acetato de etila (PAE).

A partição líquido-líquido do extrato etanólico foi realizada objetivando a concentração de classes de metabólitos e compostos em uma partição de acordo com a polaridade do solvente utilizado. De acordo com os rendimentos das partições, é possível sugerir que a maior parte dos compostos presentes no extrato etanólico apresenta média para baixa polaridade.

5.2 Prospecção fitoquímica

A prospecção fitoquímica permitiu sugerir as possíveis classes de metabólitos presentes nos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa* L. Na Tabela 2 estão apresentados os resultados para cada um dos agentes reveladores empregados.

Tabela 2- Prospecção fitoquímica dos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa*

Reveladores	AMOSTRAS					
	EHE	EE	PH	PD	PAE	PHM
NP-PEG (Flavonoides)	+	+	--	+	+	--
Cloreto férrico (Fenólicos e taninos)	+	+	--	+	+	--
Dragendorff (Alcaloides)	--	--	--	+	--	--
KOH (Antraquinonas, Antronas e Cumarinas)	--	--	--	++	+	--
Liebermann Burchard (Terpenos e esteroides)	++	++	+++	+++	+	++
Vanilina Sulfúrica (Revelador geral)	++	--	+++	+++	--	--

Fonte: elaborada pela autora (2025).
Nota: EHE - Extrato hidroetanólico, EE - Extrato etanólico, PH – Partição hexano, PD – Partição diclorometano, PAE – Partição acetato de etila e PHM – Partição hidrometanólica.

Os resultados obtidos indicaram a presença de compostos das classes dos fenólicos, flavonoides, cumarinas, alcaloides e terpenos nos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa*.

As revelações com NP-PEG (Figura 7) e cloreto férrico indicaram a presença de compostos fenólicos e flavonoides em EHE, EE, PD e PAE. Nas placas reveladas com NP-PEG, observou-se manchas de coloração esverdeada sugerindo a presença de flavonoides.

No experimento com KOH, a PD apresentou uma mancha de cor azul, característica da presença de cumarinas na amostra. A revelação com o reagente Dragendorff apresentou uma mancha alanrajada na PD, indicando a possibilidade de alcaloides no fruto investigado (Figura 8).

A CCD revelada com o reagente Liebermann-Burchard (Figura 9) apresentou manchas marrons para o EHE, EE, PH, PAE e PHM e manchas marrons e roxas para a PD (Figura 10). A PAE apresentou uma mancha pouca intensa com esse agente revelador. Geralmente, esse reagente, embora seja um revelador geral, é relacionado com a presença principalmente de terpenos e esteroides.

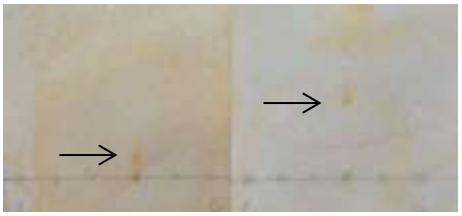
A revelação com vanilina sulfúrica evidenciou a presença de manchas roxas mais intensas nas PH e PD e de baixa intensidade para o EE e PHM (Figura 11). O EHE apresentou uma mancha rosa bastante nítida indicando a possibilidade da presença de proantocianidinas.

Figura 7- CCD revelada com o reagente NP-PEG



Fonte: autora (2025).

Figura 8- CCD revelada com o reagente Dragendorff



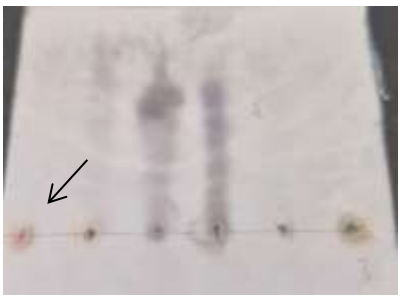
Fonte: autora (2025).

Figura 9- CCD revelada com o reagente Liebermann-Burchard



Fonte: autora (2025).

Figura 10- CCD revelada com vanilina sulfúrica



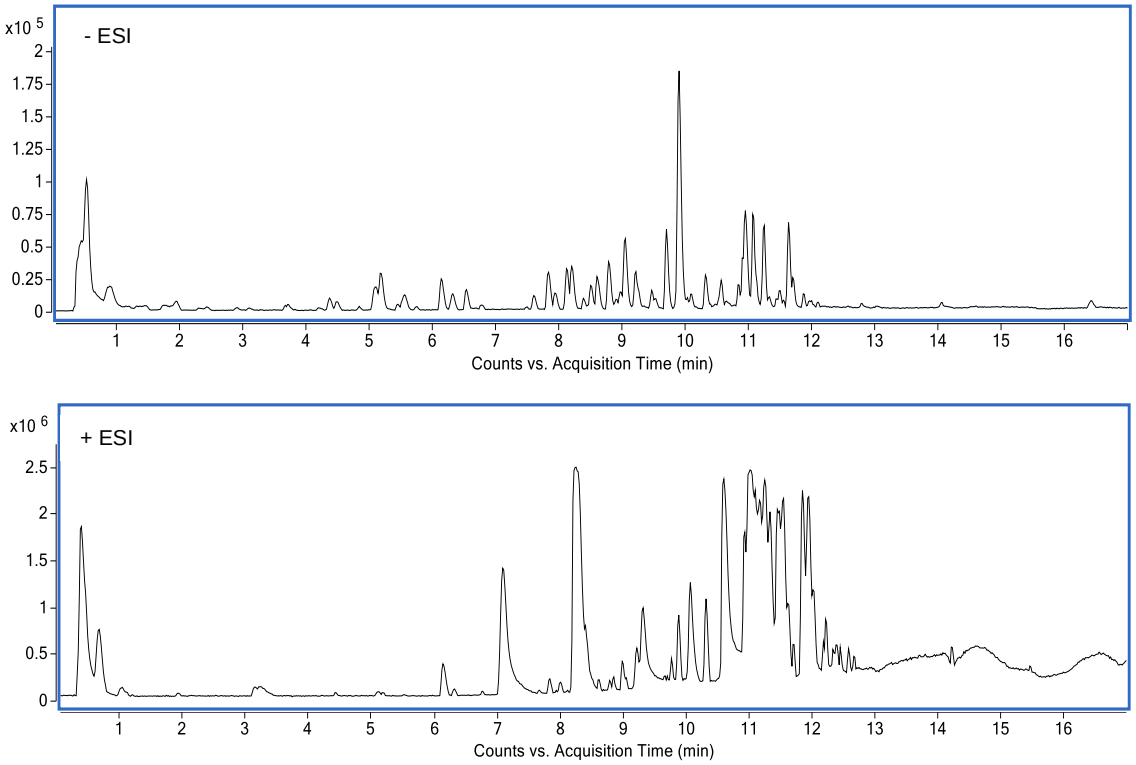
Fonte: autora (2025).

5.3 Anotação dos compostos presentes nos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa* por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (CLAE-EM)

Os extratos e partições do fruto de *A. squamosa L.* foram analisados por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas com ionização por eletrospray (CLAE-EM-IES). Nas Figuras 11, 12, 13, 14, 15 e 16 estão apresentados os cromatogramas obtidos em modo negativo e em modo positivo para cada amostra.

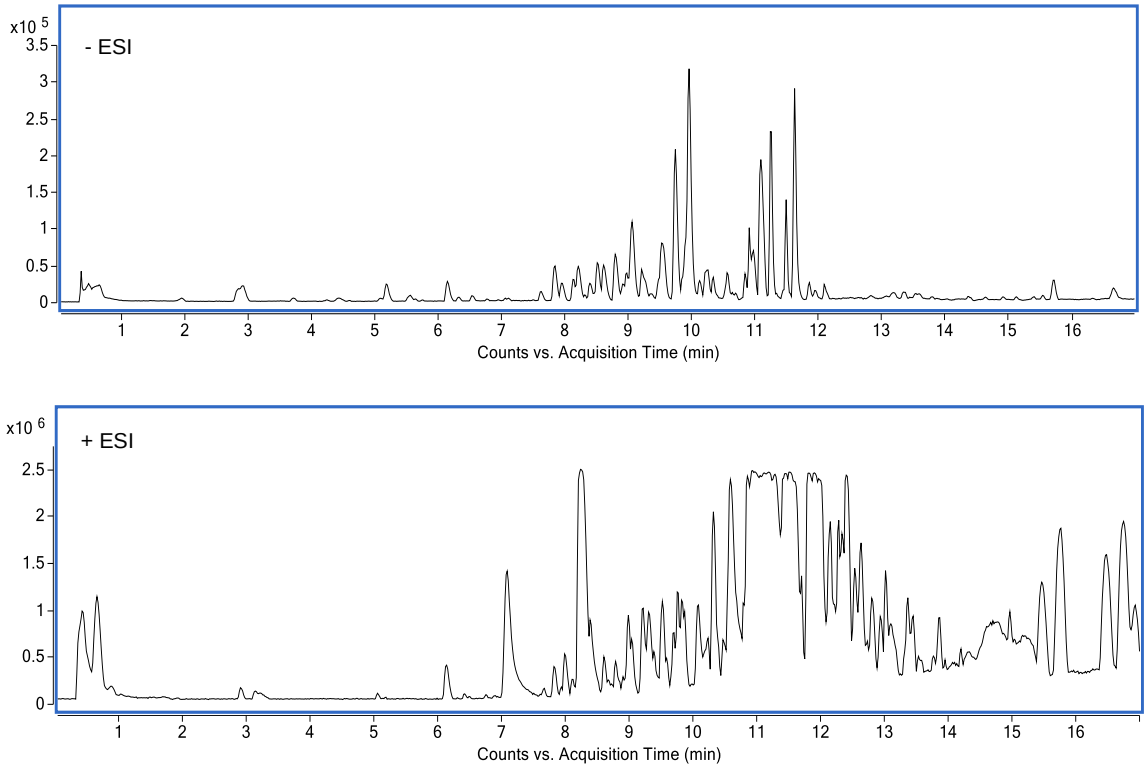
A partir dos perfis cromatográficos, é possível observar variações qualitativas e quantitativas entre as amostras, investigadas evidenciando que os extratos e partições apresentam composições químicas diferentes. Essa condição era esperada, uma vez que a utilização de sistemas de solventes com diferentes polaridades favorece a extração de compostos com características químicas distintas.

Figura 11- Cromatogramas do extrato hidroetanólico do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo



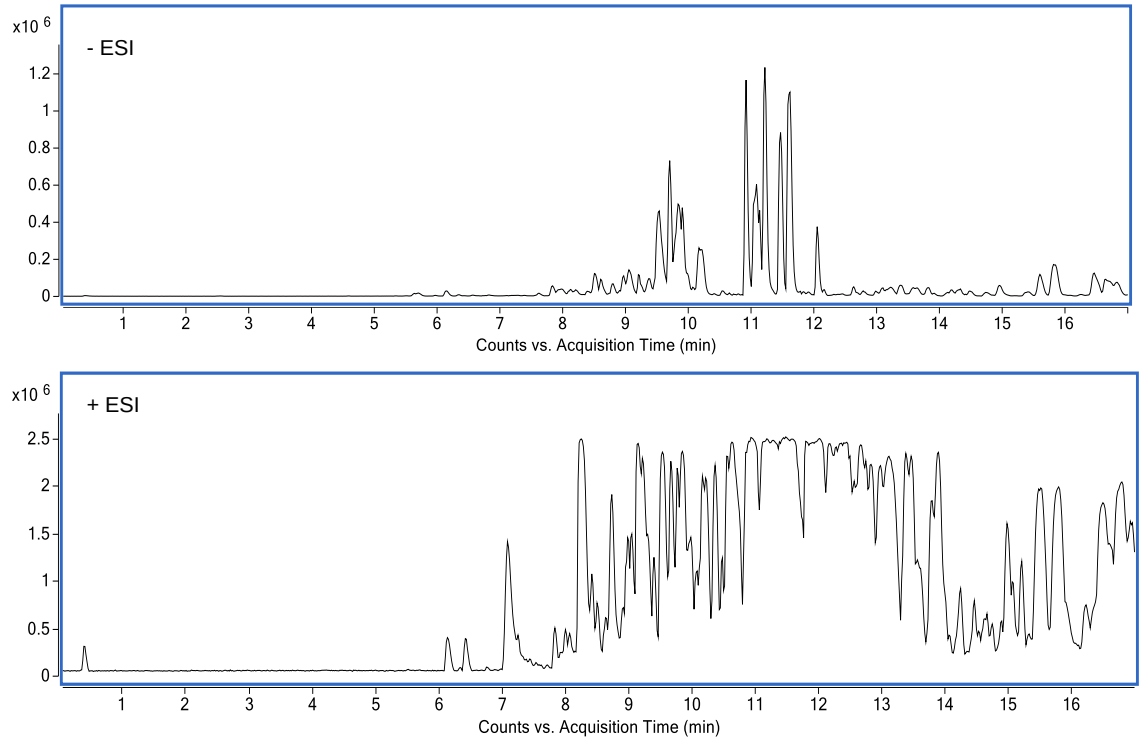
Fonte: autora (2025).

Figura 12- Cromatogramas do extrato etanólico do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo



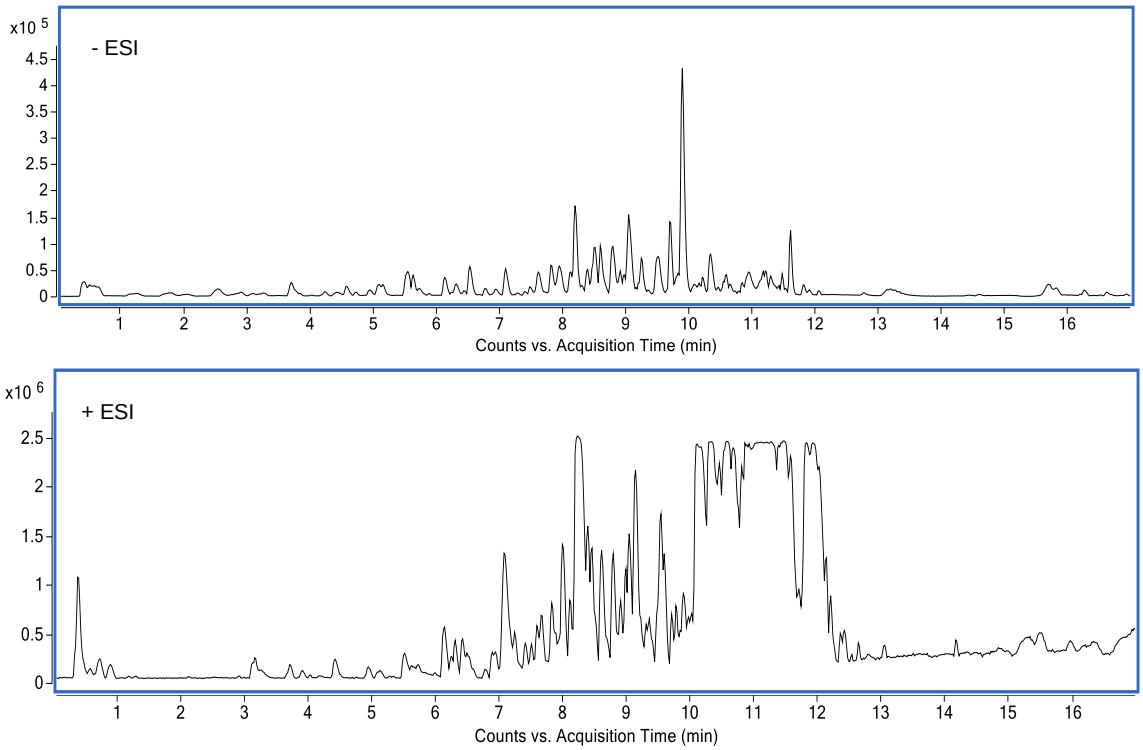
Fonte: autora (2025).

Figura 13- Cromatogramas da partição hexânica do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo



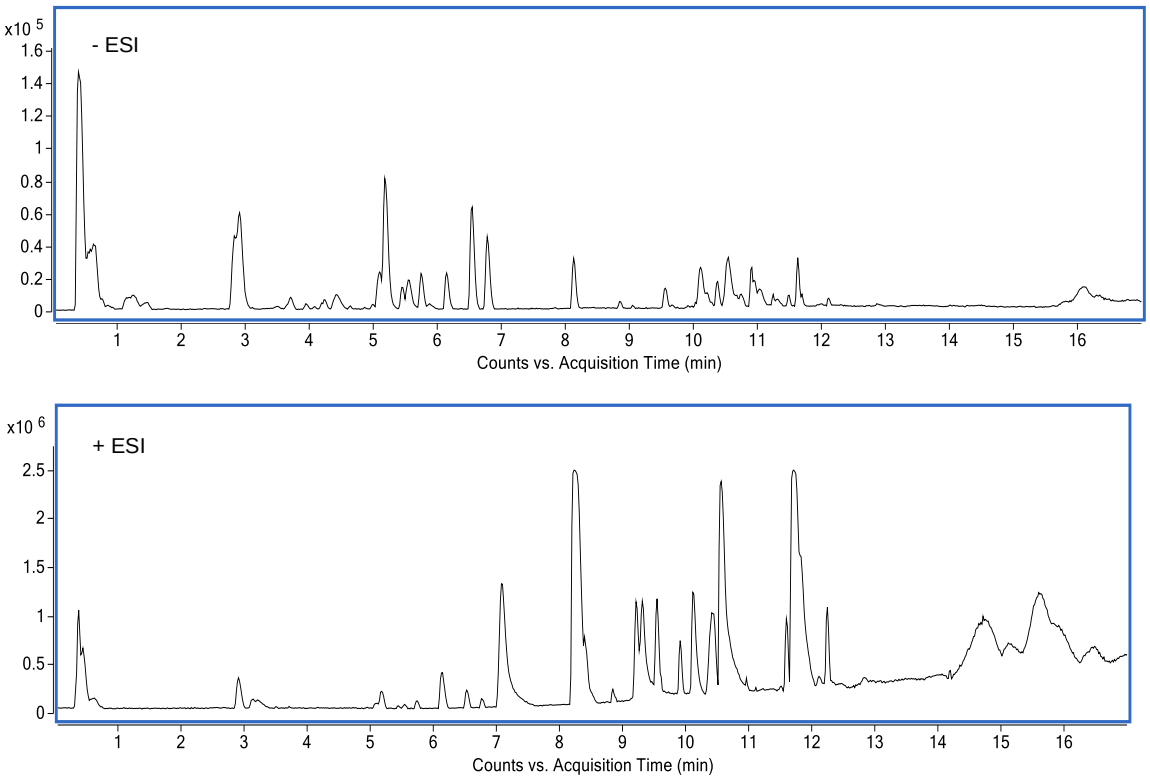
Fonte: autora (2025).

Figura 14- Cromatogramas da partição diclorometano do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo



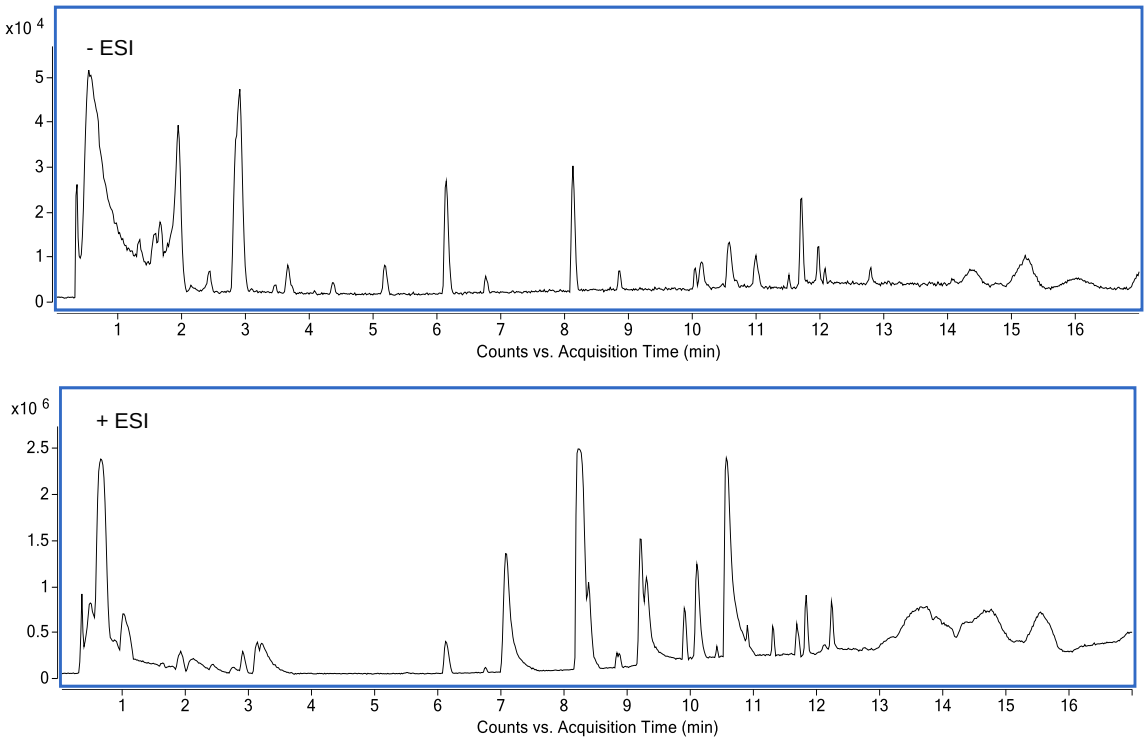
Fonte: autora (2025).

Figura 15- Cromatogramas da partição acetato de etila do fruto de *A. squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo



Fonte: autora (2025).

Figura 16- Cromatogramas da partição hidrometanólica do fruto de *A. Squamosa* por CLAE-EM nos modos negativo e positivo



Fonte: autora (2025).

Na Tabela 3 estão apresentados os compostos e as classes de metabólitos especiais anotados nos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa*.

Um total de 89 compostos foi anotado nos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa* L. por CLAE-EM-IES. As classes de compostos encontradas foram ácidos orgânicos, ácidos fenólicos, flavonoides, taninos, alcaloides, cumarinas, terpenos, acetogeninas, ácidos graxos, esfingolipídeos, glicerídeos e aminoácidos. Essas classes estão de acordo com dados de estudos anteriores que investigaram a composição química do fruto de *A. Squamosa* L. ou de suas partes isoladamente, como sementes, cascas e pericarpo (Hopp *et al*., 1998; Alali; Liu; Mclaughlin, 1999; Yang *et al*., 2009; Li *et al*., 2010; Chen; Chen; Li, 2011; Dang *et al*., 2011; Rabêlo *et al*., 2015; Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016; Chen *et al*., 2019; Guidoti *et al*., 2019; Al-ghazzawi, 2019; Singh *et al*., 2024).

Na sequência (Figura 17), estão apresentadas as estruturas dos compostos anotados nesse trabalho, os quais já foram previamente isolados em outros estudos com a espécie *A. squamosa*.

Tabela 3- Anotação dos compostos presentes nos extratos e partições do fruto de *A. squamosa*

$Tr_{(min)}$	$[M–H]^-$	$[M+H]^+$	Erro (ppm)	Fragmentos (*m/z*) EM/EM	Fórmula molecular	Anotação dos compostos	Amostras	Classe de metabólito	Referências
0,37	179,0558	--	- 1,67	5 eV: 161, 143, 131, 119, 101, 89	$C_6H_{12}O_6$	Glicose ou frutose	EHE, EE, PD, PAE, PHM	Açúcar	Jin *et al.*, 2018
0,47	133,0145	--	2,29	10 eV: 115	$C_4H_6O_5$	Ácido málico	EHE	Ácido orgânico	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016
0,47	--	133,0496	0,75	15 eV: 97, 73, 71, 69	$C_5H_8O_4$	Ácido hidroxi-oxopentanoico	PAE	Ácido orgânico	HMBC
0,47	195,0510	--	0,0	20 eV: 177, 159, 141, 129, 99, 75, 59	$C_6H_{12}O_7$	Ácido glucônico ou ácido galactônico	EHE, EE, PD, PAE, PHM	Ácido orgânico	Araujo *et al.*, 2020
0,47	191,0566	--	2,62	20 eV: 173, 147, 127, 111	$C_7H_{12}O_6$	Ácido quínico	EHE	Ácido orgânico	Baskaran, Pullencheri, Somasundaram, 2016
0,55	147,0297	--	-1,36	10 eV: 129, 115, 103, 71, 59	$C_6H_8O_5$	Ácido citramálico	EHE, EE, PD, PAE	Ácido orgânico	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016
0,55	117,0196	--	2,56	20 eV: 99, 85, 73	$C_4H_6O_4$	Ácido succínico	EE, PD, PAE	Ácido orgânico	PubChem[b]
0,53	191,0200	--	1,57	173, 129,111	$C_6H_8O_7$	Ácido cítrico ou ácido isocítrico	EHE	Ácido orgânico	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016
0,65	--	294,1548	0,33	20 eV: 276, 258, 230, 212, 144,	$C_{12}H_{23}NO_7$	Deoxi-frutosil leucina	EHE, EE, PD, PAE, PHM	Aminoácido derivado	HMDB
0,65	161,0458	--	1,86	15 eV: 101, 99, 85, 73, 71, 59, 57	$C_6H_{10}O_5$	Ácido hidróxiadípico	EE, PD, PAE, PHM	Ácido orgânico	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016
1,0	--	328,1393	0,61	20 eV: 310, 292, 264, 246, 178, 166, 132	$C_{15}H_{21}NO_7$	Deoxi-frutosil fenilanalina	EHE, EE, PHM	Aminoácido derivado	HMDB
1,24	153,0195	--	1,30	10 eV: 109	$C_7H_6O_4$	Ácido protocatecuico	EHE, EE, PD, PAE	Ácido fenólico	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016; Baleiras-Couto *et al.*, 2023
1,43	315,1088	--	0,95	10 eV: 153, 135, 123, 89	$C_{14}H_{20}O_8$	Vanilolosídeo	EHE, EE, PD, PAE	Glicosídeo fenólico	Baleiras-Couto *et al.*, 2023

1,70	137,0246	--	1,45	20 eV: 93, 65	$C_7H_6O_3$	Ácido hidroxibenzoico	EHE, EE, PD, PAE	Ácido fenólico	Zhu *et al*., 2025; Baleiras-Couto *et al*., 2023
1,94	477,1615	--	0,21	10 eV: 431, 293, 233, 191, 149, 125, 89	$C_{20}H_{30}O_{13}$	3,4,5-trimetóxifenil-*O*-apiofuranosil-glucopiranosídeo	EHE, EE, PD, PAE, PHM	Glicosídeo fenólico	Wang *et al*., 2024
2,17	--	272,1285	1,46	20 eV: 255, 237, 209, 161, 145, 143, 123, 107	$C_{16}H_{17}NO_3$	Norcoclaurina	EHE, EE, PAE, PHM	Alcaloide	Schmidt *et al*., 2007
2,45	289,0717	--	-0,35	15 eV: 245, 205, 179, 137, 125, 123, 109	$C_{15}H_{14}O_6$	Catequina	EHE	Flavonoide	Baskaran; Pullencheri; Rajarathnam, 2016
2,52	121,0294	--	-0,83	20 eV: 121, 120, 92, 77	$C_7H_6O_2$	Ácido benzoico	EHE, EE, PD, PAE	Ácido orgânico	PubChem
2,72	177,0191	--	-1,17	25 eV: 149, 133, 121, 105, 93, 89, 77	$C_9H_6O_4$	Esculetina	EE, PD, PAE	Cumarina	Zhu *et al*., 2025
2,85	577,1354	--	0,52	10 eV: 451, 425, 407, 289, 125	$C_{30}H_{26}O_{12}$	Procianidina B2	EHE	Tanino	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016
3,13	--	300,1588	-2,00	20 eV: 269, 257, 237, 209, 175, 145, 107	$C_{18}H_{21}NO_3$	*N*-metilcoclaurina	EHE, EE, PD, PAE, PHM	Alcaloide	Schmidt *et al*., 2007
3,21	--	141,0550	2,84	20 eV: 109, 97, 85, 81, 69	$C_7H_8O_3$	Metoxi benzenodiol	EE, PD	Fenólico	HMDB
3,21	--	286,1439	0,35	20 eV: 269, 254, 237, 209, 191, 175, 145, 143, 137, 107	$C_{17}H_{19}NO_3$	Coclaurina ou isococlaurina*	EHE, EE, PD, PAE, PHM	Alcaloide	Al-Ghazzawi, 2019; Schmidt *et al*., 2007; Zhu *et al*., 2025
3,25	--	328,1553	3,05	20 eV: 298, 297, 266, 265, 237, 219, 205, 191, 178	$C_{19}H_{21}NO_4$	Corituberina	EHE, EE, PD	Alcaloide	Schmidt *et al*., 2007; Oh *et al*., 2018
3,27	131,0712	--	-1,52	15 eV: 113, 85, 69	$C_6H_{12}O_3$	Ácido hidroxi-hexanoico	EE, PD	Ácido orgânico	Baleiras-Couto *et al*., 2023
3,41	865,1993	--	0,92	--	$C_{45}H_{38}O_{18}$	Procianidina trímero	EHE	Tanino	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016
3,46	289,0717	--	-0,35	15 eV: 271, 245, 205, 137, 109	$C_{15}H_{14}O_6$	Epicatequina	EHE	Flavonoide	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016

3,49	447,1507	--	-0,22	20 eV: 401, 269, 161, 101, 89	$C_{19}H_{28}O_{12}$	4-metóxifenil 4-O-(b-D-galactopiranosil)-b-D-glucopiranosideo	EHE, EE	Glicosídeo fenólico	Baleiras-Couto *et al.*, 2023
3,69	--	330,1703	0,91	25 eV: 299, 267, 241, 239, 192, 175, 143, 137, 109	$C_{19}H_{24}NO_4$	Reticulina	EHE, EE, PD	Alcaloide	Schmidt *et al*., 2007
3,73	281,1394	--	0,0	20 eV: 237, 201, 189, 171, 139, 123	$C_{15}H_{22}O_5$	Ácido dihidrofásico	EHE, EE, PD, PAE	Sesquiterpenoide	Zhu *et al.*, 2025
	387,1659	--	-0,51	20 eV: 387, 207, 163, 119, 89	$C_{18}H_{28}O_9$	Ácido tuberônico hexosídeo	EHE, EE, PAE	Ácido orgânico glicosídeo	Danise *et al.*, 2021
3,77	431,1922	--	-0,23	20 eV: 385, 284, 179, 161, 119, 89	$C_{19}H_{30}O_8$+AF	vomifoliol-hexosídeo (Roseosideo)	EHE, EE, PAE	Iridoide glicosídeo	Danise *et al*., 2021; Rosso *et al*., 2022
3,80	165,0560	--	1,82	10 eV: 147, 119, 103, 67	$C_9H_{10}O_3$	Ácido hidroxifenilpropiônico	EHE, EE, PD	Ácido fenólico	Metlin
3,85	185,0819	--	0,0	20 eV: 141, 123	$C_9H_{14}O_4$	Ácido nonenodioico	EHE, EE, PD	Ácido orgânico	HMDB
3,88	--	342,1688	-3,51	20 eV: 311, 296, 279, 264, 248, 236, 219, 209, 178, 138	$C_{20}H_{23}NO_4$	Isocoridina*	EHE, EE, PD	Alcaloide	Bhakuni; Tewari; Dhar, 1972; Singh *et al*., 2017; Dantas *et al*., 2020
4,23	193,0504	--	-1,03	--	$C_{10}H_{10}O_4$	Ácido ferúlico	EHE	Ácido fenólico	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016
	--	342,1699	-2,92	20 eV: 311, 296, 280, 265	$C_{20}H_{23}NO_4$	*N*-metillaurotetanina	EHE, EE, PD	Alcaloide	Dantas *et al.*, 2020
4,45	--	286,1434	-1,40	20 eV: 269, 254, 237, 209, 194, 191, 175, 145, 143, 137, 107	$C_{17}H_{19}NO_3$	Coclaurina ou isococlaurina*	EHE, EE, PD	Alcaloide	Schimidt *et al*., 2007; Oh et al., 2018; Yassin *et al*., 2025; Zhu *et al*., 2025
	--	268,1330	-0,75	20 eV: 251, 236, 235, 219, 191, 165, 138, 107	$C_{17}H_{17}NO_2$	Asimilobina*	EHE, EE, PD	Alcaloide	Rabêlo *et al.*, 2015; Zhu *et al.*, 2025
	298,1085	--	0,0	25 eV: 190, 178, 161, 148, 135	$C_{17}H_{17}NO_4$	*N*-Cafeoil tiramina isômero I	EHE, EE, PD, PAE	Aminoácido derivado	Palo *et al.*, 2022

4,95	356,1862	--	1,68	20 eV: 325, 310, 294, 279, 251, 220, 189, 166, 119	$C_{21}H_{25}NO_4$	Glaucina[*]	PD	Alcaloide	Bhakuni; Tewari; Dhar, 1972; Dantas *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2017
5,20	609,1467	611,1599	0,98	30 eV: 609, 301, 300, 271, 179, 151 / 20 eV: 303, 304, 252, 179	$C_{27}H_{30}O_{16}$	Rutina[*]	EHE, EE, PAE, PHM	Flavonoide	Baskaran; Pullencheri; Somasundaram, 2016; Sakna *et al.*, 2019; Yadav *et al*., 2011
5,21	298,1089	--	1,34	25 eV: 190, 178, 161, 148, 135	$C_{17}H_{17}NO_4$	*N*-Cafeoil tiramina isômero II	EE, PD, PAE	Aminoácido derivado	Palo *et al.*, 2022
5,63	--	282,1485	-1,41	20 eV: 265, 250, 235, 234, 219, 207, 191	$C_{18}H_{19}NO_2$	Nornuciferina	PD	Alcaloide	Zhu *et al.*, 2025
5,64	187,0976	--	0,0	15 eV: 169, 125	$C_9H_{16}O_4$	Ácido metilsubérico	EE, PH, PD	Ácido orgânico	HMDB
5,70	--	266,1175	-0,37	20 eV: 249, 219, 201, 190, 191, 189, 178	$C_{17}H_{15}NO_2$	Anonaína*	EE	Alcaloide	Bhakuni; Tewari; Dhar, 1972; PubChem[j]
7,86	333,2073	--	0,60	30 eV: 333, 315, 287, 271, 219, 161	$C_{20}H_{30}O_4$	3,7,12- Trihidroxiabieta-8,13-dien-18-al	EHE, EE, PD	Diterpenoide	Mbakidi-ngouaby *et al.*, 2018
7,98	335,2226	--	-0,60	20 eV: 335, 321, 293, 277, 205, 168	$C_{20}H_{32}O_4$	Ácido 16-beta,17-dihidroxi-ent-kauran-19-oico I *	EHE, EE, PD	Diterpenoide	Singh *et al*., 2024
8,18	--	319,2252	– 0,50	15 eV: 301, 283, 273, 255, 241, 219, 177	$C_{20}H_{30}O_3$	Isosteviol	PD	Diterpenoide	Metlin
8,13	293,1757	--	-0,34	20 eV: 236, 221, 220, 205, 192, 177, 71	$C_{17}H_{26}O_4$	Gingerol	EHE, EE, PH, PD, PAE, PHM	Fenólico	Chibuye *et al.*, 2024
8,25	335,2227 381,2277	--	-0,30	20 eV: 335, 293, 277, 205	$C_{20}H_{32}O_4$+AF	Ácido 16-beta,17-dihidroxi-ent-kauran-19-oico II *	EHE, EE, PD	Diterpenoide	Singh *et al.*, 2024
8,29	--	274,2743	0,73	20 eV: 274, 256, 212, 173, 106	$C_{16}H_{35}NO_2$	Hexadecaesfinganina	EHE, EE, PH, PD, PAE	Esfingolipídeo	Huang *et al*., 2016
8,38	377,2333	--	0,0	30 eV: 331, 317	$C_{22}H_{34}O_5$	Ácido 16-beta-Hidróxi-17-acetoxi-ent-kauran-19-oico *	EHE, EE, PH, PD	Diterpenoide	Wu, 1996

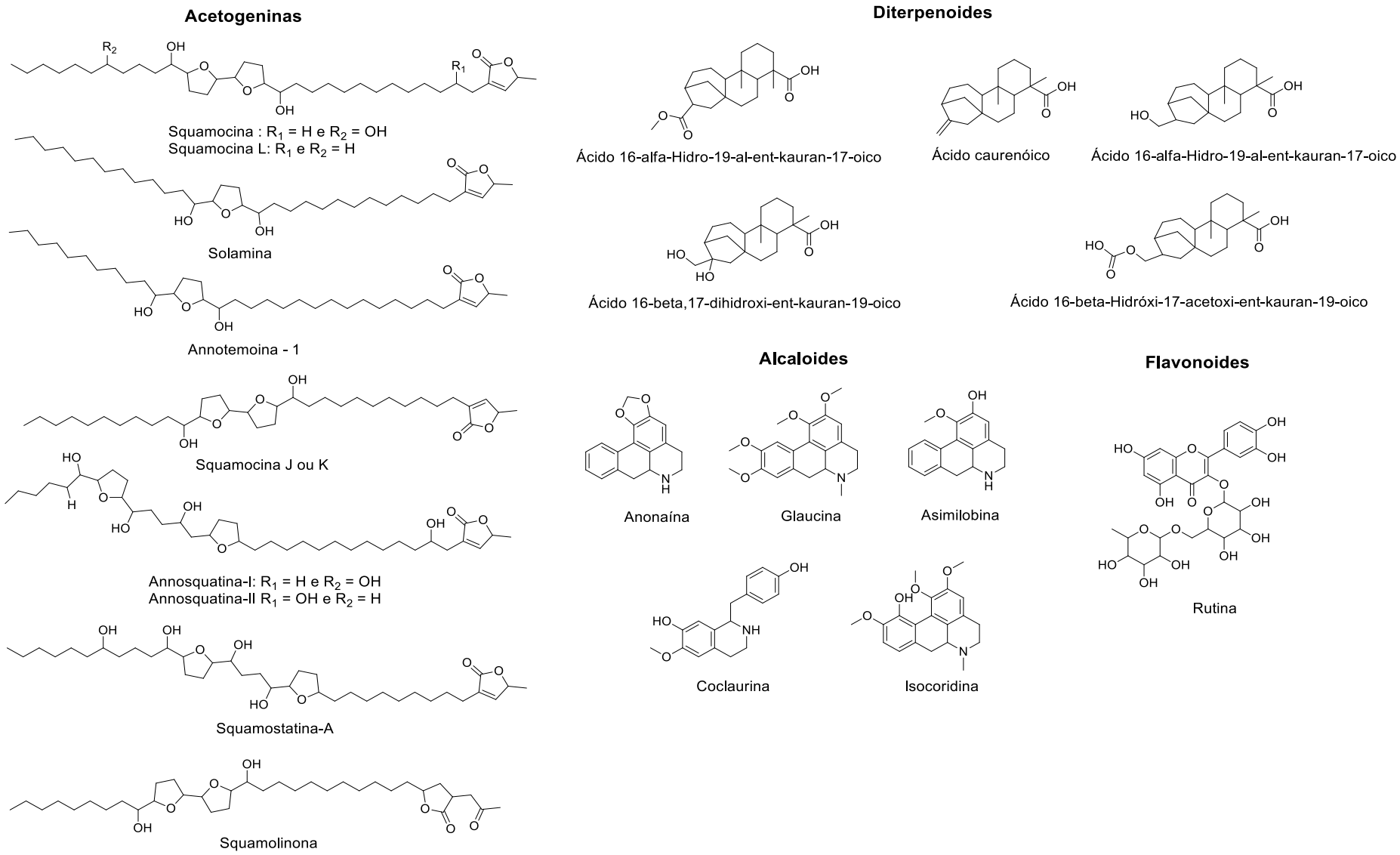
8,55	--	343,2202		30 eV: 343, 314, 252, 237, 187, 167, 145	$C_{20}H_{32}O_3$	Ácido hidróxi-eicosatetranoico	EHE	Ácido graxo	Metlin
8,78	317,2126	--	-1,13	25 eV: 317, 271, 126	$C_{20}H_{30}O_3$	Ácido 16-alfa-Hidro-19-al-ent-kauran-17-oico *	EE, PH, PD	Diterpenoide	Wu, 1996
8,80	--	301,2146	-5,31	15 eV: 283, 255, 245, 227, 199, 185, 173, 147, 133, 119, 107	$C_{20}H_{28}O_2$	Ácido dehidroabiético	EHE, EE, PD	Diterpenoide	Metlin
9,06	315,1965	317,2099	-0,32 -3,78	25 eV: 315, 271, 117		Ácido anacárdico (13:2)	EE, PH, PD	Ácido fenólico	Ersan *et al*., 2016
9,54	347,2223	--	-1,43	--	$C_{21}H_{32}O_4$	Ácido 16-alfa-H-ent-kaurano-17,19-dioico, 17-metil-ester *	EE	Diterpenoide	Chen *et al*., 2019
9,57	--	318,3001	-0,63	20 eV: 300, 282, 255, 215, 191, 173, 147	$C_{18}H_{39}NO_3$	Fitoesfingosina	EHE, EE. PAE	Esfingolipídeo	Metlin
	291,1968	--	0,69	20 eV: 291, 273, 247, 223, 207, 185	$C_{18}H_{28}O_3$	Ácido colnelênico	EE, PH	Ácido graxo	Islam; Rafiqul; Sunghwan, 2022
9,55	309,2071	--	0,00	15 eV: 291, 273, 247, 223, 195, 183, 121, 111	$C_{18}H_{30}O_4$	Ácido dihidroxi-octadecatrienoico	EHE, EE, PH	Ácido graxo	Khalil *et al.*, 2024
9,84	311,2228	--	0,00	20 eV: 293, 277, 249, 223, 195, 185, 177, 137, 125, 113	$C_{18}H_{32}O_4$	Ácido dihidroxi-octadecadienoico	EHE, EE, PH	Ácido graxo	Metlin
9,84	293,2124	--	0,68	20 eV: 293, 275, 249, 185,163, 125, 113	$C_{18}H_{30}O_3$	Ácido hidroxi-octadecatrienoico	EHE, EE, PH	Ácido graxo	Gómez-romero; Segura-carretero; Fernández-gutiérrez, 2010.
9,89	295,2275	--	-1,35	20 eV: 295, 277, 251, 249, 208, 192, 149, 111	$C_{18}H_{32}O_3$	Ácido hidroxi-octadecadienoico	EHE, EE	Ácido graxo	Gómez-romero; Segura-carretero; Fernández-gutiérrez, 2010.
10,09	--	661,4647	-0,45	30 eV: 661, 617. 347, 279	$C_{37}H_{66}O_8$+Na	Annosquatina-I *	EHE, EE, PD	Acetogenina	Chen; Chen; Li, 2011
10,21	313,2382	--	-0,64	20 eV: 295, 277, 251, 183, 155, 137, 109	$C_{18}H_{34}O_4$	Ácido dihidroxi-octadecenoico	EE, PH	Ácido graxo	HMDB
10,36	683,4734	661,4648	-0,88 / -0,3	20 eV: 637 / 30 eV: 661	$C_{37}H_{66}O_8$+AF $C_{37}H_{66}O_8$+Na	Annosquatina-II*	EHE, EE, PD	Acetogenina	Chen; Chen; Li, 2011

10,49	--	633,4335	-4,9	--	$C_{35}H_{62}O_8$+Na	Annonisina	EE	Acetogenina	Alali; Liu; Mclaughlin, 1999
10,49	--	661,4648	-0,30	--	$C_{35}H_{66}O_8$+Na	Squamostatina-A*	EE, PD	Acetogenina	Chen; Chen; Li, 2011
10,57	639,4488	617,4375	1,56 / -2,10	30 eV: 593 / 30 eV: 617	$C_{35}H_{62}O_7$+AF $C_{35}H_{62}O_7$+Na	Squamolinone*	EHE, EE, PH, PD	Acetogenina	Hopp *et al.*, 1998
10,91	277,2171	--	1,10	20 eV: 277, 159	$C_{18}H_{30}O_2$	Ácido linolênico	EHE, EE, PH	Ácido graxo	Paquin *et al.*, 2015
10,94	667,4791	623,4885	0,0 / 0,64	20 eV: 621 / 20 eV: 605, 587, 569, 551, 533, 319, 265, 195	$C_{37}H_{66}O_7$+AF $C_{37}H_{66}O_7$	Squamocina ou isômero *	EHE, EE, PH, PD	Acetogenina	Fujimoto *et al*., 1988; Dang *et al.*, 2011; Singh *et al*., 2024
11,07	301,2173	--	0,00	20 eV: 301, 256, 146	$C_{20}H_{30}O_2$	Ácido caurenoico *	EHE, EE	Diterpenoide	Yang, 2002; Guidoti *et al*., 2019
11,28	279,2331	--	0,36	20 eV: 279, 261, 162, 119	$C_{18}H_{32}O_2$	Ácido linoleico	EHE, EE, PH, PD	Ácido graxo	Paquin *et al.*, 2015
11,51	255,2329	--	-0,39	20 eV: 255, 237, 196, 164, 131	$C_{16}H_{32}O_2$	Ácido palmítico	EHE, EE, PH, PD	Ácido graxo	Paquin *et al.*, 2015
11,54	623,4533	601,4432	0,80 / -1,16	20 eV: 577 / 30 eV: 601	$C_{35}H_{62}O_6$+AF $C_{35}H_{62}O_6$+Na	Squamocina J ou K *	EHE, EE, PH, PD	Acetogenina	Dang *et al.*, 2011
11,54	--	645,4698	-0,46	20 eV: 645, 533	$C_{37}H_{66}O_6$+Na	Squamoxinona E	EHE, EE, PH, PD, PAE	Acetogenina	Yassin et al., 2025
11,65	281,2484	--	-0,71	--	$C_{18}H_{34}O_2$	Ácido oleico	EHE, EE, PD	Ácido graxo	Paquin *et al.*, 2015
11,94	651,4842	629,4753	0,15 / -0,16	20 eV: 605 / 20 eV: 629	$C_{37}H_{66}O_6$+AF $C_{37}H_{66}O_6$+Na	Squamocina L*	EHE, EE, PH, PD	Acetogenina	Dang *et al.*, 2011
12,07	283,2646	--	1,06	20 eV: 283	$C_{18}H_{36}O_2$	Ácido esteárico	EHE, EE, PH, PD	Ácido graxo	Paquin *et al.*, 2015
12,14	--	585,4500	-2,39	--	$C_{37}H_{60}O_5$	Derivado de diglicerídeo	EHE, EE, PH, PD	Glicerídeo	HMDB
12,29	--	587,4648	0,34	20 eV: 587	$C_{35}H_{64}O_5$+Na	Solamina ou Annotemoina - 1*	EHE, EE, PH, PD	Acetogenina	Dang *et al*., 2011

12,52	--	613,4800	-0,33	30 eV: 613	$C_{35}H_{66}O_5$+Na	Annojahnina	EHE, EE, PD	Acetogenina	Alali; Liu; Mclaughlin, 1999
12,79	--	615,4955	-0,65	--	$C_{37}H_{68}O_5$+Na	Uvarimicina I ou Uvarimicina IV ou reticulatacina	EE, PH	Acetogenina	Alali; Liu; Mclaughlin, 1999
13,37	--	641,5138	-0,78	--	$C_{41}H_{68}O_5$	Derivado de diglicerídeo	EE, PH	Glicerídeo	HMDB
13,88		643,5290	1,55	--	$C_{41}H_{70}O_5$	Derivado de diglicerídeo	EE, PH	Glicerídeo	HMDB
15,48	--	615,4958	0,16	--	$C_{37}H_{68}O_5$+Na	Uvarimicina I ou Uvarimicina IV ou reticulatacina	EE, PH	Acetogenina	Alali; Liu; Mclaughlin, 1999
15,75	--	641,5135	-0,78	--	$C_{41}H_{68}O_5$	Derivado de diglicerídeo	EE, PH	Glicerídeo	HMDB
16,50	--	617,5125	-2,43	--	$C_{39}H_{68}O_5$	Derivado de diglicerídeo	EE, PH	Glicerídeo	HMDB
16,75	--	643,5297	1,55	--	$C_{41}H_{70}O_5$	Derivado de diglicerídeo	EE, PH	Glicerídeo	HMDB

Fonte: elaborada pela autora (2025).
Nota: [*]: Isolado na espécie. --: Não determinado. EHE - Extrato hidroetanólico, EE - Extrato etanólico, PH – Partição hexano, PD – Partição diclorometano, PAE – Partição acetato de etila e PHM – Partição hidrometanólica. Metlin Database: https://metlin.scripps.edu/auth-login.html. HMDB - Human Metabolome Database: https://www.hmdb.ca/spectra/ms/search. PubChem – National Center for Biotechnology Information: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

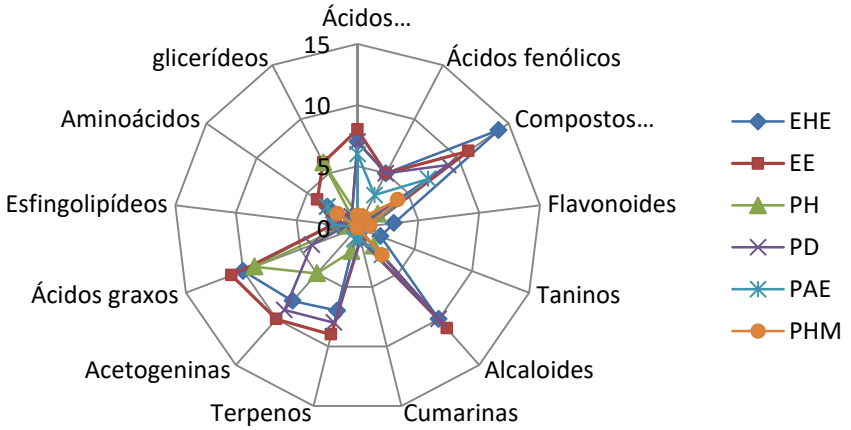
Figura 17- Compostos anotados no fruto e isolados em outros estudos com *A. squamosa*



Fonte: autora (2025).

Cada composto anotado no fruto de *A. squamosa* foi classificado de acordo com sua presença nos extratos e partição. A partir desses dados, foi elaborado um gráfico de resposta (Gráfico 2) relacionando as classes de metabólitos identificadas em cada amostra.

Gráfico 2- Relação das principais classes de metabólitos anotadas nos extratos e partições de *A. squamosa*



Fonte: elaborado pela autora (2025).

Os extratos hidroetanólico (EHE) e etanólico (EE) seguiram a mesma tendência, contendo compostos representativos de todas as classes de metabólitos identificadas no fruto. Ácidos orgânicos, alcaloides, terpenos, acetogeninas e ácidos graxos foram os principais constituintes em ambos os extratos. Em relação aos compostos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides, taninos e outros fenólicos), o EHE apresentou o maior número desses constituintes. Destaca-se, especialmente, o maior número de flavonoides e taninos anotados nesse extrato. Os glicerídeos, devido à sua natureza apolar, foram majoritariamente anotados no extrato etanólico (EE).

A utilização do etanol como solvente extrator permite a extração de uma ampla variedade de compostos, especialmente aqueles de baixa a média polaridade, como flavonoides, alcaloides e terpenos. Quando se empregam misturas hidroálcoolicas, como a proporção etanol/água 7:3 (v/v), a presença da água aumenta a polaridade do sistema, favorecendo a extração de compostos mais polares, como flavonoides de maior polaridade, taninos e glicosídeos.

Com relação às partições obtidas a partir da partição líquido-líquido do extrato etanólico (EE), a partição hexano (PH) apresentou, principalmente, a presença de ácidos graxos, glicerídeos e acetogeninas. Esses compostos por terem baixa polaridade estão coerentes com a natureza do solvente empregado na partição.

A partição diclorometano (PD) apresentou maior número de compostos anotados, destacando-se as classes dos alcaloides, terpenos, acetogeninas, seguidas por compostos fenólicos e ácidos orgânicos. Já a partição o acetato de etila (PAE) teve como principais constituintes os compostos fenólicos e ácidos orgânicos. Por sua vez, a partição hidrometanólica (PHM) evidenciou o menor número de compostos anotados entre todas as partições.

Embora alguns compostos não tenham sido anotados, foi possível verificar que as classes presentes em cada extrato e partição são coerentes com os solventes utilizados nas extrações. Além disso, os resultados indicam uma tendência de concentração característica para cada amostra.

Uma revisão recente reuniu diversos compostos isolados em *A. squamosa*, relacionando suas respectivas classes químicas com as partes da planta de onde foram extraídos. Alcaloides foram isolados da casca do fruto, folhas, estemas e galhos. Diterpenoides foram encontrados na casca, no estema e no pericarpo. As acetogeninas foram isoladas a partir das sementes de *A. squamosa*, enquanto alguns peptídeos cíclicos foram isolados tanto nas sementes como no exocarpo (Yassin *et al*., 2025).

É importante destacar que a composição química dos extratos vegetais, bem como suas atividades biológicas, pode variar em função de fatores, como a região de cultivo, condições climáticas, tipo de solo, sazonalidade, fatores genéticos, estágios de crescimento da planta, qualidade do material de partida, processos de extração utilizados, além das técnicas e condições analíticas empregadas (Zhang *et al*., 2022; Monogas *et al*., 2022; Alzunaydi; Alharbi; Alfarhan, 2025).

5.4 Teor de compostos fenólicos e atividade antioxidante dos extratos e partições do fruto de *A. squamosa*

Os resultados dos teores de compostos fenólicos e atividade antioxidante pelos métodos dos radicais DPPH e ABTS e pelo método FRAP dos extratos etanólico e hidroálcoolico e partições do fruto de *A. squamosa* estão apresentados na Tabela 4.

Os resultados referentes ao teor de compostos fenólicos, à capacidade antioxidante pelo método FRAP e à capacidade antioxidante pelo método ABTS foram calculados a partir das curvas analíticas, utilizando diferentes concentrações de ácido gálico ($y = 0,1178x – 0,022$; $R^2 = 0,09993$), reagente Trolox para FRAP ($y = 0,0844x – 0,0233$; $R^2 = 0,09983$) e reagente Trolox para ABTS ($y = -0,0355x + 0,8225$; $R^2 = 0,09896$), respectivamente.

Tabela 4- Teor de compostos fenólicos e atividade antioxidante de extratos e partições de *A. Squamosa*

Amostra	Teor de compostos fenólicos		Método do radical DPPH	Método FRAP	Método ABTS
	mg de EAG / g de extrato	mg de EAG / 100 g de Extrato	% de sequestro de DPPH	µmol de ET / g extrato	µmol de ET / g extrato
EHE	53,10 ± 0,1	5310,0	92,79 ± 1,3 %	89,45 ± 2,1	87,13
EE	10,20 ± 1,1	1020,0	67,48 ± 5,6%	35,57 ± 1,3	49,67
PH	--	--	7,21 ± 1,7%	--	--
PD	21,60 ± 0,2	2160,0	90,07 ± 3,8%	60,92 ± 3,4	77,13
PAE	28,90 ± 0,5	2890,0	92,50 ± 2,9%	77,85 ± 1,6	81,27
PHM	4,0 ± 0,5	400,0	62,51 ± 2,1%	11,59 ± 0,8	34,19

Fonte: elaborada pela autora (2025).
Nota: EHE - Extrato hidroálcoolico (etanol/água 70:30 v/v). EE - Extrato etanólico. PH - partição hexano. PD - partição diclorometano. PAE - partição acetato de etila. PHM - partição o hidrometanólica. --: Não determinado. DPPH: 2,2-Difenil-1-picrilhidrazil. EAG: Equivalentes de ácido gálico. ET: Equivalente de Trolox. Porcentagem de sequestro de DPPH relacionada a 1000 µg de extrato/mL.

A maioria dos estudos encontrados na literatura sobre *A. Squamosa* concentra-se em partes específicas do fruto e um dos diferenciais deste trabalho é justamente o fato da investigação ter sido conduzida com o fruto inteiro, incluindo casca, sementes e polpa.

Os resultados evidenciaram que o EHE apresentou maior teor de compostos fenólicos (53,20 mg EAG/g de extrato) comparado ao EE e às partições PH, PD, PAE e PHM. O EHE também apresentou o maior efeito antioxidante pelas três metodologias testadas (DPPH, FRAP e ABTS), indicando uma correlação positiva com o teor de compostos fenólicos totais. A atividade antioxidante de uma amostra é frequentemente associada à presença de compostos fenólicos, amplamente conhecidos por suas propriedades antioxidantes. De todo modo, é importante mencionar que, em uma amostra, outras classes de compostos além dos fenólicos, também podem contribuir para a atividade antioxidante. Corroborando esse achado, o EHE apresentou o maior número de compostos fenólicos por CLAE-EM-IES, e também evidenciou a presença dessa classe no experimento qualitativo de cromatografia em camada delgada (CCD).

Com relação às partições, PAE e PD apresentaram teor de fenóis totais de 28,90 e 21,60 mg EAG/g de extrato, respectivamente. Esses valores foram superiores aos encontrados para o extrato etanólico (EE), bem como para as partições PH e PHM. O potencial

antioxidante obtido pelas metodologias DPPH, FRAP e ABTS, apresentou correlação positiva com o teor de fenóis totais, de acordo com a seguinte ordem decrescente de atividade: EHE > PAE > PD > EE > PHM > PH. O maior teor de fenóis e a maior atividade antioxidante observada nas partições PAE e PD podem estar relacionados com o fato de que o procedimento de partição líquido-líquido favorece a concentração de determinadas classes em partições específicas.

Alguns estudos já relataram sobre o teor de compostos fenólicos e atividade antioxidante em diferentes partes do fruto de *A. squamosa*. Extratos metanólicos das sementes e da polpa de frutos adquiridos em mercado local de Juazeiro do Norte (Ceará, Brasil) apresentaram teor de compostos fenólicos de 32,53 e 2,20 mg EAG/g de extrato, respectivamente. O extrato da semente que teve o maior teor de fenóis totais, também indicou maior atividade antioxidante pelos métodos dos radicais DPPH e ABTS e pelo método FRAP (Leite *et al*., 2021).

Extratos hidroalcoolicos (Etanol/água 95:5 v/v) da casca do fruto de *A. squamosa* de diferentes cultivares produzidas na Tailândia indicaram teores de fenóis totais entre 33,8 a 140,4 mg EAG/g de casca seca (Manochai *et al*., 2018).

Quando o teor de fenóis das partes do fruto é comparado ao de outras partes da planta, como a raiz (171,5 mg EAG/ g extrato) e as folhas (167,9 mg EAG/100 g extrato), observa-se que essas apresentam concentrações mais elevadas dessa classe de compostos (Mariod *et al*., 2012).

Em outro estudo com os extratos metanólico e aquoso da polpa do fruto, a capacidade de sequestro do radical DPPH foi investigada sendo encontradas porcentagens de inibição de 91,83% e 70,64% a uma concentração de 500 µg/mL, respectivamente (Nandhakumar; Indumathi, 2013). Já no trabalho de Trindade *et al*. (2020), o extrato etanólico da polpa indicou uma porcentagem de atividade antioxidante pelo método do DPPH de 20,6%.

Embora as comparações entre os diferentes trabalhos encontrados na literatura sejam dificultadas por vários fatores já discutidos anteriormente nesse trabalho, os valores aqui observados estão dentro dos intervalos relatados.

Os estudos que investigaram as partes do fruto separadamente indicam que todas elas podem contribuir para a atividade antioxidante do fruto como um todo. Os resultados obtidos nesse estudo foram mais expressivos do que os relatados em outras pesquisas da literatura, sugerindo que o aproveitamento de todas as partes do fruto em conjunto pode resultar em extratos com potencial antioxidante promissor para futuras aplicações na indústria de

alimentos.

5.5 Atividade antimicrobiana dos extratos e partições do fruto de *A. Squamosa*

Os extratos e partições do fruto de *A. Squamosa* foram avaliados pelo método da microdiluição frente a bactérias bucais relacionadas com doenças como a cárie, infecções periodontais e infecções endodônticas. Os extratos e partições também foram avaliados pelo mesmo método contra algumas leveduras relacionadas com a candidíase e infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos. As concentrações inibitórias mínimas (CIM´s) obtidas a partir desses ensaios estão apresentadas nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5- Atividade antibacteriana dos extratos e partições de *A. Squamosa*

Microrganismos	Concentração inibitória mínima (CIM - µg/mL)						
	EHE	EE	PH	PD	PAE	PHM	C+
S. mutans (GP)	1000	500	125	1000	1000	2000	0,461
S. mitis (GP)	500	250	62,5	1000	1000	1000	1,844
S. sanguinis (GP)	2000	2000	2000	>2000	>2000	>2000	0,922
A. actinomycet. (GN)	1000	500	125	1000	1000	1000	1,844
F. nucleatum (GN)	125	125	125	62,5	125	125	1,844
A. naeslundii (GP)	62,5	7,81	3,9	7,81	2000	2000	1,844
P. gingivalis (GN)	2000	62,5	62,5	125	2000	1000	3,688

Fonte: elaborada pela autora (2025).
Nota: EHE - Extrato hidroálcoolico (etanol/água 70:30 v/v). EE - Extrato etanólico. PH - partição hexano. PD - partição diclorometano. PAE - partição acetato de etila. PHM - partição o hidrometanólica. C+: Digluconato de clorexidina. Concentrações das amostras avaliadas frente às bactérias = 2000 µg/mL a 0,98 µg/mL Bactéria para controle do método: *Bacteroides fragilis* – CIM = 1,47 µg/mL. GP: Bactéria Gram positiva. GN: Bactéria Gram negativa.

Os resultados de CIM obtidos para os microrganismos bucais evidenciaram que os extratos EHE e EE, e a partição PH inibiram o crescimento de todas as bactérias dentro do intervalo das concentrações testadas (2000 µg/mL a 0,98 µg/mL). Entretanto, a partição PH apresentou os menores valores de CIM para a maioria das bactérias (125 – 3,9 µg/mL) indicando maior atividade antibacteriana.

Valores de CIM abaixo de 100 µg/mL, a atividade é considerada significativa; entre

100 e 625 μg/mL, moderada e valores de CIM acima de 625 μg/mL, a atividade é fraca (Kuete 2010). Com base nesses parâmetros, a atividade encontrada para a partição PH é de significativa a moderada para a maioria das bactérias testadas. Destaca-se ainda que valores de CIM abaixo de 100 μg/mL, como aqueles encontrados para *S. mitis*, *A. naeslundii* e *P. gingivalis*, são considerados promissores para extratos vegetais (Rios; Recio, 2005). As principais classes de compostos anotadas na composição química da partição PH foram os ácidos graxos como principais componentes, seguidos das acetogeninas.

Os ácidos graxos são considerados relevantes como agentes antibacterianos contra um amplo espectro de microrganismos (Yoon *et al*., 2018). Embora seus mecanismos de ação não sejam totalmente esclarecidos, um entendimento bastante aceito é a inserção dos ácidos graxos na membrana celular da bactéria promovendo alterações na sua permeabilidade, induzindo a lise celular (Arellano *et al*., 2023). Ácidos graxos tais como linoleico, linolênico, palmítico e oleico já foram relatados para seus efeitos contra bactérias bucais, incluindo *S. mutans*, *A. actinomycetemcomitans*, *C. albicans*, *P. gingivalis*, *F. Nucleatum* e *S. gordonii* evidenciando maior atividade frente às bactérias Gram positivas (Huang; George; Ebersole, 2010).

As acetogeninas também podem estar relacionadas com a atividade antibacteriana observada. Partições ricas em acetogeninas de *Annona coricea* demonstraram atividade contra *S. mutans*, *S. sanguinis*, *S. mitis* e *S. salivarus* com concentrações inibitórias entre 3,12 e 50 μg/mL (Terezan *et al*., 2020). Acetogeninas de *Annona muricata* indicaram potente efeito antibacteriano contra várias bactérias Gram negativas e Gram positivas com concentrações inibitórias variando de 0,009 a 12,5 μg/mL (Romero *et al*., 2023). Na partição PH ainda foram anotados em menor proporção alguns alcaloides e terpenoides. Essas classes de compostos também são reconhecidas por apresentarem propriedades antibacterianas (Das; ruhal, 2025) e podem contribuir para a atividade observada.

A partição PD com a presença de alcaloides, acetogeninas e terpenos, também indicou bons resultados para *F. nucleatum*, *A. naeslundii* e *P. gingivalis* (CIM´s entre 7,81 e 125 μg/mL), entretanto indicou fraca atividade para *S. mutans*, *S. mitis* e *S. sanguinis* (1000 μg/mL), e foi inativo para *A. actinomycetencomitans* dentro do intervalo de concentração testado.

Os extratos e partição de *A. squamosa L.* também foram investigados quanto aos seus potenciais antifúngicos contra algumas leveduras do gênero *Candida* e os resultados apresentados na Tabela 6.

Em relação a esse grupo de microrganismos, o extrato EHE e a partição PAE

inibiram o crescimento de todas as leveduras, com destaque para o extrato EHE que evidenciou os menores valores de CIM (23,43 – 187,5 μg/mL). Ressalta-se que para três leveduras testadas, o EHE inibiu o crescimento com valores de CIM abaixo de 100 μg/mL indicando significativo efeito contra estas espécies.

Tabela 6- Atividade antifúngica dos extratos e partição de *A. Squamosa*

Micorganismos	Concentração inibitória mínima (CIM - μg/mL)						
	EHE	EE	PH	PD	PAE	PHM	C+
C. auris	93,47	750	1500	3000	3000	>3000	0,25
C. albicans	23,43	375	>3000	>3000	375	>3000	0,25
C. tropicalis	187,5	1500	>3000	>3000	1500	>3000	0,25
C. glabrata	93,75	>3000	3000	>3000	375	>3000	0,12

Fonte: elaborada pela autora (2025).
Nota: EHE - Extrato hidroálcoolico (etanol/água 70:30 v/v). EE - Extrato etanólico. PH - partição hexano. PD - partição diclorometano. PAE - partição acetato de etila. PHM - partição o hidrometanólica. C+: Digluconato de clorexidina. Concentrações das amostras avaliadas frente às bactérias = 3000 μg/mL a 1,46 μg/mL Leveduras para controle do método: *C. crusei* – CIM = 2,0 μg/mL e *C. parapsilosis* – CIM = 0,25 μg/mL.

Os resultados mais expressivos de atividade anti-*Candida* observados com o extrato EHE, podem estar relacionados com o maior teor de compostos fenólicos entre todas as amostras e com a presença de compostos de outras classes como os alcaloides, as acetogeninas e os diterpenoides no extrato.

Extratos vegetais com caráter polar ricos em compostos fenólicos, especialmente os hidroálcoolicos, são relatados como mais efetivos contra espécies de *Candida*. Os extratos metanólicos, aquosos e hidroálcoolicos indicaram menores valores de CIM contra esse grupo de microrganismos que os extratos obtidos com outros solventes orgânicos, tais como acetona, diclorometano e etanol (Martins *et al*., 2015).

Os compostos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides, cumarinas e taninos) presentes nos extratos vegetais têm sido considerados uma promissora classe de metabólitos para o controle de infecções causadas por espécies de *Candida* (Jaiswal; Kumar, 2022).

Extratos de diferentes plantas contendo ácidos fenólicos, flavonoides e taninos, bem como compostos dessas classes isolados já demonstraram atividade contra várias espécies de *Candida* (Teodoro *et al*., 2015; Oliveira *et al*., 2018; Freitas *et al*., 2022). Alguns compostos

fenólicos anotados no extrato EHE, tem reconhecido efeito contra espécies de *Candida* tais como os ácidos fenólicos ferúlico, ácido protocatecuico e ácido hidróxibenzoico, o aminoácido fenólico *N*-cafeoiltiramina e os flavonoides catequina, epicatequina e rutina (Martins; Cardoso; Gomes, 2015; Susilawati *et al*., 2023). As procianidinas (Taninos) detectadas apenas no extrato EHE, também podem exercer uma relação com a atividade anti-*Candida* observada (Huang *et al*., 2024).

É importante mencionar que, de acordo com a análise por CLAE-EM-IES, os extratos EHE e EE apresentaram perfis semelhantes de classes de metabólitos, com exceção da presença dos flavonoides catequina e epicatequina, além dos taninos prociadina B2 e procianidina trímero, detectados exclusivamente no extrato EHE. O extrato EHE também apresentou maior teor de compostos fenólicos pelo método Folin-Ciocalteau. Considerando a relevância dos compostos fenólicos na atividade anti-*Candida*, é possível sugerir essa classe de substâncias presente no EHE desempenhe um papel fundamental para esse efeito biológico, constituindo um possível diferencial em relação ao extrato EE.

Nas atividades biológicas de extratos vegetais, é importante considerar o possível sinergismo entre os diversos constituintes presentes. Além dos polifenóis, alcaloides e terpenoides também apresentam diferentes mecanismos de ação contra *Candida* spp., incluindo a inibição de biofilme, ruptura da membrana celular e a indução de estresse oxidativo. Essas substâncias, portanto, podem contribuir de forma significativa para o efeito biológico observado nos extratos. Vários extratos e partições contendo compostos dessas classes já demonstraram atividade inibitória contra essas leveduras (Dantas *et al*., 2025). Ainda na composição do extrato EHE, as acetogeninas já foram encontradas para exercerem atividade contra diversos tipos de microrganismos, incluindo aqueles relacionados com infecções fúngicas (Yassin *et al*., 2025).

Os extratos metanólicos, aquosos e clorofórmios Extratos metanólico, aquoso e clorofórmio das folhas de *A. squamosa* indicaram valores de CIM contra *C. albicans* de 600, 600 e 800 µg/mL, respectivamente (Kalidindi *et al*., 2015). Em outro estudo, os extratos das folhas inibiram o crescimento de *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* e *Staphylococcus aureus* com CIM´s de 62,5 a 125 µg/mL (Dholvitayakhun *et al*., 2013).

Os extratos etanólicos da polpa do fruto evidenciaram valores de CIM de 340 µg/mL para as bactérias *Salmonella Typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (Trindade *et al*., 2020). Os extratos etanol, acetona e aquoso do fruto de *A. Squamosa L.* foram avaliados pelo método de difusão em ágar e demonstraram atividade antimicrobiana com halos de inibição para *S. aureus, Streptococcus pyogenis, Pseudomonas*

aeruginosa, Klebsiella pnemonia, E. Coli, S. typhimurium e Aspergillus niger (Vijayalakshmi; Nithiya, 2015).

Os extratos hidroetanólicos das sementes de *A. Squamosa* indicaram atividade contra *C. albicans* e *A. niger* pelo método difusão em ágar com concentrações de 250 e 500 µg/mL, respectivamente (Koushik; Babu; Karthikeyan, 2017).

No que diz respeito ao conteúdo do extrato de *Annona squamosa*, é possível afirmar que a escolha do solvente na extração do soluto resulta em variações nas quantidades de compostos presentes. Entretanto, de modo geral, podem ser identificadas substâncias como acetogeninas, alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos, glicosídeos, sesquiterpenos, antocianinas, esteroides, diterpenos, terpenoides, quinonas, aminoácidos e ácidos graxos. Dentre eles, os compostos fenólicos, flavonoides, alcaloides, saponinas e taninos são de especial relevância (Kumar *et al*., 2021). Estes compostos têm uma eficácia demonstrada na regulação de diversos processos bioquímicos e fisiológicos, incluindo funções enzimáticas no organismo humano, proporcionando múltiplas vantagens para a sociedade (Chen *et al*., 2016).

Destaca-se aqui a relevância dos resultados encontrados para extrato EHE contra as espécies de *Candida*, no qual apresentou valores abaixo de 100 µg/mL para a maioria das leveduras testadas e resultados de CIM menores que vários trabalhos encontrados na literatura.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil químico obtido para os extratos e partições do fruto de *A. squamosa* a partir das análises de cromatografia líquida acoplada à espectrometria com ionização por eletrospray (CLAE-EM-IES) estão de acordo com a literatura.

Os resultados por CLAE-EM-IES demonstraram que os diferentes extratos e partições obtidos do fruto de *Annona squamosa* apresentam perfis químicos distintos, diretamente influenciados pela polaridade dos solventes empregados nos processos de extração. A correspondência entre as classes anotadas e as características de cada solvente evidencia a eficiência da estratégia de fracionamento adotada, permitindo a concentração seletiva de diferentes classes de compostos em uma determinada partição. A diversidade de metabólitos anotados, incluindo compostos fenólicos, alcaloides, terpenos, acetogeninas, ácidos orgânicos e lipídeos, confirma a complexidade química do fruto quando todas as partes são analisadas em conjunto.

O extrato hidroetanólico (EHE) destacou-se tanto pelo teor de fenóis totais quanto pelo desempenho nas diferentes metodologias para avaliar a atividade antioxidante, evidenciando coerência entre sua composição química e atividade biológica. As partições PAE e PD também apresentaram resultados expressivos, reforçando a eficiência do processo de fracionamento em concentrar compostos bioativos.

Com relação à atividade antimicrobiana, os resultados obtidos evidenciam que os extratos e partições do fruto de *Annona squamosa* apresentam expressivo potencial antibacteriano e antifúngico, destacando-se especialmente o extrato hidroetanólico (EHE), extrato etanólico (EE) e partição hexano (PH) para às bactérias bucais e no contexto antifúngico, o extrato hidroetanólico (EHE) foi o mais promissor, exibindo os menores valores de CIM contra todas as espécies de *Candida*, incluindo aquelas clinicamente mais importantes. De forma geral, os resultados sugerem que a utilização integral do fruto favorece a obtenção de extratos com características superiores às verificadas quando suas partes são analisadas isoladamente.

Os dados obtidos neste estudo contribuem para o avanço do conhecimento sobre a composição química e propriedades biológicas do fruto do conde e fornece subsídios importantes para o avanço de pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos agentes naturais antimicrobianos, além de abrir um campo para o desenvolvimento de ingredientes naturais com elevada capacidade antioxidante, especialmente para a indústria de alimentos.

REFERÊNCIAS

ABEDELMAKSOUD, T. G.; YOUNIS, M. I.; ALTEMIMI, A. B.; TLAY, R. H.; HASSAN N. A. Bioactive compounds of plant-based food: extraction, isolation, identification, characteristics, and emerging applications. **Food Science & Nutrition**, v. 13, p. 70351, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/fsn3.70351. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40501497/. Acesso em: 25 jan. 2025.

AL-GHAZZAWI, A. M. Anti-cancer activity of new benzyl isoquinoline alkaloid from Saudi plant *Annona squamosa*. **BMC Chemistry**, v. 4, p.13, 2019. DOI: https://doi.org/10.1186/s13065-019-0536-4. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1186/s13065-019-0536-4. Acesso em: 25 jan. 2025.

ALALI, F. Q.; LIU, X. I.; MCLAUGHLIN, J. L. Annonaceous acetogenins: recent progress. **Journal Natural Products**, v. 62, p.504-540, 1999. DOI: https://doi.org/10.1021/np980406d. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10096871/. Acesso em: 01 fev. 2025.

ALZUNAYDI, D. A.; ALHARBI, A. B.; ALFARHAN, A. H. Impact of season on chemical composition of some medicinal plants in Saudi Arabia. **Life**, v. 15, p. 336, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/life15030336. Disponível em: https://www.mdpi.com/2075-1729/15/3/336. Acesso em: 02 fev. 2025.

ARAÚJO FILHO, G. C.; ANDRADE, O. M. S.; CASTRO, F. A.; SÁ, F. T. Instruções técnicas para o cultivo da ateira. **Embrapa Agroindústria Tropical**, n. 1, p. 1-8, 1998. Disponível em: https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/CNPAT-2010/5377/1/It-001.pdf. Acesso em: 14 fev. 2025.

ARAUJO, N. M. P.; ARRUDA, H. S.; MORAIS, F. N. D. D. R. D., PEREIRA, G, A.; PASTORE, G. M. LC-MS/MS screening and identification of bioactive compounds in leaves, pulp and seed from *Eugenia calycina* Cambess. **Food Research International**, v. 137, p.109556, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109556. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996920305810. Acesso em: 06 fev. 2025.

ARELLANO, H.; NARDELLO-RATAJ, V.; SZUNERITS, S.; BOUKHERROUB, R.; FAMEAU, A. L. Saturated long chain fatty acids as possible natural alternative antibacterial agents: Opportunities and challenges. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 318, p. 102952, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.102952. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868623001197. Acesso em: 06 fev. 2025.

ASEFA, M.; TESHOME, N.; DEGU, A. Anti-inflammatory and analgesic activities of the methanolic extracts of *Annona squamosa* Linn. leaf and root. **American Journal of PharmTech Research**, v. 4, n. 5, p. 1014-1022, 2022. DOI: https://doi.org/10.2147/JIR.S389430. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36444312/. Acesso em: 10 fev. 2025.

BALEIRAS-COUTO, M. M. M. M.; GUEDESDES, R.; DUARTE, F.; FORTES, A.; SERRALHEIRO, M. L. Untargeted metabolomics discriminates grapes and wines from two

syrah vineyards located in the same wine region. **Fermentation**, v.9, n. 2, p.145, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/fermentation9020145. Disponível em: https://www.mdpi.com/2311-5637/9/2/145. Acesso em: 10 fev. 2025.

BARBOSA, A.; ARAÚJO, D.; RIBEIRO, E.; HENRIQUES, M.; SILVA, S. *Candida albicans* adaptation on simulated human body fluids under different pH. **Microorganisms**, v. 8, n. 4, p. 511, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/microrganismos8040511. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260085/. Acesso em: 10 fev. 2025.

BASKARAN, R; PULLENCHERI, D; SOMASUNDARAM, R. Characterization of free, esterified and bound phenolics in custard apple (*Annona squamosa* L.) fruit pulp by UPLCESI-MS/MS. **Food Research International**, v. 82, p. 121-127, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.02.001. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0963996916300424. Acesso em: 10 fev. 2025.

BHAKUNI, D. S.; TEWARI, S.; DHAR, M. M. Aporphine alkaloids of *annona squamosa*. **Phytochemistry**, v.11, n. 5, p. 1819-1822, 1972. DOI: https://doi.org/10.1016/0031-9422(72)85042-8. Disponivel em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0031942272850428. Acesso em: 10 fev. 2025.

CARVALHO, A.; SILVEIRA, D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais. **Brasilia Medica**, v. 47. p. 221-239, 2010. Disponível em: https://m.uniara.com.br/arquivos/producao/prod-6bd29e2ef310ec9f30c649d646115523.pdf. Acesso em: 11 fev. 2025.

CASTRO, M. D.; SAMARA, M.;.L., M. S.; SOUSA, F.; ZILDENILSON,T.; IAGO, E. LONDRES, E.; VIEIRA,L.; TAVARES, W.; SILVA, T.; SILVA, H. T. A. S. Plantas medicinais na cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. *In*: FREITAS, G. B. L; ALMEIDA, C. C. (org.). **Teoria e prática multidisciplinar em saúde: o profissional do futuro é cooperativo**. 2. ed. Irati: Pasteur, 2021. cap. 30, p. 239-243. DOI: https://doi.org/10.29327/545934.2-30. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/356201478_Plantas_medicinais_na_cicatrizacao_de_feridas_uma_revisao_de_literatura. Acesso em: 11 fev. 2025.

CHAACHOUAY, N.; ZIDANE, L. Produtos naturais derivados de plantas: uma fonte para a descoberta e o desenvolvimento de fármacos. **Drugs Drug Candidates**, v. 3, p. 184-207, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ddc3010011. Disponívem em: https://www.mdpi.com/2813-2998/3/1/11. Acesso em: 11 fev. 2025.

CHAKRAVERTY, R.; BHATTACHARYA, A. The pharmacological properties of *Annona squamosa* Linn: A Review. **International Journal of Pharmacy and Engineering**, v. 4, n. 2, p. 692-699, 2016. Disponível em: https://www.abhipublications.org/journal/G_142_I.pdf. Acesso em: 11 fev. 2025.

CHEN, Y.; CHEN, J. W.; LI, X. Cytotoxic bistetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. **Journal Natural Products**, v. 28, p. 2477-2481, 2011. DOI: https://doi.org/10.1021/np200708q. Disponível em: https://www.semanticscholar.org/paper/Six-cytotoxic-annonaceous-acetogenins-from-

Annona-Chen-Chen/e9a07fea79ab471a8fb82d371d68a4ee61ddd40d. Acesso em: 11 fev. 2025.

CHEN, PO-TING., CHEN, ZIH-TEN.; HOU, WEN-CHI.; YU, LUNG-CHIH,; CHEN, R.P.Y. Polyhydroxycurcuminoids but not curcumin upregulate neprilysin and can be applied to the prevention of Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 29760, 2016. DOI: 10.1038/srep29760. Disponpivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27407064/. Acesso em: 15 fev. 2025.

CHEN, Y. Y.; MA, C. Y.; WANG, M. L.; LU. J. H.; HU, P.; CHEN, J. W.; LI, X.; CHEN, Y. Five new ent-kaurane diterpenes from *Annona squamosa* L. pericarps. **Natural Product Research**, v. 15, n. 34, p. 2243-2247, 2019. DOI: https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1582048. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835539/. Acesso em: 15 fev. 2025.

CHEN, J.; YANG. J.; MA, L.; LI, J.; SHAHZAD, N.; KIM, C. K. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-59451-z. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-020-59451-z. Acesso em: 15 fev. 2025.

CHIBUYE, B.; SINGH, I. S.; CHIMUKA, L.; MASEKA, K. K. Phytochemical profiling and bioactivity study of Adenia panduriformis in Zambia using UHPLC-MS/MS-MZmine3, GNPS, and METLIN Gen2. **Scientific African**, v. 24, p. e02151, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e0215144. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468227624000966. Acesso em: 15 fev. 2025.

CHIMBEVO, L. M.; ESSUMAN, S. Preliminary screening of nutraceutical potential of fruit pulp, peel and seeds from *Annona Squamosa* (L.) and *Annona Muricata* (L.) growing in coast region of Kenya. **American Journal of BioScience**, v. 7, n. 3, p. 58-70, 2019. DOI: 10.11648/j.ajbio.20190703.11. Disponível em: https://www.sciencepublishinggroup.com/article/10.11648/j.ajbio.20190703.11. Acesso em: 15 fev. 2025.

CLSI. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. CLSI Document M11–A7, 7th edition. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA, 2007. Disponível em: file:///C:/Users/PC/Downloads/FDA-2009-D-0408-0004_content.pdf. Acesso em: 15 fev. 2025.

CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. CLSI Document M27–A3, 3rd edition. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA, 2008. Disponível em: https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1514681. Acesso em: 16 fev. 2025.

CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. CLSI Document M7-A9, 9th edition. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA, 2012. Disponível em: file:///C:/Users/PC/Downloads/03-CLSI-M07-A9-2012.pdf. Acesso em: 16 fev. 2025.

COSTA, S. L.; CARVALHO, A. J. C.; PESSANHA, P. G. O.; MONNERAT, P. H.; MARINHO, C. S. Produtividade da cultura da pinha (*Annona squamosa L*.) em função de níveis de adubação nitrogenada e formas de aplicação de boro. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 24, n. 2. p. 543-546, 2002. DOI: https://doi.org/10.1590/S0100-29452002000200052 . Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbf/a/fhts9zNfCRypVGBxvBxjJxy/?format=html&lang=pt. Acesso em: 16 fev. 2025.

DANG, Q. L.; KIM, G. K.; NGUYEN, C. M.; CHOI, Y. H.; CHOI, G. J. C.; JANG, K. S.; SOO, P. M.; LIM, C. H.; LUU, N. H.; KIM, J. C. Nematicidal and antifungal activities of annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* against various plant pathogens. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59. p .11160-11167, 2011. DOI: https://doi.org/10.1021/jf203017f. Disponível em: https://www.medicinacomplementar.com.br/biblioteca/pdfs/Fitoterapia/fi-0383.pdf. Acesso em: 16 fev. 2025.

DANISE, T.; INNANGI, M.; CURCIO, ELENA.; PICCOLELLA, S.; FIORETTO, A. PACIFICO, S. White poplar (*Populus alba* L.) leaf waste recovery and intercropping outcome on its polyphenpolyphenols. **Products**, v. 171, p. 113866, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113866. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/353756704_White_poplar_Populus_alba_L_leaf_waste_recovery_and_intercropping_outcome_on_its_polyphenols. Acesso em: 16 fev. 2025.

DANTAS, E.; MONTEIRO, J.; SOMAN, D. M. L.; ROMANELLI, M.; AMARAL, M.; TEMPONE, A.; SOARES, M.; SARTORELLI, P. Dereplication of aporphine alkaloids by UHPLC-HR-ESI-MS/MS and NMR from duguetia lanceolata st.-hil (Annonaceae) and antiparasitic activity evaluation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, 2020. DOI: https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200089. Acesso em: 20 fev. 2025.

DANTAS, T. D. S.; MACHADO, J. C. B.; FERREIRA, M. R. A.; SOARES, L. A. L. Bioactive plant compounds as alternatives against antifungal resistance in the *Candida* strains. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 6, p. 687, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17060687. Disponível em: https://www.mdpi.com/1999-4923/17/6/687. Acesso em: 20 fev. 2025.

DAR, R.; SHAHNAWAZ, M.; AHANGER, M.; MAJID, I. Exploring the diverse bioactive compounds from medicinal plants: A review. **The Journal of Phytopharmacology**, v. 12, p. 189-195, 2023. DOI: https://doi.org/10.31254/phyto.2023.12307. Disponível em: https://www.phytopharmajournal.com/assets/pdf_files/Vol12_Issue3_07.pdf. Acesso em: 20 fev. 2025.

DAS, A.; RUHAL, R. Potential of plants-based alkaloids, terpenoids and flavonoids as antibacterial agents: An update. **Process Biochemistry**, v. 150, p. 94-120, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.procbio.2025.01.003. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359511325000030. Acesso em: 20 fev. 2025.

DHOLVITAYAKHUN, A.; TRACHOO, N.; SAKEE, U.; CUSHNIE, T. P. T. Potential applications for *Annona squamosa* leaf extract in the treatment and prevention of foodborne bacterial disease. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 8, p. 1037-1040, 2013. DOI:

https://doi.org/10.1177/1934578X1300800327. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665927122000260. Acesso em: 20 fev. 2025.

ERŞAN, S.; GÜÇLÜ ÜSTÜNDAĞ, Ö.; CARLE, R.; SCHWEIGGERT, R. M. Identification of phenolic compounds in red and green pistachio (*Pistacia vera* L.) hulls (Exo- and Mesocarp) by HPLC-DAD-ESI-(HR)-MS(n). **Journal of Agricultura and Food Chemistry**, v. 64, p. 5334-5344, 2016. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01745. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.6b01745. Acesso em: 15 fev. 2025.

FIRACATIVE, C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, p. 1-9, 2020. DOI: https://doi.org/10.1590/0074-02760200430. Acesso em: https://www.scielo.br/j/mioc/a/HcQWjk53RjvSw55W98HLXvL/?format=html&lang=en. Acesso em: 14 fev. 2025.

FREITAS, V. S.; RODRIGUES, R. A. F.; GASPI, F. O. G. Propriedades farmacológicas da *aloe vera* (L.). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 2, p. 299-307, 2014. Disonível em: https://www.scielo.br/j/rbpm/a/xVWmRtwnWBjLcSmMJKjcCcN/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 14 fev. 2025.

FREITAS, L.; ANDRADE, W.; BARRETO, D.; SILVA, T.; SANTIAGO, M.; MARTINS, MÁRIO.; CARVALHO, M.; PEREIRA, D.; THULER, R.; MARTINS, C. H.; COELHO, V.; CUNHA, L. Antifungal and antioxidant activities and chemical constituents from *Pluchea sagittalis*. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e40111730059, 2022. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.30059. Disponível em: https://rsdjournal.org/rsd/article/view/30059. Acesso em: 14 fev. 2025.

FUJIMOTO, E.; EGUCHI, T.; KAKINUMA, K.; IKEKAWA, N.; SAHAI, M.; GUPTA, Y. K. Squamocin a new cytotoxic bis-tetrahydrofuran containing acetogenin from *Annona squamosa*. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, p. 4802-4806, 1988. DOI: https://doi.org/10.1248/cpb.36.4802. Disponível em: https://eurekamag.com/research/060/273/060273553.php?srsltid=AfmBOoqnViMOiEXD6j8YDN-sfR3XaxxO_BY34JP5-8KrJ_AwnGCAIRFB. Acesso em: 12 fev. 2025.

GÓMEZ-ROMERO, M.; SEGURA-CARRETERO.; FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, A. Metabolite profiling and quantification of phenolic compounds in methanol extracts of tomato fruit**. Phytochemistry**, v. 71, p. 1848-1864, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.08.002. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/46109854_Metabolite_profiling_and_quantification_of_phenolic_compounds_in_methanol_extracts_of_tomato_fruit. Acesso em: 12 fev. 2025.

GUIDOTI, D.; GUIDOTI, D.; LOPES, A. R.; RUIZ, A. L.; FOGLIO, M.; CARVALHO, J. ROCHA, C. L. Kaurenoic acid from *Annona squamosa* L. exhibits antiproliferative effect on human tumor cell lines and induces apoptosis in Aspergillus nidulans. **Revista Fitos**, v.13, p. 122-136, 2019. DOI: https://doi.org/10.17648/2446-4775.2019.716. Disponível em: https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/716. Acesso em: 12 fev. 2025.

GRANATO, D. L.; BARBA, F. J.; KOVACEVIC, D. B.; LORENZO, J. M.; CRUZ A. G.; PUTNIK, P. Functional foods: product development, technological trends, efficacy testing, and safety. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 11, p. 93-118, 2020. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519-051708. Disponível em: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-food-032519-051708. Acesso em: 13 fev. 2025.

HOLLAND, T. L.; BADDOUR, L. M.; BAYER, A. S.; HOEN, B.; MIRO, J. M.; FOWLER, V. G. Jr. Infective endocarditis. **National Library of Medicine**, v. 1, p. 1-22, 2016. DOI: https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.59. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582414. Acesso em: 13 fev. 2025.

HOPP, D. C.; ALALI, F. Q.; GU, Z. M.; MCLAUGHLIN, J. L. Three new bioactive bis-adjacent THF-ring acetogenins from the bark of *Annona squamosa L*. **Bioorganic Medical Chemistry**, v. 6, p. 569-575, 1998. DOI: https://doi.org/10.1016/s0968-0896(98)00018-2. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9629470/. Acesso em: 13 fev. 2025.

HUANG, C. B; GEORGE, B.; EBERSOLE, J. L. Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. **Archives of oral biology**, v. 55, n. 8, p. 555-560, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.05.009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541177/. Acesso em: 10 fev. 2025.

HUANG, H.; TONG, T. T.; YAU, H.; CHEN, C. Y.; MI, J.; WANG, J.; JIANG, Z.H. LC-MS Based Sphingolipidomic Study on A2780 Human Ovarian Cancer Cell Line and its Taxol-resistant Strain. **Scientific Reports**, v. 5, n. 6, p. 34684, 2016. DOI: https://doi.org/10.1038/srep34684. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27703266/. Acesso em: 06 fev. 2025.

HUANG, J; ZAYNAB, M; SHARIF, Y; KHAN, J.; AL-YAHYAI, R; SADDER, M; ALI, M; ALARAB, S. R; LI, S. Tannins as antimicrobial agents: Understanding toxic effects on pathogens, **Toxicon**, v. 247, p. 107812, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.107812. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38908527/. Acesso em: 06 fev. 2025.

ISLAM, S.; RAFIQUL, A.; SUNGHWAN, K. Improved coverage of plant metabolites using powder laser desorption/ionization coupled with Fourier-transform ion cyclotron mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 373, p. 131541, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131541. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34810014/. Acesso em: 06 fev. 2025.

JAISWAL, N.; KUMAR, A. HPLC in the discovery of plant phenolics as antifungal molecules against *Candida* infection related biofilms. **Microchemical Journal**, v. 179, p. 107572, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107572. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/360507928_HPLC_in_the_discovery_of_plant_phenolics_as_antifungal_molecules_against_Candida_infection_related_biofilms. Acesso em: 05 fev. 2025.

JAVED, I. M.; WASEEM, A.M.; AMMAD, R. Vegetables as a source of important nutrients and bioactive compounds: their human health benefits. **MOJ Food Process Technology**, v. 7, n. 4, p. 136-146, 2019. DOI: https://doi.org/10.15406/mojfpt.2019.07.00233. Disponível em:

https://medcraveonline.com/MOJFPT/vegetables-as-a-source-of-important-nutrients-and-bioactive-compounds-their-human-health-benefits.html. Acesso em: 04 fev. 2025.

JIN, J.; LAO, J.; ZHOU, R.; HE, W.; QIN, Y.; ZHONG, C.; XIE, J.; LIU, H.; WAN, D.; ZHANG, S.; QIN, Y. Simultaneous identification and dynamic analysis of saccharides during steam processing of rhizomes of *Polygonatum cyrtonema* by HPLC⁻QTOF⁻MS/MS. **Molecules**, v. 23. p. 2855, 2018. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules23112855. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/23/11/2855. Acesso em: 05 fev. 2025.

KALIDINDI, N.; THIMMAIAH, N. V.; JAGADEESH, N. V.; NANDEEP, R.; SWETHA, S.; KALIDINDI, B. Antifungal and antioxidant activities of organic and aqueous extracts of *Annona squamosa* Linn. leaves. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 23, n. 4, p. 795–802, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.04.012. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949815000770. Acesso em: 05 fev. 2025.

KHALIDUZZAMAN, A.; OMWANGE, K.A.; RIZA, A. D.F.; KONAGAYA, K.; KAMRUZZAMAN, M.; ALOM, M.S.; GAO, T.; SAITO, Y.; KONDO, N. Antioxidant assessment of agricultural produce using fluorescence techniques: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 63, p. 3704-3715, 2023. DOI: https://doi.org/ 10.1080/10408398.2021.1992747. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34702101/. Acesso em: 09 fev. 2025.

KHALIL, M. N.A.; AFIFI, S. M.; ELTANANY, B. M.; PONT, L.; BENAVENTE, F.; EL-SONBATY, S. M.; SEDEEK, M. S. Assessment of the effect of drying on Brassica greens via a multiplex approach based on LC-QTOF-MS/MS, molecular networking, and chemometrics along with their antioxidant and anticancer activities. **Food Research International**, v. 180, p. 114053, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114053. Disponíel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38395547/. Acesso em: 09 fev. 2025.

KHAMENEH, B.; IRANSHAHY, M.; SOHEILI, V.; BAZZAZ, B. S. F. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, n. 118, p. 1-28, 2019. DOI: https://doi.org/10.1186/s13756-019-0559-6. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1186/s13756-019-0559-6. Acesso em: 09 fev. 2025.

KILL, L. H. P.; COSTA, J. G. Biologia floral e sistema de reprodução de *Annona squamosa* L. (*Annonaceae)* na região de Petrolina-PE. **Ciência Rural**, v. 33, n. 5, p. 851-856, 2003. DOI:https://doi.org/10.1590/S0103-84782003000500009. https://www.scielo.br/j/cr/a/krspmfxdhwrjckhhhhykznv/?format=html&lang=pt. Acesso em: 09 fev. 2025.

KOUSHIK, O. S.; BABU, P. S.; KARTHIKEYAN, R. Phytochemical screening and evaluation of antifungal activity on the seed extracts of *Annona squamosa* (L.) and *Manilkara zapota* (L.). **Journal of Biotechnology**, v. 6, n. 1, p. 8-11, 2017. Disponível em: https://cibtech.org/j-biotechnology/publications/2017/vol_6_no_1/03-cjb-004-karthikeyan-phyto-manilkara.pdf. Acesso em: 09 fev. 2025.

KUETE, V. Potential of Cameroonian plants and derived products against microbial infections: a review. **Planta Medica**, v. 76 p.1479-1491, 2010. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0030-1250027. Disponível em:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20533165/. Acesso em: 16 fev. 2025.
KUMAR, M.; CHANGAN, S.; TOMAR, M.; PRAJAPATI, U.; SAURABH, V.; HASAN, M.; SASI, M.; MAHESHWARI, C.; SINGH, S.; DHUMAL, S.; RADHA; THAKUR, M.; PUNIA, S.; SATANKAR, V.; AMAROWICZ.; MEKHEMAR, M. Custard Apple (*Annona squamosa* L.) Leaves: nutritional composition, phytochemical profile, and health-promoting biological activities. **Biomolecules**, v. 11, n. 5, p. 614, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/biom11050614. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919068/. Acesso em: 16 fev. 2025.

LAM, J. M. Opportunistic fungal infection in children and management. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 30, n. 4, p. 514–519, 2018. DOI: https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000651. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29771758/. Acesso em: 15 fev. 2025.

LEITE, D. O. D.; CAMILO, C. J.; NONATO, C. D. F. A.; CARVALHO, N. K. G. D.; SALAZAR, G. J. T.; MORAIS, S. M. D.; COSTA, J. G. M. D. Chemical profile and evaluation of the antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of *Annona squamosa* L.(Annonaceae) extracts. **Foods**, v. 10, n. 10, p. 2343, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/foods10102343. Disponível em: https://www.mdpi.com/2304-8158/10/10/2343. Acesso em: 15 fev. 2025.

LI, X.; CHEN, X. L.; CHEN, J. W.; SUN, D. D. Annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. **Chemistry of natural compounds**, v. 46, p. 101-105, 2010. DOI: https://doi.org/10.1007/s10600-010-9538-0. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-851969. Acesso em: 18 fev. 2025.

LIMA, L. A. R. S.; PIMENTA, L. P. S.; BOAVENTURA, M. A. D. Acetogenins from Annona cornifolia and their antioxidant capacity. **Food Chemistry**, v. 122, n. 4, p. 1129-1138, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.03.100. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/222845008_Acetogenins_from_Annona_cornifolia_and_their_antioxidant_capacity. Acesso em: 15 fev. 2025.

MA, C.; CHEN, Y.; CHEN, J.; LI, X.; CHEN, Y. A review on *Annona squamosa L.*: Phytochemicals and biological activities. **Pharmaceutical Institute Nanjing University of Chinese Medicine**, v. 45, n. 5, p. 933-964, 2017. DOI: https://doi.org/10.1142/S0192415X17500501. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659034/. Acesso em: 17 fev. 2025.

MALTA, L. G.; LIU, R. H. Analyses of total phenolics, total flavonoids, and total antioxidant activities in foods and dietary supplements. **Encyclopedia of Agriculture and Food Systems**, p. 305-314, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52512-3.00058-9. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/289741048_Analyses_of_Total_Phenolics_Total_Flavonoids_and_Total_Antioxidant_Activities_in_Foods_and_Dietary_Supplements. Acesso em: 17 fev. 2025.

MANOCHAI, B.; INGKASUPART, P.; LEE, S. H.; HONG, J. H. Evaluation of antioxidant activities, total phenolic content (TPC), and total catechin content (TCC) of 10 sugar apple (*Annona squamosa* L.) cultivar peels grown in Thailand. **Food Science and Technology**, v. 38, n. 1, p. 294-300, 2018. DOI: https://doi.org/10.1590/fst.22117. Disponível em:

https://www.scielo.br/j/cta/a/HLJqPvmKZzkVYh3BK5h6ZzJ/?lang=en. Acesso em: 17 fev. 2025.

MARTINS, N.; BARROS, L.; HENRIQUES, M.; SILVA. S.; FERREIRA, I. C. In vivo anti-*Candida* activity of phenolic extracts and compounds: future perspectives focusing on effective clinical interventions. **BioMed Research International**, v. 1, p. 247-382, 2015. DOI: https://doi.org/10.1155/2015/247382. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com. Acesso em: 17 fev. 2025.

MARIOD, A.; ABDELWAHAB, S.; MUSTAFA, S.; AHMED IDRIS, Y.; NARRIMA, P. CHEAH, S. C. Antioxidant activity of different parts from *Annona squamosa*, and *Catunaregam nilotica* methanolic extract. **Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria**, v. 3, p. 249-258, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/228088809_Antioxidant_activity_of_different_parts_from_Annona_squamosa_and_Catunaregam_nilotica_methanolic_extract. Acesso em: 17 fev. 2025.

MATSUMOTO, R. S.; RIBEIRO, J. P. N.; TAKAO, L.; LIMA, M. S. Allelopathic potential of leaf extract of *Annona glabra* L. (Annonaceae). **Acta Botanica Brasilica**, v. 24, n. 3, p. 631-635, 2010. DOI: https://doi.org/10.1590/S0102-33062010000300005. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abb/a/fGf793VZ63r4KsF5gy6Y6Rp/?lang=pt. Acesso em: 17 fev. 2025.

MBAKIDI-NGOUABY, H.; PINAULT, E.; GLOAGUEN, V.; COSTA, G.; SOL, V.; MILLOT, M.; MAMBU, L. Profiling and seasonal variation of chemical constituents from *Pseudotsuga menziesii* wood. **Industrial Crops and Products**, v. 117, p. 34-49, 2018. DOI: https://doi.org/117. 34-49. 10.1016/j.indcrop.2018.02.069. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669018301821. Acesso em: 14 fev. 2025.

MONAGAS, M.; BRENDLER, T.; BRINCKMANN, J.; DENTALI, S.; GAFNER, S.; GIANCASPRO, G.; JOHNSON, H., KABABICK, J.; MA, C.; OKETCH-RABAH, H.; PAIS, P.; SARMA, N.; MARLES, R. Understanding plant to extract ratios in botanical extracts. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 981-978, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.981978. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36249773/. Acesso em: 14 fev. 2025.

NAIR, R.; AGRAWAL, V. A. Review on the nutritional quality and medicinal value of custard apple-an under utilised crop of Madhya Pradesh, India. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 6, n. 9, p. 1126-1132, 2017. DOI: https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.609.135. Disponível em: https://www.ijcmas.com/6-9-2017/Reena%20Nair%20and%20Vijay%20Agrawal.pdf. Acesso em: 13 fev. 2025.

NANDHAKUMAR, E.; INDUMATHI, P. In vitro antioxidant activities of methanol and aqueous extract of *Annona squamosa* (L.) fruit pulp. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, v. 6, n. 3, p. 142-148, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jams.2012.09.002. Acesso em: 13 fev. 2025.

NAYAK, S. N.; ARAVIND, B.; MALAVALLI, S. S.; SUKANTH, B. S.; POORNIMA, R.;

BHARATI, P.; HEFFERON, K.; KOLE, C.; PUPPALA, N. Omics technologies to enhance plant based functional foods: an overview. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 742095, 2021. DOI: 10.3389/fgene.2021.742095. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34858472/. Acesso em: 19 fev. 2025.

NEETHU, S. K.; SANTHOSH, K. R. Phytochemical analysis of different parts of *Annona squamosa* L. and their antioxidant and antimicrobial properties. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 5, n. 3, p. 79-85, 2016. DOI: 10.17148/IARJSET.2023.10314. Disponível em: https://iarjset.com/wp-content/uploads/2023/03/IARJSET.2023.10314.pdf. Acesso em: 19 fev. 2025.

NEGI, R.; SHARMA, B.; JAN, T.; KAUR, T.; KHAN, S. S.; YADAV, N.; RAI, A. K.; RUSTAGI, S.; SHREAZ, S.; KOUR, D.; AHMED, N.; NEGI, P.; CHOWDHURY, S.; KAPOOR, M.; SINGH, S.; YADAV, A. N. Bioactive compounds as plant-based functional foods for human health: current scenario and future challenges**. Journal of Applied Biology & Biotechnology**, v.13, p. 1-23, 2025. DOI: http://doi.org/10.7324/JABB.2024.180889. Disponível em: https://jabonline.in/abstract.php?article_id=1242&sts=2. Acesso em: 20 fev. 2025.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, p. 770– 803, 2020. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.9b01285. Acesso em: 20 fev. 2025.

OH, J. H.; HÁ, I. J.; LEE, M. Y.; KIM, E. O.; PARK, D.; LEE, J. H.; LEE, S. G.; KIM, D. W.; LEE, T. H.; LEE, E. J.; KIM, C. K. Identification and metabolite profiling of alkaloids in aerial parts of *Papaver rhoeas* by liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. **Journal of Separation Science**, v. 41. p. 2517-2527, 2018. DOI: https://doi.org/10.1002/jssc.201701402. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6032884/. Acesso em: 19 fev. 2025.

OLIVEIRA, D. M.; SILVA, T. F. R.; MARTINS, M. M.; MORAIS, S. D.; CHANG, R. D.; AQUINO, F. J. T.; SILVA, C. V. D.; TEIXEIRA, T. L.; MARTINS, C. H. G.; MORAES, T. S.; CUNHA, L. C. S.; PIVATTO, M.; OLIVEIRA, A. D. E. Antifungal and cytotoxicity activities of *Banisteriopsis argyrophylla* leaves. **Journal of Pharmacy and Pharmacology,** v. 70, p. 1541-1552, 2018. DOI: https://doi.org/10.1111/jphp.12996. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136729/. Acesso em: 21 fev. 2025.

PALO, A.; SINISCALCHI, C.; CRESCENTE, G. D. L. I.; FIORENTINO, A.; PACIFICO, S.; RUSSO, A.; POTENZA, N. Effect of cannabidiolic Acid, *N-Trans*-caffeoyltyramine and cannabisin B from hemp seeds on microRNA expression in human neural cells. **Current Issues Molecular Biology**, v. 44, n. 10, p. 5106-5116, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/cimb44100347. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9600072/. Acesso em: 15 fev. 2025.

PAQUIN, F.; A.; RIVNAY, J., SALLEO, A.; STINGELINC, N.; SILVA, C. Multi-phase microstructures drive exciton dissociation in neat semicryst. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 41, n. 3, p. 10715-10722, 2015. DOI: 10.1039/C5TC02043C. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/258144754_Multi-phase_semicrystalline_microstructures_drive_exciton_dissociation_in_neat_plastic_semicond

uctors. Acesso em: 14 fev. 2025.

QUÍLEZ, A. M.; FERNÁNDEZ-ARCHE, M. A.; GARCÍA-GIMÉNEZ, M. D.; DE LA PUERTA, R. Potential therapeutic applications of the genus *Annona*: local and traditional uses and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 225, p. 244-270, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29933016/. Acesso em: 19 fev. 2025.

RABÊLO, S. V.; EMMANOEL, V.; COSTA, A.; BARISON, L. M.; DUTRA, X. P.; NUNES, J. C.; TOMAZ, G. G.; OLIVEIRA, N. P.; LOPES, M. D. F. C.; SANTOS, J. R. G. D. S. Alkaloids isolated from the leaves of atemoya (*Annona cherimola*×*Annona squamosa*). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, n. 4, p. 419-421, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.07.006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbfar/a/w8tN6JdYPh5pL3f8nb9BQ8P/abstract/?lang=en. Acesso em: 24 fev. 2025.

RAMALINGUM, N.; MAHOMOODALLY, M. F. Review article, the therapeutic potential of medicinal foods. **Publishing Corporation Advances in Pharmacological Sciences**, v. 14, p. 1-18, 2014. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/354264. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24822061/. Acesso em: 24 fev. 2025.

RIOS, J. L.; RECIO, M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1-2, p. 80-84, 2005. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15964727/. Acesso em: 22 fev. 2025.

ROMERO, L. B.; TELLEZ, G.; LUNA-BARCENAS, G.; ZAMUDIO-OJEDA, A.; VELÁZQUEZ-JUÁREZ, G.; GARCIA-MAGAÑA, L.; AGUILAR-HERNÁNDEZ, G.; MONTALVO-GONZÁLEZ, E. Nanosuspensions as carriers of *Annona muricata* acetogenins: antibacterial activity against *Enterococcus faecalis* and listeria monocytogenes. **Journal of Food**, v. 21. p. 771-780, 2023. DOI: https://doi.org/10.1080/19476337.2023.2288141. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/376336008_Nanosuspensions_as_carriers_of_Annona_muricata_acetogenins_antibacterial_activity_against_Enterococcus_faecalis_and_listeria_monocytogenes. Acesso em: 24 fev. 2025.

ROSSO, M.; LONZARICH, V.; NAVARINI, L.; FLAMINI, R. Identification of new glycosidic terpenols and norisoprenoids (aroma precursors) in *C. arabica* L. green coffee by using a high-resolution mass spectrometry database developed in grape metabolomics. **Current Research in Food Science**, v. 5. p. 336-344, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.01.026. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665927122000260. Acesso em: 20 fev. 2025.

SAKNA, S. T.; MOCAN, A.; SULTANI, H. N.; EL-FIKY, N. M.; LUDGER A.; WESSJOHANN, M.; FARAG, A. Metabolites profiling of Ziziphus leaf taxa via UHPLC/PDA/ESI-MS in relation to their biological activities. **Food Chemistry**, v. 293. p. 233-246, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.04.097. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151607/. Acesso em: 19 fev. 2025.

SALAM, U.; ULLAH, S.; TANG, Z.-H.; ELATEEQ, A.A.; KHAN, Y.; KHAN, J.; KHAN, A.; ALI, S. Plant metabolomics: An overview of the role of primary and secondary metabolites against different environmental stress factors. **Life**, v. 13, n. 3, p. 1-25, 2023. DOI: https://doi.org/ 10.3390/life13030706. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10051737/. Acesso em: 30 jan. 2023.

SEYED, A. S. A.; ESMAEIL, M.; PEGAH, M.; SOUDABEH, Y.; SOHEIL, D.; SARINA, Z.; SHAYAN, G.; NILOOFAR, A.; AMENE, A.; FARID, F. R.; AMIR, T.; FATEMEH, A.; AMIRHOSSEIN, G.; MOHAMMAD, M. R.; SHAYESTEH, J. A systematic review on natural products with antimicrobial potential against WHO's priority pathogens. **European Journal of Medical Research**, v. 30, p. 525, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s40001-025-02717-x. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40597250/. Acesso em: 23 fev. 2025.

SCHMIDT, J.; BOETTCHER, C.; KUHNT, C.; KUTCHAN, T.M.; ZENK, M.H. Poppy alkaloid profiling by electrospray tandem mass spectrometry and electrospray FT-ICR mass spectrometry after [ring-13C6]-tyramine feeding. **Phytochemistry**, v. 68. p. 189-202, 2007. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.10.003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113612/. Acesso em: 23 fev. 2025.

SHEHATA, M. G.; ABU-SERIE M. M.; EL-AZIZ, N. M.; EL-SOHAIMY, S. A. Nutritional, phytochemical, and in vitro anticancer potential of sugar apple (*Annona squamosa*) fruits. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2021. Doi:10.1038/s41598-021-85772-8. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-021-85772-8. Acesso em: 19 fev. 2025.

SILVA, D. B. D. S.; RODRIGUES, L. M. C.; ALMEIDA, A. A. D.; OLIVEIRA, K. M. P. D.; GRISOLIA, A. B. Novel point mutations in the erg11 gene in clinical isolates of azole resistant *Candida* species. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 3, p. 192–199, 2016. DOI: https://doi.org/10.1590/0074-02760150400. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26982177/. Acesso em: 25 fev. 2025.

SILVA, T. C.; JUSTINO, A. B.; PRADO, D. G.; KOCH, G. A.; MARTINS, M. M.; SANTOS, P. S.; MORAIS, S. A. L.; GOULART, L. R.; CUNHA, L. C. S.; SOUSA, R. M. F.; ESPINDOLA, F. S.; OLIVEIRA, A. Chemical composition, antioxidant activity and inhibitory capacity of α-amylase, α-glucosidase, lipase and non-enzymatic glycation, *in vitro*, of the leaves of *Cassia bakeriana* craib. **Industrial Crops and Products**, v. 140, p. 111-641, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016\j.indcrop.2019.111641. Disponível em: https://ouci.dntb.gov.ua/works/7pj2azRl/. Acesso em: 19 jan. 2025.

SINGH, A, BAJPAI, V.; KUMAR, S.; SINGH, R. A. K.; KUMAR, B. Analysis of isoquinoline alkaloids from *Mahonia leschenaultia* and *Mahonia napaulensis* roots using UHPLC-Orbitrap-MS^n and UHPLC-QqQ_{LIT}-MS/MS. **Journal Pharmaceutical Analysis**, v. 7. p. 77-86, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.10.002. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29404021/. Acesso em: 19 jan. 2025.

SINGH, R. P.; PATTNAIK, A. K.; RUDRAPAL, M.; BHATTACHARYA, S. *Annona squamosa Linn.:* Uma revisão de sua etnobotânica, farmacologia, fitoquímica, toxicidade e necessidades de conservação. **Revista Farmacognosia**, v. 21. p. 403-412, 2024. DOI: https://doi.org/10.1177/09731296241281422. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/384773769_Annona_squamosa_Linn_A_Review_o

f_Its_Ethnobotany_Pharmacology_Phytochemistry_Toxicity_and_Conservation_Needs. Acesso em: 21 jan. 2025.

SOUSA, C. M. M.; SILVA, H. R.; VIEIRA J. R. G. M.; AYRES, M. C. C.; DA COSTA C. L. S.; ARAÚJO, D. S.; CAVALCANTE, L. C. D.; BARROS, E. D. S.; ARAÚJO, P. B. M.; BRANDÃO, M. S.; CHAVES, M. H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 351-355, 2007. DOI: https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/4d6yvCyDmhHyfP9ZJqV6nDy/?lang=pt. Acesso em: 23 jan. 2025.

SRIVIDYA, B. Y.; RAVISHANKAR, K.; BHANDHAVI, P. P. Evaluation of *in vitro* antioxidant activity of *Calotropis procera* fruit extract. **International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry**, v. 3, n. 3, p. 573-578, 2013. DOI: https://www.ijrpc.com/files/10-3139.pdf. Disponível em: https://www.semanticscholar.org. Acesso em: 23 jan. 2025.

SUSILAWATI, S.; ANWAR, C.; SALEH, IRSAN.; SALNI, S. Flavonoid as anti-*Candida* agents. **Indonesian Journal of Fundamental and Applied Chemistry**, v. 8, p. 88-97, 2023. Doi: https://doi.org/10.24845/ijfac.v8.i2.88. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/373441183_Flavonoid_as_Anti-Candida_Agents. Acesso em: 23 jan. 2025.

TEREZAN, A.; JUNQUEIRA, J.; WAKUI, V.; KATO, L.; OLIVEIRA, C.; MARTINS, C. H.; SANTIAGO, M.; SEVERINO, V. Qualitative analysis of the acetogenins from *Annona coriacea* (Annonaceae) leaves by HPLC-Q-Orbitrap and their antibacterial potential against oral pathogens. **Natural Product Research**, v. 36, n. 3, p. 765-771, 2020. Doi: https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1803312. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32772561/. Acesso em: 21 jan. 2025.

TEODORO, G. R.; ELLEPOLA, K.; SENEVIRATNE, C. J.; KOGA-ITO, C. Y. Potential use of phenolic acids as anti-*Candida* agents: A Review. **Front Microbioly**, v. 6, p.1420, 2015. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01420. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2015.01420/full. Acesso em: 29 jan. 2025.

TRINDADE, M. L. M. D.; RADÜNZ, M.; RAMOS, A. H.; SILVEIRA, C. S.; GANDRA, E. Á.; HELBIG, E. Caracterización química, actividad antimicrobiana y antioxidante del extracto de pulpa de manzana de azúcar (*Annona squamosa L.*). **Revista Chilena de Nutrición,** v. 47, n. 2, p. 281-285, 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182020000200281. Disponível em: https://revistaschilenas.uchile.cl/handle/2250/150721. Acesso em: 29 jan. 2025.

VIJAYALAKSHMI, R.; NITHIYA, T. Antimicrobial activity of fruit extract of *Annona squamosa* L. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 6, p. 1243–1247, 2015. Disponível em: https://www.wjpps.com/wjpps_controller/abstract_id/3098. Acesso em: 28 jan. 2025.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis** – A thin layer chromatography atlas. 2. ed. London/New York: Springer, 2009.

WALIA, A.; GUPTA, A. K.; SHARMA, V. Role of bioactive compounds in human health. **Acta Scientific Medical Sciences,** v. 3, p. 1-9, 2019. DOI: https://www.mdpi.com/2072-6643/17/7/1170. Disponível em: https://www.semanticscholar.org/paper/Role-of-Bioactive-Compounds-in-Human-Health-Walia-Gupta/908fb50e79494717c873ee2347a1861f8ceb3141. Acesso em: 28 jan. 2025.

WANG, L.; FAN, Z.; MA, S.; WU, S.; MA, C.; ZENG, H.; XU, X.; MA, Q.; YE, J. UPLC-Q-TOF/MS based metabolite profiling and quality marker constituents screening of root, stem and rhizome extracts of Ilex asprella. **Fitoterapia**, v. 173, p. 105832, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.105832. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38280682/. Acesso em: 01 fev. 2025.

WOGUEM, V.; FOGANG, H. P. D.; MAGGI, F.; TAPONDJOU, L. A.; WOMENI, H. M.; QUASSINTI, L.; BRAMUCCI, M.; VITALI, L. A.; PETRELLI, D.; LUPIDI, G.; PAPA, F.; VITTORI, S.; BARBONI, L. Volatile oil from striped African peper (Xylopia parvifl ora, Annonaceae) possesses notables chemopreventive, anti-infl amatory, and antimicrobial potential. **Food Chemistry**, v. 149, n. 1, p. 183-189, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.10.093. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/24295693. Acesso em: 03 mar. 2025.

WU, Y. C.; HUNG, Y. C.; CHANG, F. R.; COSENTINO, M.; WANG, H. K.; LEE, K. H. Identification of ent-16 beta, 17-dihydroxykauran-19-oic acid as an anti-HIV principle and isolation of the new diterpenoids annosquamosins A and B from *Annona squamosa*. **Journal of Natural Products**, v. 59, n. 6, p. 635-637, 1996. DOI: https://doi.org/10.1021/np960416j. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8786370/. Acesso em: 03 mar. 2025.

YADAV, D.K.; SINGH, N.; DEV, K.; SHARMA, R.; SAHAI, M.; PALIT, G., MAURYA, R. Anti-ulcer constituents of *Annona squamosa* twigs. **Fitoterapia**, v. 82. p. 666-675, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.02.005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21342663/. Acesso em: 01 fev. 2025.

YANG, Y. L.; CHANG, F. R.; WU, C. C.; WANG, W. Y.; WU, Y. C. New ent-kaurane diterpenoids with anti-platelet aggregation activity from *Annona squamosa*. **Journal of natural products**, v. 65, p. 1462-7, 2002. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/11064189_New_ent-kaurane_diterpenoids_with_anti-platelet_aggregation_activity_from_Annona_squamosa. Acesso em: 28 jan. 2025.

YANG, H.; ZHANG, N.; LI, X.; CHEN, J.; CAI, B. Structure-activity relationships of diverse annonaceous acetogenins against human tumor cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19. p. 2199-2202, 2009. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.02.105. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285863/. Acesso em: 29 jan. 2025.

YASSIN, S.; ELSOHAFY, S.; EL-HAWIET, A.; MAGED, S.; DOAAA, A. K.; GHAREEB.; FIKRIA, DARWISH, A.; AMER, M. E. Comparative phytochemical and pharmacological analysis of two cultivars of *Annona squamosa* L. cultivated in Egypt. **Npj Science of Food**, v. 9, n. 8, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41538-024-00368-6. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39814794/. Acesso em: 01 fev. 2025.

YOON, B. K.; JACKMAN, J. A.; VALLE-GONZÁLEZ, E. R.; CHO, N. J. Antibacterial Free

Fatty acids and monoglycerides: biological activities, experimental testing, and therapeutic applications. **International Journal of Molecular Sciences,** v. 19. p.1114, 2018. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms19041114. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1114. Acesso em: 03 mar. 2025.

ZHANG, Y.; CAI, P.; CHENG, G.; ZHANG, Y. A brief review of phenolic compounds identified from plants: their extraction, analysis, and biological activity **Natural Product Communications,** v.17, n. 1, p. 1-14, 2022. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1934578X211069721. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1934578X211069721. Acesso em: 23 jan. 2025.

ZHU, T.; LI, N.A.; ZHAO, CHUNYING.; LIU, J.; LIU, Y.; CHEN, J.; DONG, YUXIN.; TIAN, Y.; HONG, X.; XIONG, H. Comprehensive characterization and identification of chemical constituents of Pingwei Powder by ultra high performance liquid chromatography tandem quadrupole-time-of-flight tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography Open**, v. 7, p. 100203, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcoa.2025.100203. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772391725000015. Acesso em: 30 jan. 2025.