UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DE FEIRA DE SANTANA
LUNA FERNANDES DE OLIVEIRA

EFICIÊNCIA DOS MÉTODOS DE EXTRAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE LACTONAS SESQUITERPÊNICAS: Uma revisão sistemática

Feira de Santana
2020

Luna Fernandes de Oliveira

EFICIÊNCIA DOS MÉTODOS DE EXTRAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE LACTONAS SESQUITERPÊNICAS: Uma revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso da UNEF - Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, como requisito para obtenção do título em Bacharel em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Carneiro da Rocha

Feira de Santana
2020

LUNA FERNANDES DE OLIVEIRA

EFICIÊNCIA DOS MÉTODOS DE EXTRAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE LACTONAS SESQUITERPÊNICAS: Uma revisão sistemática

Feira de Santana, 22 de fevereiro de 2021

Banca examinadora:

_____

Prof. Dr. José Luiz Carneiro da Rocha

UNEF/FAESF

Orientador

_____

Prof. Dr. Alan Garcia Cardoso da Silva

UNEF/FAESF

Examinadora

_____

Prof.ª Dr.ª Isabella Mary Alves Reis

UNEF/FAESF

Examinadora

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo determinar qual método de extração é mais eficiente para obtenção de extratos ricos em lactonas sesquiterpênicas. Foi realizada uma revisão sistemática utilizando as plataformas Capes, PubChem, Science Direct e Science.gov como bases de dados para seleção dos artigos analisados. Os quais, como principal critério de análise, apresentaram um comparativo com mais de um método de extração, onde obtiveram, em suas amostras de vegetais, teores de sesquiterpenolactonas. Foram considerados artigos de pesquisa publicados no período de 2016 a 2020, nos idiomas português e inglês, nas quatro bases de dados distintas. Como resultado do estudo, obteve-se 15 artigos que utilizaram no total de 14 métodos (Infusão, Decocção, Maceração, Sob-refluxo, Soxhlet, Ultrassom, Micro-ondas, Fluido supercrítico, Microextração em fase sólida, Destilação a vapor, Destilação a vácuo, Líquido pressurizado, Extração com solvente e, Homogeneizador Ultra-turrax), utilizando 18 solventes (Metanol; Etanol; Éter de petróleo; Diclorometano; Água; Acetato de etila; Hexano; Acetona; Clorofórmio; Monoeter; Isopropanol; Líquidos iônicos; Brometo de cetiltrimetilamônio; Dodecilsulfato de sódio; Cloreto de cetiltrimetilamônio; Cloreto de cetilpiridínio; Dodecilbenzeno de sódio e; CO_2) em 12 vegetais distintos (*Dipteryx odorata, Cynara cardunculus* L.*, Artemisia annua* L.*, Inula racemosa* Hook.f.*, Pseudocydonia sinensis* Schineid*, Tapsia Garganica* L.*, Artemisia annua* CIM-Arogya*, Tithonia diversifolia, Smallanthus sonchifolius, Curcuma aromatica* Salisb*, Muscari turcicum, Synedrella nodiflora* L.*)*. Através do estudo realizado nesses artigos, pôde-se concluir que a técnica mais utilizada foi a Soxhlet, em 08 artigos, o solvente Etanol foi o mais utilizado, em 06 artigos, os vegetais que foram feitos os extratos em mais artigos foram a *Artemisia annua* L. e sua variação, em 04 artigos. Por fim, após selecionar o melhor método em cada artigo, a extração por ultrassom foi a que apresentou melhores teores de lactonas sesquiterpênicas no maior número de artigos (5), sendo eleita como a melhor técnica.

Palavras chave: Sesquiterpenlactona; Extração por ultrassom; Soxhlet; Extração por micro-ondas; *Artemisia annua*.

ABSTRACT

The present work aims to determine which extraction method is more efficient to obtain extracts rich in sesquiterpene lactones. A systematic review was performed using the Capes, PubChem, Science Direct and Science.gov platforms as databases for selecting the analyzed articles. Which, as the main analysis criterion, presented a comparison with more than one extraction method, where they obtained, in their vegetable samples, levels of sesquiterpenlactones. Research articles published in the period from 2016 to 2020, in Portuguese and English, in four different databases were considered. As a result of the study, 15 articles were obtained that used a total of 14 methods (Infusion, Decoction, Maceration, Under-reflux, Soxhlet, Ultrasound, Microwave, Supercritical fluid, Solid phase microextraction, Steam distillation, Vacuum distillation, Pressurized liquid, Solvent extraction and, Ultra-turrax homogenizer), using 18 solvents (Methanol; Ethanol; Petroleum ether; Dichloromethane; Water; Ethyl acetate; Hexane; Acetone; Chloroform; Monoeter; Isopropanol; Ionic liquids; Bromide of cetyltrimethylammonium; sodium dodecyl sulfate; cetyltrimethylammonium chloride; cetylpyridinium chloride; sodium dodecylbenzene and; CO2) in 12 different vegetables (*Dipteryx odorata, Cynara cardunculus* L.*, Artemisia annua* L.*, Inula racemudidine Hook. , Tapsia Garganica* L.*, Artemisia annua* CIM-Arogya*, Tithonia diversifolia, Smallanthus sonchifolius, Curcuma aromatica* Salisb*, Muscari turcicum, Synedrella nodiflora* L.). The most used technique was Soxhlet, in 08 articles, the solvent Ethanol was the most used, in 06 articles, the vegetable that was made the extract in more articles were Artemisia annua L and its variation, in 04 articles. Ultrasound extraction was the one with the best levels of sesquiterpene lactones, in 5 articles.

Keywords: Sesquiterpenlactone; ultrasound extraction; Soxhlet; Microwave extraction; *Artemisia annua.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Rotas biossintéticas para síntese metabólica dos metabolitos especiais...12
Figura 2 Biossíntese pela via do metileritritol fosfato. 14
Figura 3 Biossíntese pela via do ácido mevalônico. 15
Figura 4 Biossíntese de terpenoides a partir do pirofosfato de dimetilalila e pirofosfato de isopentenila. 16
Figura 5 Alguns exemplos de Terpenos e suas classes. 17
Figura 6 Sesquiterpenos 18
Figura 7 Formação de uma lactona. 19
Figura 8 Anéis (α, β, γ, δ) lactônicos. 19
Figura 9 Biossíntese formadora do cátion precursor e das sesquiterpenlactonas. I: Ciclização de difosfato de farnesil (FPP) para (+) - germacreno A (GA). II: Oxidação de GA via germacra-1 (10), 4,11 (13) -trien-12-ol (GOH) e germacra-1 (10), 4,11 (13) -trien-12-al (GAL) em ácido guanidinoacético (GAA). III: Hidroxilação na posição C6 de GAA ou de várias lactonas C7-C8 (TcCOS). 20
Figura 10 Biossíntese das sesquiterpenlactonas e algumas de suas classes. GAA: ácido guanidinoacético. 21
Figura 11 Fluxograma de pesquisa. 32
Figura 12 Quantidade de pesquisas por método. 36
Figura 13 Quantidade de artigo por solvente. 36
Figura 14 Quantidade de pesquisa por vegetal. 37
Figura 15 Quantidade de artigo com relação ao método considerado mais eficiente nos estudos. 38
Figura 16 Grupos de compostos voláteis identificados nas amostras.....40
Figura 17 Efeito da temperatura e da técnica na extração da artemisinina. 42
Figura 18 Efeitos de (A) tempo de extração, (B) pressão de extração, (C) temperatura de extração e (D) CO2 taxa de fluxo no rendimento dos compostos alvo. 43
Figura 19 Efeitos da (A) relação sólido-líquido e (B) do tempo de congelamento nos conteúdos de compostos alvo do extrato por congelamento. 44
Figura 20 Efeito da irradiação gama nos níveis de Thapsigargina (Tg), Tapsigargicina (Tc) e Nortrilobolida (Nt) nos diferentes extratos obtidos pelos diferentes métodos de extração. 46

Figura 21 Efeito dos métodos de extração usados no rendimento de extração de thapsigargina (Tg), thapsigargicina (Tc) e nortrilobolide (Nt). 47
Figura 22 Comparação do custo de fabricação (COM) e produtividade anual de artemisinina para extração com fluido supercrítico (SFE) para 60 °C e 250 bar; capacidade de 500 L e extração convencional com etanol. 49
Figura 23 Cromatografia da infusão (acima) e da decocção (abaixo). O pico 5 corresponde a enidrina. 50
Figura 24 Diminuição dependente do tempo de enidrina em solventes com diferentes proporções de álcool. 50
Figura 25 Rendimento de oleorresina pela extração com fluido supercrítico (CO_2) devido ao efeito da (A) pressão (40 °C / 60min), (B) temperatura (40 MPa / 60min), (C) tempo (45 °C / 40 MPa) e (D) Solvente (45 °C / 40 MPa / 60min) em comparação ao Soxhlet. 51
Figura 26 Comparação da abordagem PGME-Ultrassom com métodos convencionais. 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Constituintes químicos detectáveis pela marcha analítica prospectiva.....25
Tabela 2 Bases de dados e Palavras-chave utilizadas. 27
Tabela 3 Quadro-resumo do estudo 33
Tabela 4 Resumo das características dos artigos.....33
Tabela 5 Método mais eficiente e quantidade de testes distintos por autor. 39
Tabela 6 Teor da cinaropicrina. 41
Tabela 7 Consumo de energia na extração de cinaropicrina nos diferentes métodos estudados. 41
Tabela 8 Influência da temperatura e do processo de pureza na artemisinina.....42
Tabela 9 conteúdo e o rendimento dos compostos alvo no extrato bruto por diferentes técnicas de extração. 43
Tabela 10 Porcentagem da fração de peso de extração com vários líquidos iônicos em diferentes concentrações (relação S/L=1:10, T=25 °C e t=60 min). 45
Tabela 11 Porcentagem da fração de peso extração com surfactantes convencionais e [C14mim]Cl em diferentes concentrações (relação S/L=1:20, t=60 min, T=25 °C).45
Tabela 12 Porcentagem da fração em peso de extração com vários solventes e [C14mim]Cl [relação S/L=1:20, t=60 min, T=25 °C (líquido iônico a 500 mM)]. 45
Tabela 13 Rendimento de extração global, teor de artemisinina e rendimento de artemisinina obtido em diferentes condições de extração por extração com fluido supercrítico e extração convencional com etanol. 48
Tabela 14 Resultados das extrações e suas diversas condições.....49
Tabela 15 Compostos encontrados em extrato a partir do fluido supercrítico (CA1) e do soxhlet (CA2). Rt: tempo de retenção. 52
Tabela 16 Valores semiquantitativos para as lactonas sesquiterpênicas totais.....53
Tabela 17 Comparação da extração por ultrassom com diferentes monoéteres.....53
Tabela 18 Avaliação das lactonas sesquiterpênicas encontradas 54

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 9
2. OBJETIVOS 11
2.1 Objetivo Geral 11
2.2 Objetivos Específicos 11
3. REFERENCIAL TEÓRICO 12
3.1 Fitoquímica 12
3.1.1 Terpenos 13
3.1.1.1 Sesquiterpenos 17
3.1.2 Lactonas 18
3.1.2.1 Sesquiterpenolactona 19
3.1.3 Técnicas de extração 21
3.1.3.1 Infusão 22
3.1.3.2 Decocção 22
3.1.3.3 Maceração 22
3.1.3.4 Destilação a vapor 22
3.1.3.5 Destilação a vácuo 22
3.1.3.6 Microextração em fase sólida 23
3.1.3.7 Extração com solvente 23
3.1.3.8 Extração com líquido pressurizado 23
3.1.3.9 Extração assistida por homogeneizador Ultra-turrax 24
3.1.3.10 Extração sob refluxo 24
3.1.3.11 Extração em aparelho de Soxhlet 24
3.1.3.12 Extração por ultrassom 24
3.1.3.13 Extração por micro-ondas 24
3.1.3.14 Extração por fluido supercrítico 25
3.1.4 Solventes 25
3.1.4.1 Solventes indicados para extração das lactonas sesquiterpênicas 26
4. METODOLOGIA 27
4.1 Base de dados 27
4.2 Pesquisa 27
4.3 Critérios de elegibilidade e inclusão 28
4.4 Critérios de exclusão 28

4.5 Seleção dos estudos 28
4.6 Coleta de dados 29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 30
5.1 Seleção de artigos 31
5.2 Características dos estudos 33
5.3 Resultados das pesquisas 35
5.4 Resumo dos resultados 38
6. CONCLUSÃO 55
REFERÊNCIAS 56
ANEXO 61

1. INTRODUÇÃO

As sesquiterpenlactonas constituem grupo de compostos naturais encontradas em vários gêneros da família Asteraceae, mas também em algumas espécies de famílias como Apiaceae, Burseraceae e Magnoliaceae. São formadas através do metabolismo secundário das plantas, possuem em sua estrutura 15 carbonos contendo um anel lactônico, localizam-se, em geral, em aéreas da folhas, correspondem entre 0,01% e 8% do seu peso seco e, são responsáveis pelo sabor amargo de muitas drogas (SIMÕES *et al.*, 2017; SÜLSEN; MARTINO, 2018).

O interesse nessa classe de substância vem aumentando no decorrer dos anos devido a sua importância como marcador taxonômico da família Asteraceae e, por suas funções ecológicas e atividades biológicas, destacando-se atividade anti-inflamatória, antimicrobiana, antitumoral, antimalárica, inseticida, herbicida e citotóxica (SÜLSEN; MARTINO, 2018).

A extração é um processo formador de extrato que visa a seletividade dos compostos de interesse. Há diversos métodos de extração, desde o mais simples e tradicional como a maceração, infusão e decocção, até métodos mais tecnológicos como extração por ultrassom, micro-ondas e fluido supercrítico. Essa variação tem por objetivo o aumento da qualidade de extração, permitindo inclusive, o emprego de mais de um método para obtenção do resultado desejado (FRITZEN; DUTRA; CRIVELLI, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017).

Toda técnica de extração apresenta vantagens e desvantagens com relação as amostras utilizadas e o extrato obtido e, durante a escolha desse método, deve-se levar em consideração características como a eficiência da extração, estabilidade das substâncias, disponibilidade dos meios, custo de processo e finalidade do extrato, afim de fornecer seus extratos livres de interferentes e com o maior teor de recuperação para os compostos de interesses, de forma rápida e simples e com baixo custo (MOREIRA, A. A. *et al.*, 2010; SIMÕES *et al.*, 2017).

Os metabolitos possuem propriedades físico-químicas que podem limitar as condições de extração, bem como, as condições físicas empregadas em algumas técnicas podem acarretar na degradação de importantes compostos presentes no extrato, alterando assim o teor dos metabolitos extraídos. Em algumas situações, o aumento excessivo de temperatura que pode trazer desvantagens como a degradação de compostos termolábeis e o tempo de extração que pode acarretar em

maior quantidade de compostos indesejáveis nos estudos quando os compostos de interesse estão localizados em condições mais livres, não havendo a necessidade de atingir camadas mais internas dos vegetais. Destarte, a extração, que antecede o isolamento de substâncias, é uma etapa fundamental da fitoquímica para obtenção desses compostos. Diversas técnicas estão disponíveis para serem empregadas na produção de extratos, sendo a determinação do melhor método a ser aplicado de suma importância à progressão das pesquisas realizadas já que são influenciadoras diretas na composição, bioatividades resultantes e qualidade do produto obtido (SÜLSEN; MARTINO, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar a técnica mais eficiente para extração de lactonas sesquiterpênicas, através de revisão sistemática.

2.2 Objetivos Específicos

Relatar estudos comparativos de diferentes métodos de extração que obtiveram algum teor de sesquiterpenolactona.

Analisar qual método obteve melhores resultados de extração.

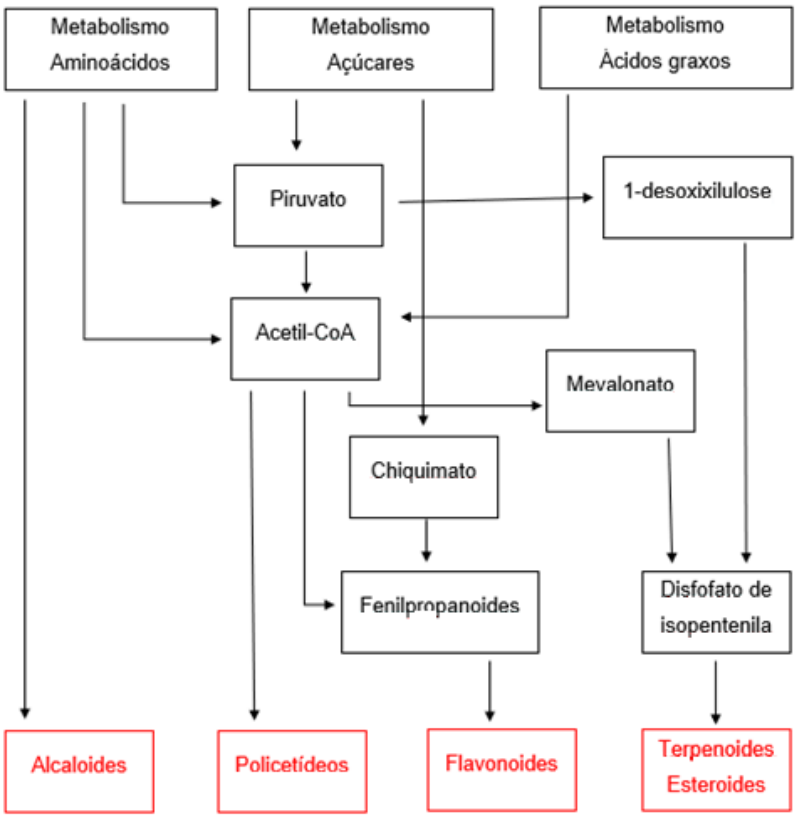
Analisar qual método foi mais eficiente em maior número de artigos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Fitoquímica

A fitoquímica compreende o estudo dos compostos do metabolismo especial das plantas. As rotas biossintéticas que ocorrem por cinco vias distintas – via dos aminoácidos, via dos policetídeos, via do chiquimato, via do ácido mevalônico e, via do metileritritol fosfato – e apresentam como compostos resultantes, os terpênicos, alcaloides, policetídeos, flavonoides, terpenoides e esteroides conforme apresentado na figura 1 (FRITZEN; DUTRA; CRIVELLI, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017). Esses produtos formados são responsáveis pela sobrevivência da espécie no ambiente e, muitas vezes, apresentam efeitos biológicos e farmacológicos em outros seres vivos (SIMÕES *et al.*, 2017).

Figura 1 Rotas biossintéticas para síntese metabólica dos metabolitos especiais.



Fonte: Adaptado de SIMÕES *et al.*, 2017

O estudo químico dos resultantes desse metabolismo secundário se dá a partir do isolamento e explanação das suas estruturas moleculares através de metodologias de separação, purificação, caracterização e análise das substâncias, possibilitando assim a organização dos metabolitos especiais baseado na sua estrutura química, levando-se em conta os aspectos biogenéticos (FRITZEN; DUTRA; CRIVELLI, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017).

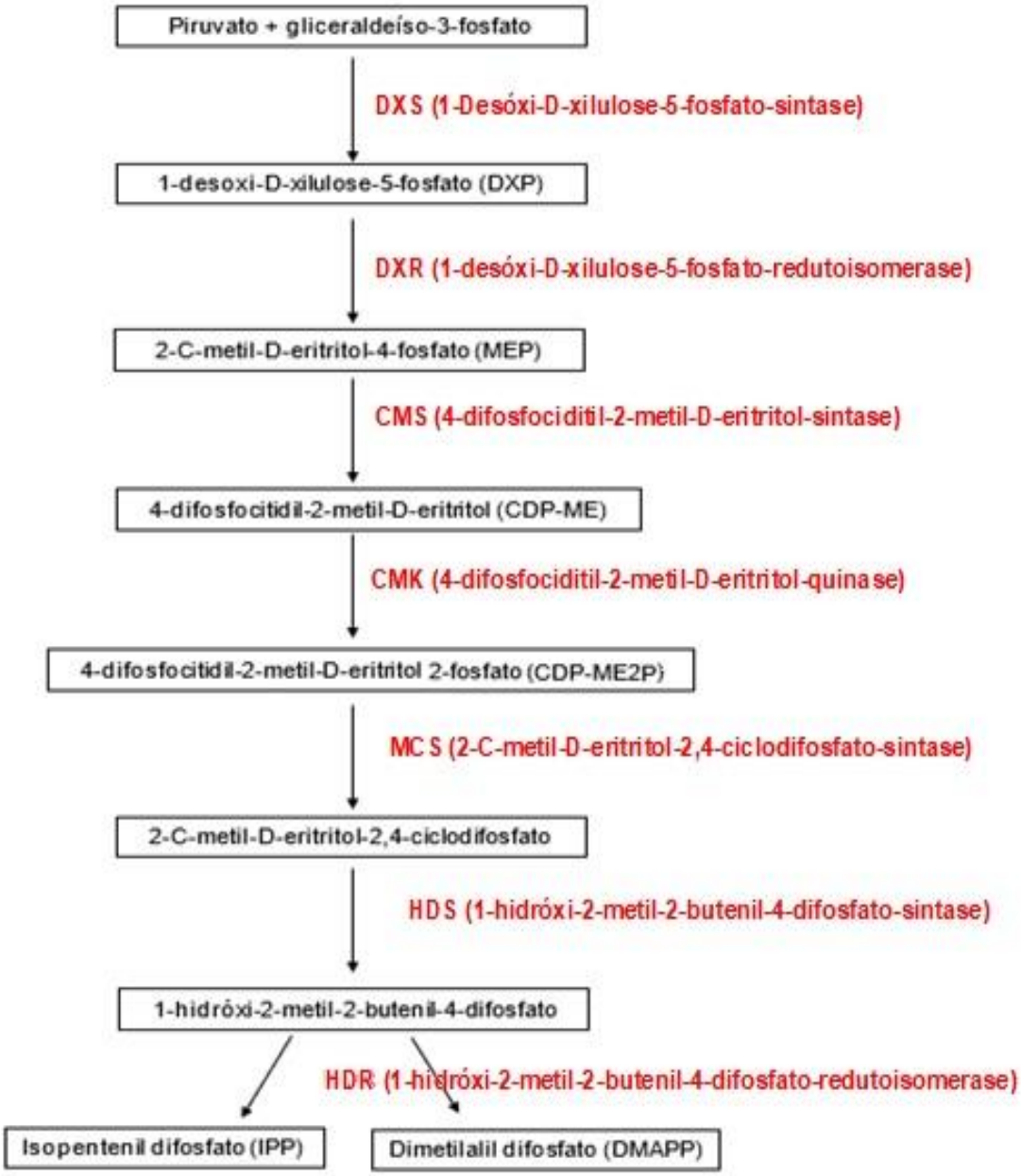
3.1.1 Terpenos

Considerado um dos maiores grupos de metabolitos especiais, os terpenoides, também denominados isoprenoides, são obtidos a partir da condensação do isopreno ou 2-metil-1,3-butadieno, unidade básica formadora constituída de 5 carbonos (FRITZEN *et al.*, 2016).

A biossíntese dos terpenoides pode ocorrer em duas rotas onde o difosfato de dimetilalila (DMAPP) e o difosfato de isopentenila (IPP) são obtidos pela glicose (via do metileritritol fosfato), conforme figura 2, ou, a partir da condensação do acetil-CoA (via do ácido mevalônico), conforme figura 3. O isopreno se liga com fosfato originando o IPP e o DMAPP, os quais irão sofrer condensação dando origem a hidrocarbonetos acíclicos que podem se organizar de diferentes maneiras, formando assim diferentes classes de terpenoides(FRITZEN; DUTRA; CRIVELLI, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017).

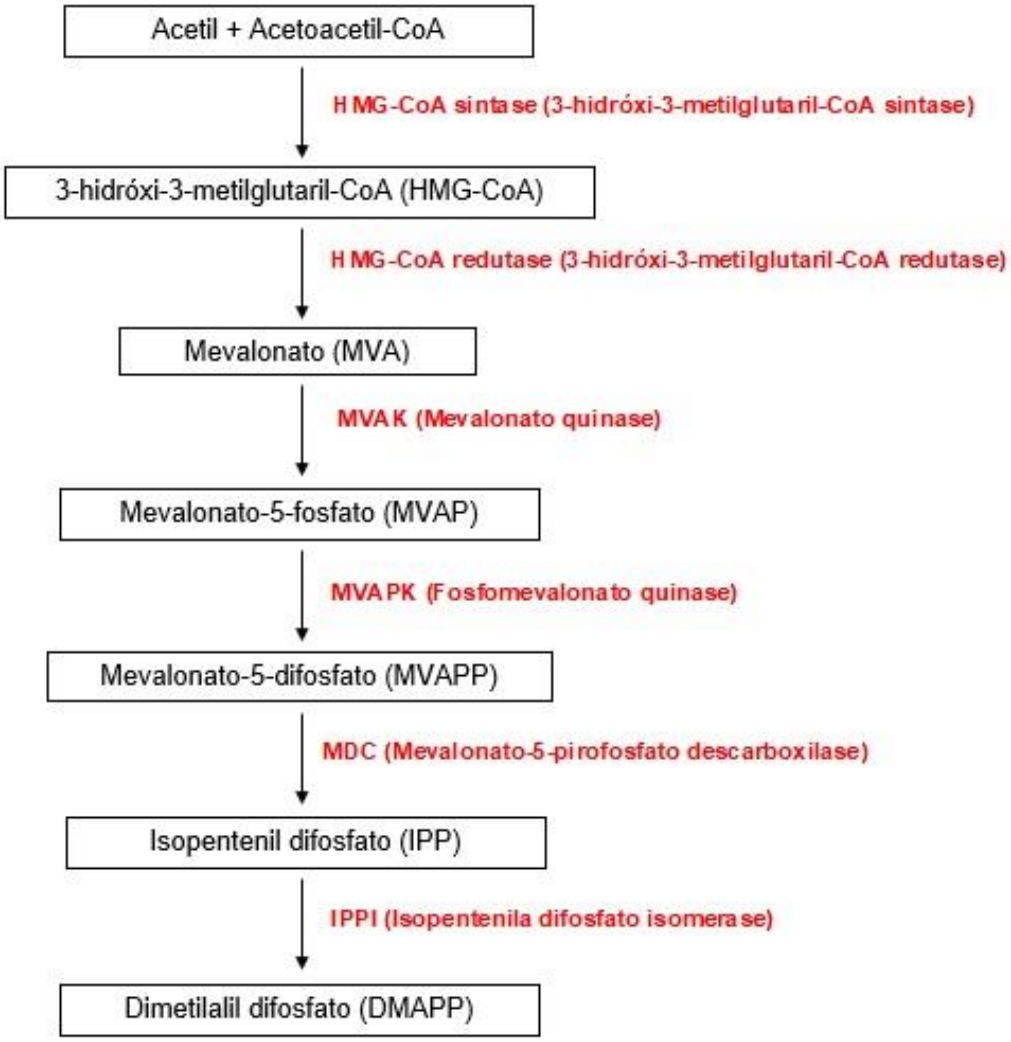
As classes presentes são determinadas pela união de dois, três, quatro, seis, oito ou vários isoprenos formando os monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, tetraterpenos ou terpenoides poliméricos, respectivamente, demonstrado na figura 4. (FRITZEN; DUTRA; CRIVELLI, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017).

Figura 2 Biossíntese pela via do metileritritol fosfato.



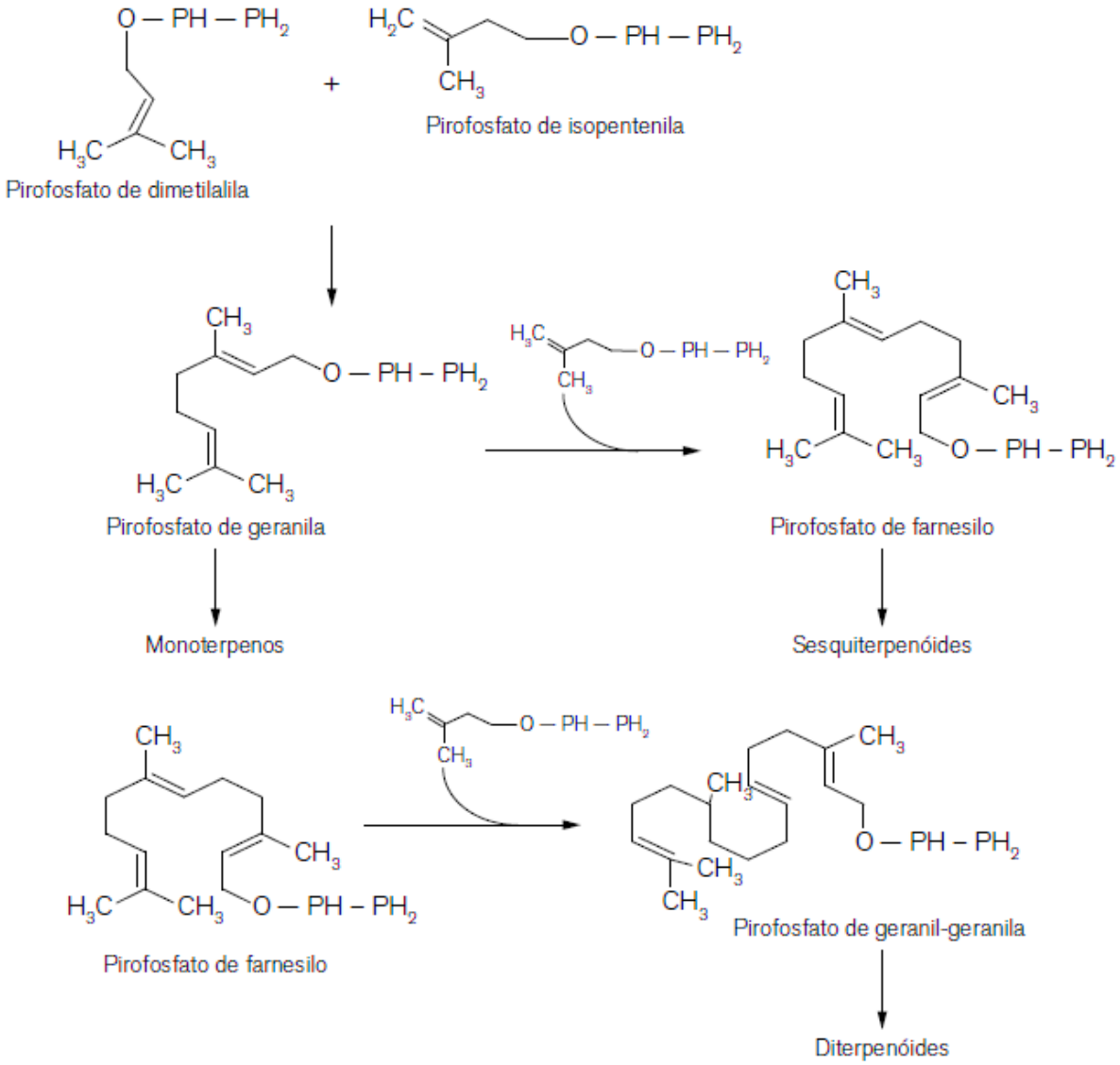
Fonte: Adaptado de SIMÕES *et al.*, 2017, p. 298.

Figura 3 Biossíntese pela via do ácido mevalônico.



Fonte: Adaptado de SIMÕES *et al.*, 2017, p. 298.

Figura 4 Biossíntese de terpenoides a partir do pirofosfato de dimetilalila e pirofosfato de isopentenila.

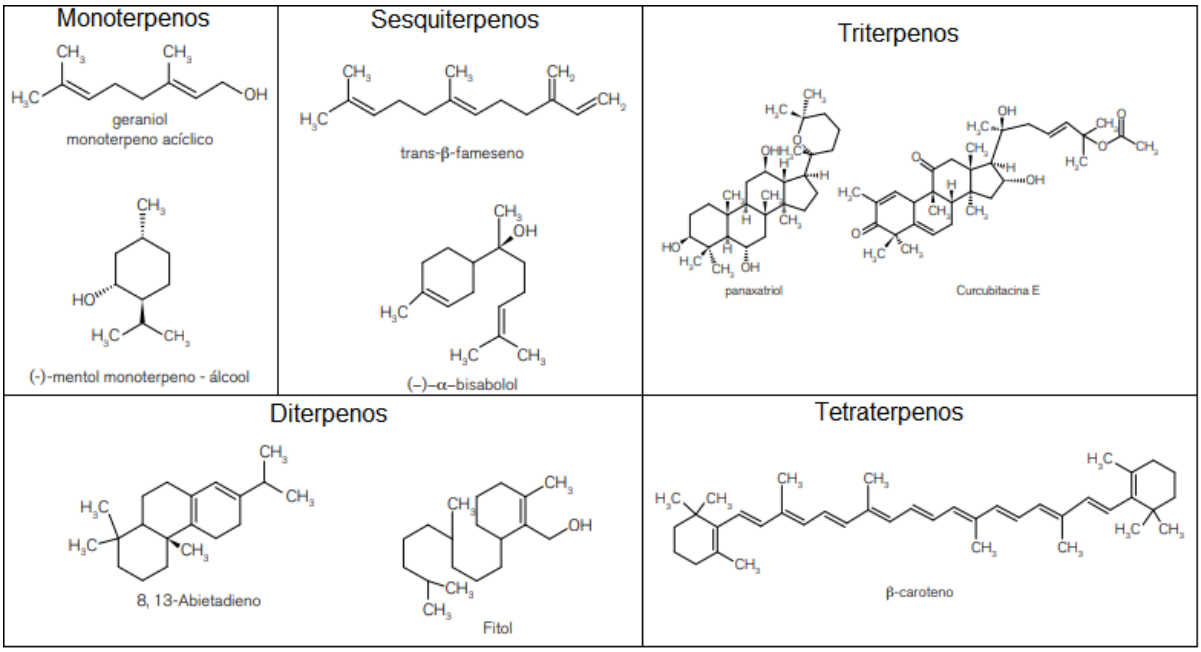


Fonte: FRITZEN *et al.*, 2016, p. 98.

Os monoterpenoides são líquidos incolores com aroma forte e picante constituídos de 10 carbonos e possuem ponto de ebulição entre 140-180 ºC. Os sesquiterpenos são constituídos de 15 carbonos. Ambos podem ter diferentes grupos funcionais, são classificados em acíclicos, monocíclicos, bicíclicos e irregulares. Os diterpenos são constituídos de 20 átomos de carbono e podem ser encontrados na forma acíclica ou com 5 anéis. Os triterpenos são constituídos de 30 carbonos arranjados em 4 ou 5 anéis, é originado do esqualeno, o mesmo precursor dos esteroides. Os tetraterpenos são constituídos de 40 carbonos e podem apresentar anéis nas extremidades, denominados também como carotenoides, é responsável

pela pigmentação de várias plantas. Os politerpenos ou terpenoides poliméricos são constituídos por cadeias superiores a 100 unidades de isopreno, possuindo assim, mais de 500 carbonos na cadeia e são denominadas borrachas naturais. (FRITZEN *et al.*, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017). A figura 5 apresenta alguns exemplos cíclicos e acíclicos de terpenos subdivididos por suas classes terpênicas.

Figura 5 Alguns exemplos de Terpenos e suas classes.

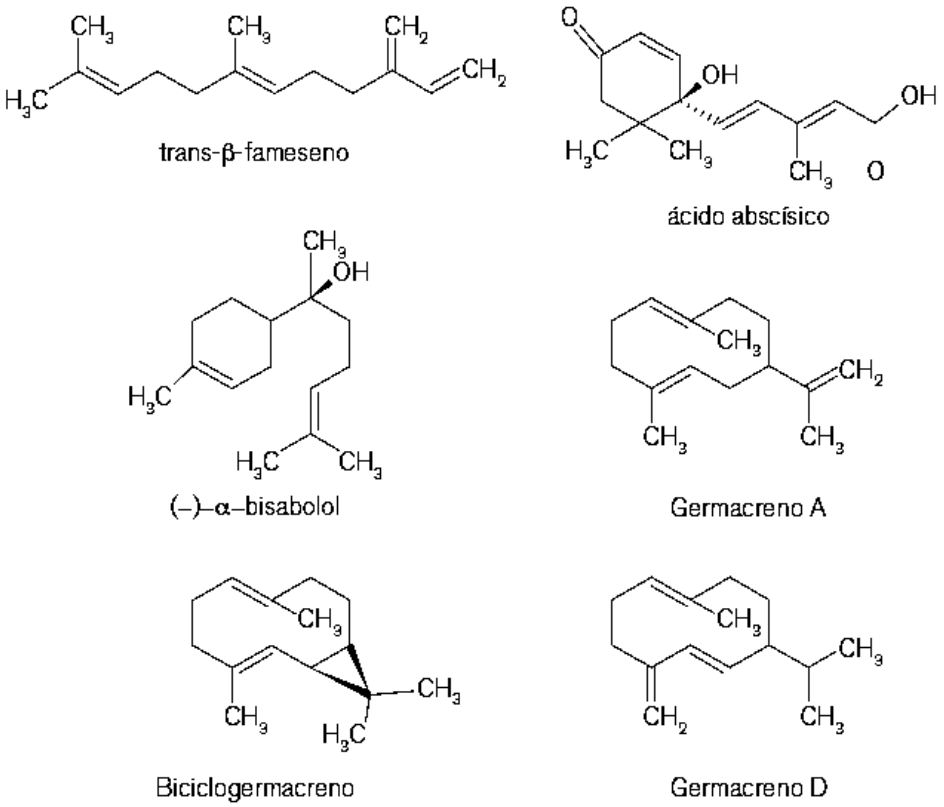


Fonte: Adaptação de FRITZEN *et al.*, 2016.

3.1.1.1 Sesquiterpenos

Os sesquiterpenos, representados na figura 6, são terpenoides que possuem três unidades de isopreno. São os principais constituintes dos óleos essenciais, em conjunto com os monoterpenos e fenilpropanoides. Álcoois, ésteres, éteres, aldeídos, cetonas e fenóis são as principais funções químicas presentes nestes terpenoides. Sua classificação é dividida em acíclicos, monocíclicos, bicíclicos ou irregulares e o ponto de ebulição compreende-se entre 160 e 200 ºC (FRITZEN *et al.*, 2016).

Figura 6 Sesquiterpenos



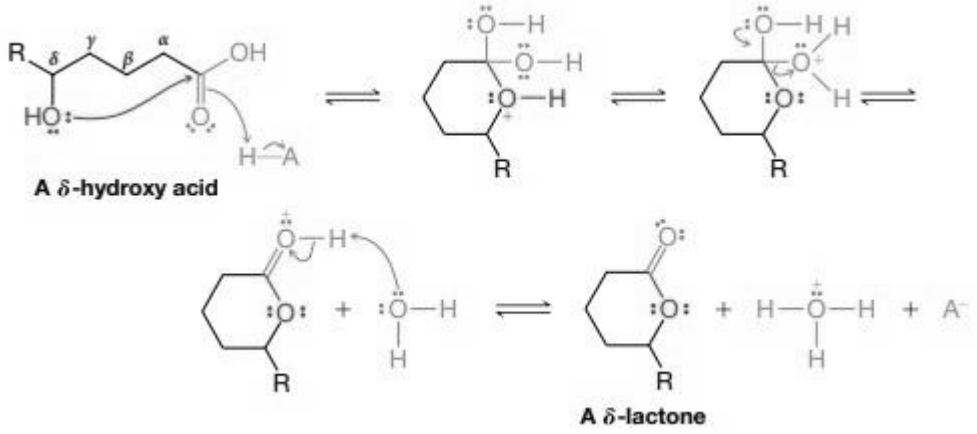
Fonte: FRITZEN *et al.*, 2016, p.103.

3.1.2 Lactonas

As lactonas são ésteres cíclicos produtos da esterificação intramolecular dos ácidos carboxílicos que possuem uma hidroxila em um carbono γ ou δ, conforme figura 7, cuja nomenclatura é derivada dos nomes comuns dos ácidos carboxílicos, que designam o tamanho da cadeia carbônica, e a letra grega que indica em qual carbono está ligado o oxigênio. (BRUICE, 2006; SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2016)

Assim como os outros ésteres, as lactonas são hidrolisadas por bases aquosas e o retorno espontâneo à formação γ- ou δ- se dá pela acidificação do sal de sódio. As γ- e δ-lactonas possuem seus anéis compostos por cinco e seis membros, respectivamente, são mais estáveis e mais comuns na natureza. As lactonas que possuem anéis muito grandes, são denominadas de lactonas macrocíclicas e as α- e β-lactonas possuem 3 e 4 membros, nesta ordem, e foram identificados como intermediários em algumas reações. (SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2016)

Figura 7 Formação de uma lactona.

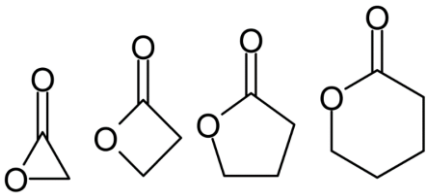


Fonte: SOLOMONS; FRYHLE, 2018, p. 783.

3.1.2.1 Sesquiterpenolactona

A lactona sesquiterpênica, uma subclasse das sesquiterpenoides, é um composto orgânico que apresenta um anel lactônico, apresentado na figura 8, comumente constituído de cinco carbonos (geralmente α-metileno-γ-lactona) com uma ligação dupla conjugada, compreendendo uma γ-lactona, α,β-insaturada com dupla exo ou endocíclica. Sua classificação é dada de acordo com o núcleo básico e seus substituintes, sendo o grupo funcional de lactona, responsável por dar à nomenclatura a terminação *ólideo* (BARROS, 2013; SÜLSEN; MARTINO, 2018).

Figura 8 Anéis (α, β, γ, δ) lactônicos.



Fonte: Google imagens, 2020.

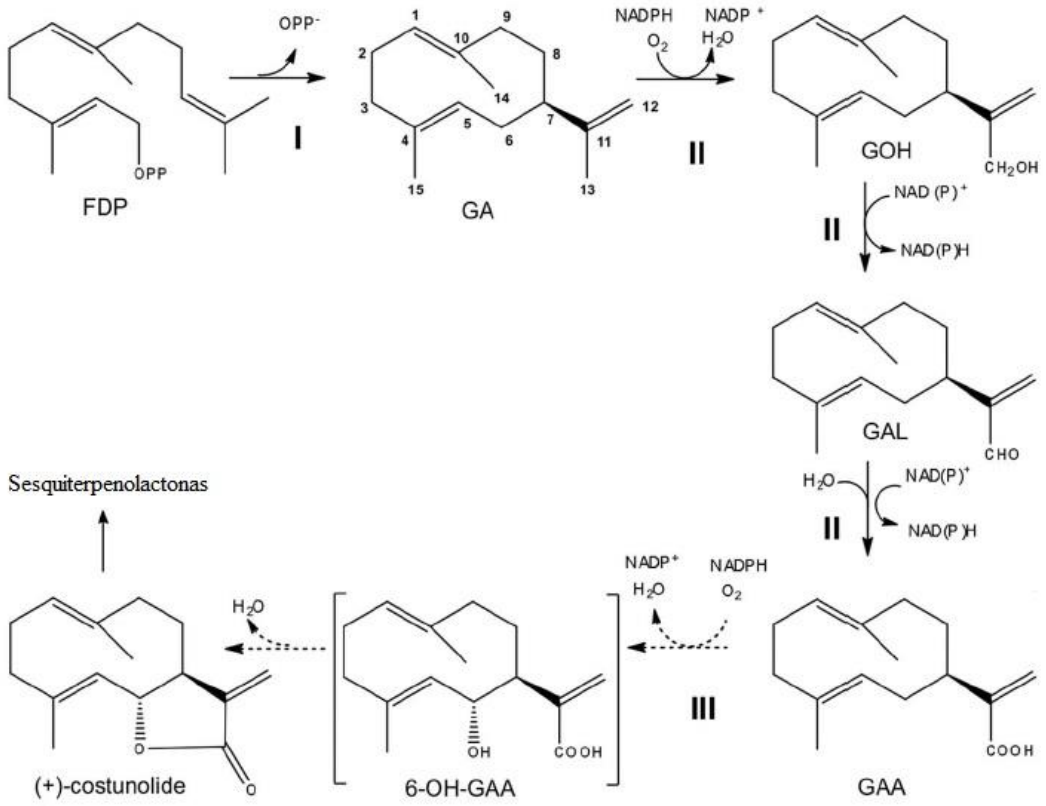
É considerado como principal marcador taxonômico de gêneros da família Asteraceae e está relacionada às atividades biológicas do tipo anti-inflamatória, ação citotóxica, antitumoral, antimicótica, antibacterial, antimalárica, inseticida e herbicida (BARROS, 2013; SÜLSEN; MARTINO, 2018).

Os núcleos mais comuns encontrados no seu esqueleto carbônico são: germacrano, um anel constituído de 10 carbonos com duplas na posição *trans*;

eudesmano, com dois núcleos ciclohexanos adjacentes; guaiano com dois anéis adjacentes compostos de 7 e 5 carbonos cada; elemano, com apenas um anel hexagonal; cadinano que possui dois núcleos ciclohexanos e um anel β-lactônico, helenano, anel semelhante ao germacrano com duplas *cis, trans* e; eremofilano; dois núcleos ciclohexanos adjacentes com duplas na posição *trans* (SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2016; SÜLSEN; MARTINO, 2018).

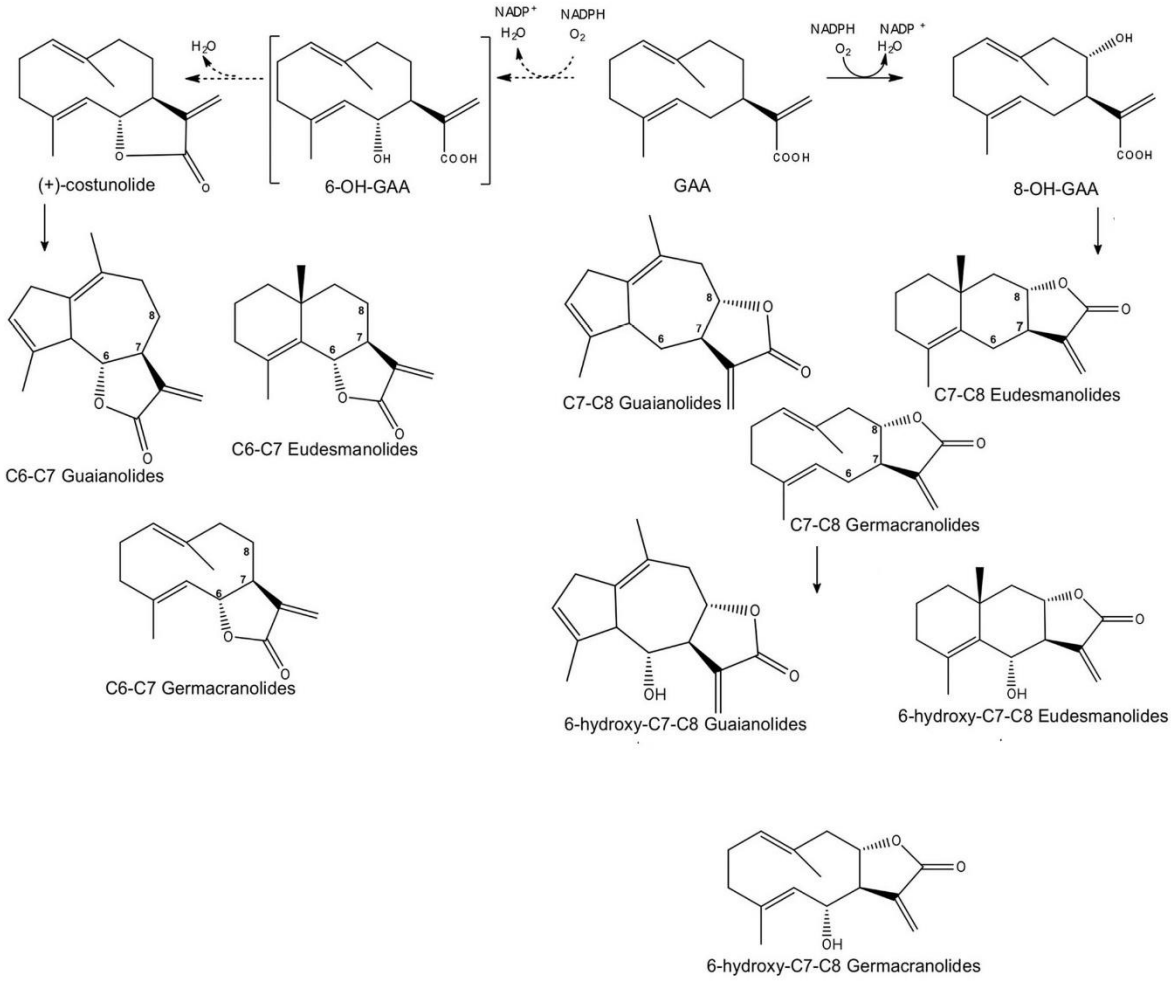
A lactonização é um processo no qual os isoprenos, após sua condensação, passam por ciclização e transformações oxidativas do grupo metila até carboxila e desidratação entre os grupos carboxila e hidroxila que foram formados, produzindo lactonas *cis* ou *trans* (BARROS, 2013; SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2016). As figuras 9 e 10 ilustram a biossíntese formadora do cátion precursor e das sesquiterpenlactonas e algumas de suas diversas classes.

Figura 9 Biossíntese formadora do cátion precursor e das sesquiterpenlactonas. I: Ciclização de difosfato de farnesil (FPP) para (+) - germacreno A (GA). II: Oxidação de GA via germacra-1 (10), 4,11 (13) -trien-12-ol (GOH) e germacra-1 (10), 4,11 (13) -trien-12-al (GAL) em ácido guanidinoacético (GAA). III: Hidroxilação na posição C6 de GAA ou de várias lactonas C7-C8 (TcCOS).



Fonte: Adaptação de RAMIREZ *et al.*, 2013, p. 3

Figura 10 Biossíntese das sesquiterpenlactonas e algumas de suas classes. GAA: ácido guanidinoacético.



Fonte: Adaptação de RAMIREZ *et al.*, 2013, p. 3

3.1.3 Técnicas de extração

O processo de formação do extrato tem por objetivo a seletividade dos princípios ativos de interesse e pode ser dividido em processos frios e quentes. Essas metodologias utilizam os princípios da difusão e/ou lavagem para obtenção dos metabolitos (FRITZEN *et al.*, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017).

Durante a escolha do método de extração a ser utilizado, deve-se levar em consideração características como a eficiência da extração, estabilidade das substâncias, disponibilidade dos meios, custo de processo e finalidade do extrato (MOREIRA, A. A. *et al.*, 2010; SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.1 Infusão

Processo de extração simples, em sistema aberto, em que o material entra em contato direto com água fervente, não necessitando de equipamentos ou vidrarias específicas. Devido sua simplicidade, esse método não realiza a extração total do metabolito (KEMPES *et al.*, 2014; SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.2 Decocção

Semelhante a infusão, esse método é realizado sem necessidade de vidrarias ou equipamentos especiais. Indicado para materiais duros, o processo consiste em colocar a amostra em contato com o solvente em ebulição por um determinado tempo (KEMPES *et al.*, 2014; SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.3 Maceração

A maceração é um processo no qual a extração é realizada de forma parcial, onde a planta é mantida por horas ou dias em contato com o solvente, sofrendo agitações ocasionais ou constantes. Nesse procedimento pode haver o aumento da temperatura, entre 40-60 ºC, reduzindo o tempo da extração. Podendo, se necessário, repetir sua técnica trocando apenas o solvente (FRITZEN *et al.*, 2016; KEMPES *et al.*, 2014; SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.4 Destilação a vapor

A destilação a vapor é uma técnica onde os materiais são carreados por arraste a vapor. Aplicada quando as substâncias não são solúveis em água, sendo uma delas ligeiramente volátil e outras fixas e para substâncias termossensíveis. Pode ser usada para extração de componentes líquidos de matrizes sólidas (SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.5 Destilação a vácuo

A destilação à vácuo é um processo no qual a pressão de vapor é reduzida, por uma bomba de vácuo, para purificar substâncias a uma temperatura menor que a do

ponto de ebulição do composto, evitando assim, a decomposição dos mesmos (VADINAL, 2011).

3.1.3.6 Microextração em fase sólida

Essa microtécnica consiste de um bastão de fibra ótica, de sílica fundida de 100 mm de diâmetro, com 10 mm de uma extremidade recoberto com um filme fino de um polímero ou de um sólido adsorvente. Nesse processo, as moléculas do extrato se deslocam da matriz e penetra no recobrimento para o estabelecer o equilíbrio de partição do analito, entre a fibra e o meio que a envolve (TOFFOLI; LANÇAS, 2015).

3.1.3.7 Extração com solvente

Processo no qual os compostos solúveis do extrato sólido são extraídos a partir de um solvente líquido. Durante o método o solvente dissolve o extrato e produz uma solução altamente concentrada. A difusividade efetiva depende da composição e da posição do soluto no material sólido. Em alguns casos se faz necessário um pré-tratamento para que a mostra seja extraída no menor tempo possível. A escolha do solvente é realizada a partir da sua seletividade e temperatura de extração para que apenas os compostos de interesses sejam obtidos e após o processo de extração é realizada a recuperação do solvente do extrato e do solvente do resíduo da extração (VERA, 2015).

3.1.3.8 Extração com líquido pressurizado

A extração com líquido pressurizado utiliza solventes em temperaturas acima do seu ponto de ebulição, utilizando pressão para mantê-los, durante o processo de extração, em sua forma líquida. Durante a técnica, o solvente é bombeado na amostra mantida sob determinada pressão e temperatura, sendo o extrato liberado no coletor sem que haja saturação do solvente. Esse método acarreta na redução da quantidade de solventes e o tempo de extração, devido a melhorias que ocorrem na cinética de extração, na capacidade de solubilização e na difusividade por conta das altas temperaturas e pressões do processo (GOMES, 2013).

3.1.3.9 Extração assistida por homogeneizador Ultra-turrax

O homogeneizador ultra-turrax é um equipamento que trabalha com rotações em alta velocidade tornando possível a homogeneização de sistemas imiscíveis líquido/líquido. Esse equipamento fornece alta força de cisalhamento, levando ao rompimento das paredes celulares do material, liberando os compostos-alvo e permitindo sua transferência para o solvente de extração (LIMA, 2019).

3.1.3.10 Extração sob refluxo

O processo de extração sob refluxo é semelhante ao de decocção, diferenciando somente no acoplamento de condensadores, permitindo a utilização de solventes voláteis nesse sistema, já que possibilita a condensação do mesmo e retorno ao sistema. Possui alta capacidade de extração, porém não consegue exaurir a amostra com relação ao metabolito (SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.11 Extração em aparelho de Soxhlet

Método extrativo muito semelhante ao método de extração sob refluxo, diferenciando apenas pela amostra e solventes estarem acondicionados em compartimentos distintos, possibilitando a renovação do líquido extrator e aumentando sua eficiência (SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.12 Extração por ultrassom

Esta técnica de extração promove a desestruturação celular através do processo de cavitação acústica produzida pela alta potência de suas ondas eletromagnéticas, pondo os componentes em contato imediato com o solvente (SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.13 Extração por micro-ondas

Esse método visa a redução de tempo e a utilização de solvente. Consiste na extração sólido-líquido onde há o aquecimento simultâneo do solvente e da amostra

através de micro-ondas (SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.3.14 Extração por fluido supercrítico

Essa técnica consiste na transformação de um gás em solvente devido suas condições de pressão e temperatura supercríticas e, em contato com a amostra sólida, há a extração dos metabolitos de interesse. Possui como vantagens a flexibilidade de alteração da polaridade e seletividade de extração através de mudanças da temperatura e pressão do gás (SIMÕES *et al.*, 2017).

3.1.4 Solventes

De acordo com Soares *et al.* (2016) e Simões *et al.* (2017), as determinações quantitativas dos extratos e suas propriedades organolépticas permitem uma seleção adequada do solvente a ser empregado, possibilitando uma marcha analítica - método de análise química qualitativa que se baseia nas adições de reagentes a uma amostra em solução para formação de compostos insolúveis – mais efetiva. A tabela 1 apresenta uma lista dos principais metabolitos que podem ser detectados através da marcha analítica.

Tabela 1 Constituintes químicos detectáveis pela marcha analítica prospectiva.

1	Ácidos fixos fortes	15	Flavonas
2	Ácidos fixos fracos	16	Flavanóis
3	Ácidos graxos	17	Flavanonas
4	Alcaloides	18	Flavanonóis
5	Antocianidinas	19	Glicerina
6	Antocianinas	20	Heterosídios cianogênicos
7	Antranóis	21	Leucoantocianidinas
8	Auroras	22	Quinonas
9	Bases quaternárias	23	Resinas
10	Catequinas	24	Saponinas
11	Chalconas	25	Taninos catéquicos
12	Cumarinas	26	Taninos pirogálicos
13	Esteróis	27	Triterpenoides
14	Fenóis simples	28	Xantonas

Fonte: MATOS, 2009. (p. 40)

Os solventes são classificados de acordo com sua polaridade, sendo o solvente hidrofílico, um extrato hidroalcóolico constituído de etanol e 30% de água e os solventes lipofílicos mais comuns são o éter etílico, clorofórmio ou benzeno (SIMÕES *et al.*, 2017; SÜLSEN; MARTINO, 2018).

3.1.4.1 Solventes indicados para extração das lactonas sesquiterpênicas

De acordo com Sülsen e Martino (2018), comumente, as sesquiterpenlactonas se encontram em sua forma livre e tem propriedades de solubilidade semelhante a maioria dos terpenoides. São substâncias com caráter lipofílico e solúveis em solventes relativamente apolares como o clorofórmio, hexano, éter etílico e benzeno.

Sülsen e Martino (2018), ainda relata como procedimento comum à extração a retirada de substâncias polares por precipitação onde, o extrato filtrado e seco é misturado a uma solução hidroalcóolica e posteriormente a uma solução aquosa de acetato de chumbo, promovendo a precipitação dos compostos mais polares.

4. METODOLOGIA

4.1 Base de dados

Utilizou-se quatro bancos de dados para realização da pesquisa: O portal de periódicos CAPES, a plataforma ScienceDirect, o PubChem e o Science.gov. Foram selecionadas as palavras “Lactona sesquiterpênica”, “Sesquiterpenolactona”, “Lactona terpênicas” e “extração”, sendo que na plataforma CAPES a palavra “extração” foi combinada, com o operador booleano AND, aos outros termos selecionados para realização da pesquisa e, nas outras plataformas, o termo “extração” foi introduzido juntamente com os demais como uma frase, bem como esses mesmos termos foram pesquisados em inglês em todos os bancos de dados seguindo a mesma estratégia do português (Tabela 2). Também foram pesquisadas as listas de referências dos artigos incluídos para quaisquer referências adicionais que podem não ter sido identificadas durante as pesquisas nos bancos de dados eletrônicos.

Tabela 2 Bases de dados e Palavras-chave utilizadas.

Base de dados	**Termos de busca**
Capes	Extração AND Sesquiterpenolactona; Extração AND Lactona sesquiterpênica; Extração AND Lactona terpênica; Extraction AND sesquiterpenlactone; Extraction AND sesquiterpene lactone; Extraction AND terpene lactone.
Science direct	"Extração Sesquiterpenolactona"; "Extração Lactona sesquiterpênica"; "Extração Lactona terpênica"; "Extraction sesquiterpenlactone"; "Extraction sesquiterpene lactone"; "Extraction terpene lactone".
PubChem	
Science.gov	

4.2 Pesquisa

A pesquisa foi realizada através da busca das combinações das palavras-chaves, seguindo a restrição de data, tipo de artigo e em seguida, idioma. Todas as buscas em bases de dados eletrônicos foram realizadas em um computador, por um

usuário nos dias 17 outubro de 2020 e 15 de dezembro de 2020. A execução dessa revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis. Como não foi realizada a meta-análise no estudo, excluiu-se das diretrizes PRISMA os itens referentes a essa técnica, juntamente com itens referentes à recursos pois, não houve financiamento para esta revisão.

4.3 Critérios de elegibilidade e inclusão

Determinou-se como elegíveis para a análise, os artigos de pesquisa publicados entre 2016 e 2020, nos idiomas português e inglês, cujos os autores compararam o teor de extração das lactonas sesquiterpênicas em, no mínimo, duas formas de extração em amostras de um mesmo vegetal. Foram incluídas pesquisas nas quais os autores utilizaram diferentes técnicas de extração e fizeram uma análise qualitativa e quantitativa em amostras extraídas dos diferentes métodos, apresentando os teores de sesquiterpenolactonas, podendo ou não apresentar quais compostos foram encontrados, incluindo apenas pesquisas que identificaram algum valor de lactona sesquiterpênica contida no seu substrato.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos que apresentavam apenas uma extração; pesquisas que fizeram análise qualitativa e quantitativa de apenas um método de extração; pesquisas que não apresentaram teores de lactonas sesquiterpênicas obtidos nos extratos. (Anexo 1)

4.5 Seleção dos estudos

Os artigos que preencheram os critérios de pesquisa foram submetidos a uma seleção prévia com base no título e resumo dos mesmos, analisando os critérios de inclusão, os artigos que não atenderam esses critérios, foram excluídos. Após essa análise, os artigos selecionados foram submetidos a leitura completa para reanálise dos critérios de inclusão da pesquisa na íntegra.

4.6 Coleta de dados

Após determinar quais artigos seriam fonte deste trabalho, realizou-se a extração de dados destes. Para cada uma das pesquisas incluídas foram identificadas e documentadas características-chave, tais como autor, ano de publicação, métodos de extração, vegetais analisados, solventes utilizados, rendimento de sesquiterpenolactonas, resultados e conclusões relacionados aos teores de lactona sesquiterpênica extraídos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática investigou os métodos utilizados para extração de lactonas sesquiterpênicas. A análise dos artigos mostrou a prevalência de métodos de extração a quente (destilação a vapor, infusão, micro-ondas, etc), com relação aos de extração a frio (maceração, percolação), bem como as técnicas que associam temperatura e pressão (sistema fechado) apresentaram melhores resultados, nesses trabalhos também foi levado em questão o tempo que o extrato seria submetido às técnicas, já que ao longo do tempo pode haver degradação ou reações das substâncias, o que revela a quantidade de variáveis que interferem em um bom resultado da extração, já que esses metabolitos possuem propriedades físico-químicas que limitam as condições de extração sem que haja a alteração dos compostos nos extratos.

Através da análise dos artigos foi evidenciado uma abrangência de fatores que influenciam diretamente na determinação do melhor método extrativo além do teor dos compostos de interesse. Levando em consideração a variação de tempo, por mais que exista uma propensão a relação de maior tempo e maior teor, deve-se fazer algumas observações como a extração outros compostos que não sejam de interesse, já que alguns metabolitos se encontram mais livres e se desprendem mais facilmente do que outros, bem como pode ocorrer a necessidade de um maior tempo para extração do componente alvo. Além de comprometer o rendimento da extração, o tempo influencia diretamente no consumo energético, podendo inviabilizar o método estudado, o mesmo acontece ao observar a variável temperatura, que além de degradar as substâncias, pode proporcionar a obtenção de co-produtos, assim como alterar a viabilidade econômica.

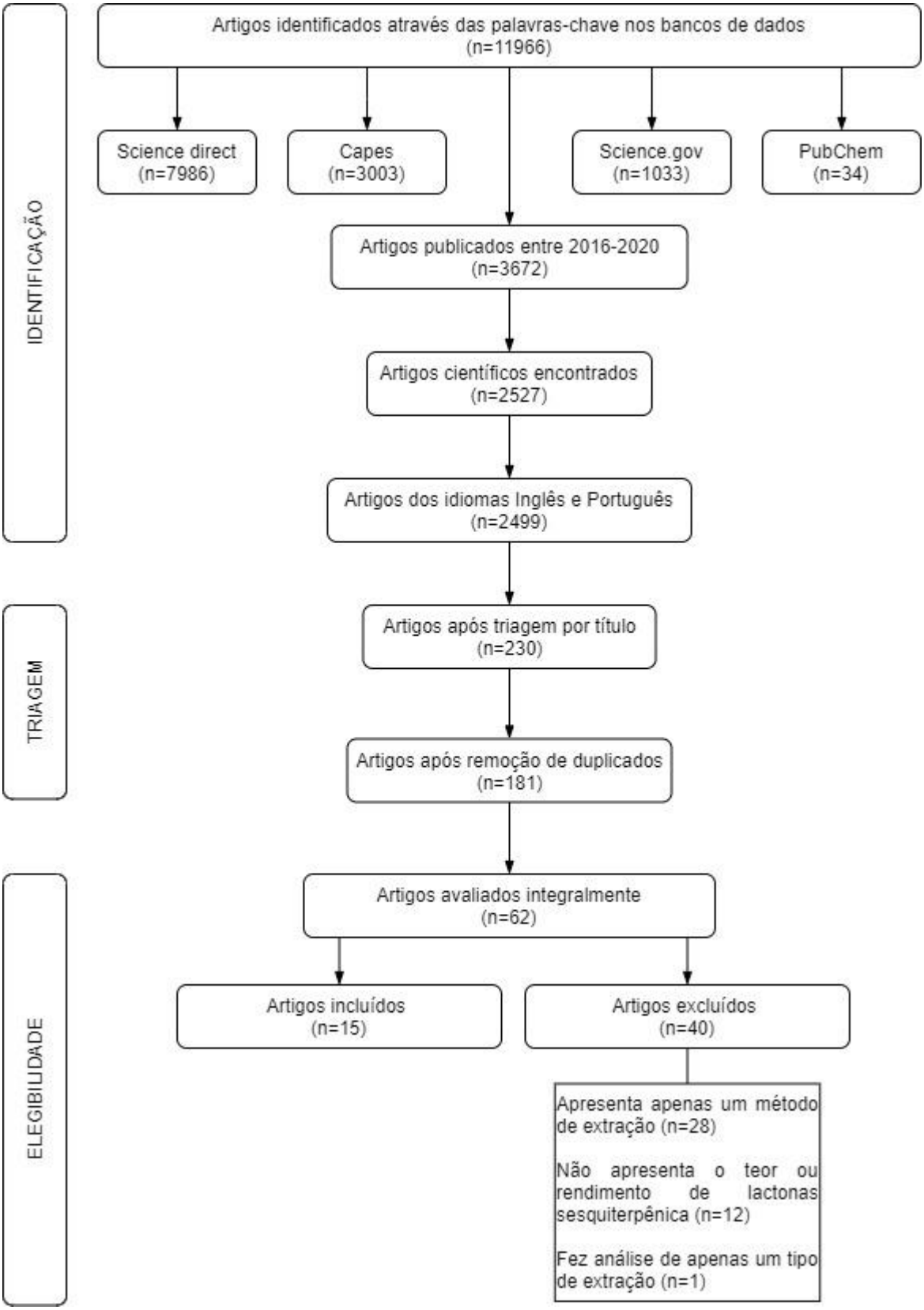
A escolha do solvente também se mostra determinante à eficiência da técnica escolhida. Não somente a afinidade entre solvente e composto deve ser levado em conta, como a instabilidade deste; interação que pode ocorrer com os compostos ou com a técnica (como na absorção de micro-ondas e aumento da temperatura); o teor de toxicidade, podendo elevar o custo do processo devido ao aumento de etapa para purificação; custo para obtenção e; a possibilidade de recuperação e reaproveitamento do mesmo. Todos esses fatores são de grande relevância, podendo interferir no rendimento do produto ou, na inviabilidade do método de extração.

O estudo incluiu apenas artigos que apresentavam mais de um método e os valores encontrados de sesquiterpenlactonas, pois há uma variação muito grande nas condições de extração e, principalmente, as condições dos vegetais e dos extratos de estudo, impossibilitando a comparação direta entre os artigos, sendo necessário avaliar as técnicas previamente em amostras em um mesmo extrato.

5.1 Seleção de artigos

Foram identificados um total de 11.966 citações através dos quatro bancos de dados eletrônicos. Determinou-se o período de publicação entre 2016 e 2020, o tipo de artigo de pesquisa e restringiu-se os idiomas para português e inglês, permanecendo 2.499 artigos. Após a leitura dos títulos, foram identificados 230 artigos potenciais e, eliminando as pesquisas duplicadas, restaram 181, as quais foram submetidos a uma avaliação abrangente dos resumos, resultando em 55 artigos. Após a leitura integral dos artigos, 40 estudos foram excluídos devido a diferentes razões (Anexo 1). No total, 15 artigos foram incluídos no estudo em questão. Um fluxograma descrevendo todo o processo de identificação, inclusão e exclusão dos artigos está descrito nas Figuras 11.

Figura 11 Fluxograma de pesquisa.



5.2 Características dos estudos

Dos 16 artigos selecionados, 2 são do ano de 2016 (CHI *et al.*, 2016; SUO *et al.*, 2016); 2 são do ano de 2017 (CHEMAT *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2017); 6 são do ano de 2018 (BAJER *et al.*, 2018; CHOI *et al.*, 2018; DE FARIA *et al.*, 2018; MOHAMED IBRAHIM *et al.*, 2018; NEGI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2018); 2 são do ano de 2019 (RODRIGUES *et al.*, 2019; VIJAYAN; VARAKUMAR; SINGHAL, 2019); e 3 são do ano de 2020 (BRÁS *et al.*, 2020; STUMPF *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020; ZHELEVA-DIMITROVA *et al.*, 2020).

Foram aplicadas 13 técnicas de extração (Infusão; Decocção; Maceração; Soxhlet; Ultrassom; Micro-ondas; Fluido supercrítico; Microextração em fase sólida; Destilação a vapor; Destilação a vácuo; Líquido pressurizado; Extração com solvente e; Homogeneizador Ultra-turrax), utilizando 18 solventes (Metanol; Etanol; Éter de petróleo; Diclorometano; Água; Acetato de etila; Hexano; Acetona; Clorofórmio; Monoeter; Isso-propanol; Líquidos iônicos; Brometo de cetiltrimetilamônio; Dodecilsulfato de sódio; Cloreto de cetiltrimetilamônio; Cloreto de cetilpiridínio; Dodecilbenzeno de sódio e; CO_2).

Utilizou-se 12 vegetais distintos (Dipteryx odorata; Cynara cardunculus L.; Artemisia annua L.; Inula racemosa Hook.f.; Pseudocydonia sinensis Schineid; Tapsia Garganica L.; Artemisia annua CIM-Arogya; Tithonia diversifolia; Smallanthus sonchifolius; Curcuma aromatica Salisb; Muscari turcicum; Synedrella nodiflora L.). Um resumo do presente estudo e as características da pesquisa estão presentes nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3 Quadro-resumo do estudo

Qnt. de artigos	Data de publicação	Idioma	Qnt. de métodos	Qnt. de vegetais	Qnt. de solventes
15	2016-2020	Inglês	13	12	18

Tabela 4 Resumo das características dos artigos.

Artigo	**Métodos utilizados**	**Solvente**	**Vegetal**
BAJER *et al.*, 2018	Microextração de fase sólida Destilação a vapor Fluido supercrítico	CO_2 Água	*Dipteryx odorata*

BRÁS *et al.*, 2020	Soxhlet Maceração Ultrassom Líquido pressurizado Micro-ondas	Etanol Água Acetato de etila Diclorometano	*Cynara cardunculus* L.
CHEMAT *et al.*, 2017	Maceração Ultrassom	Hexano / acetato de etila	*Artemisia annua* L.
CHI *et al.*, 2016	Soxhlet Ultrassom Fluido supercrítico	CO_2 Éter de petróleo	*Inula racemosa* Hook.f.
CHOI *et al.*, 2018	Microextração de fase sólida Destilação a vácuo	Diclorometano	*Pseudocydonia sinensis* Schineid
DE FARIA *et al.*, 2018	Extração com solvente Soxhlet	Líquidos Iônicos CTAB SDS CTAC CPC SDPS Diclorometano Genapol C-100 Acetona n-hexano	*Cynara cardunculus* L.
MOHAMED IBRAHIM *et al.*, 2018	Extração com solvente Maceração Micro-ondas	Metanol Acetona	*Tapsia Garganica L*
NEGI *et al.*, 2018	Fluido supercrítico Soxhlet	CO_2 Hexano	*Artemisia annua* CIM-Arogya
RODRIGUES *et al.*, 2019	Extração com solvente Fluido supercrítico	CO_2 Etanol	*Artemisia annua* L.
SILVA *et al.*, 2017	Ultrassom Maceração	Etanol	*Tithonia diversifolia*
SUO *et al.*, 2016	Infusão Decocção	Água Etanol	*Smallanthus sonchifolius*
VIJAYAN; VARAKUMAR; SINGHAL, 2019	Soxhlet Fluido supercrítico	CO_2 Hexano Iso-propanol	*Curcuma aromatica* Salisb

		Etanol Metanol Acetato de etila	
ZHANG *et al.*, 2020	Soxhlet Maceração Infusão	Metanol Água	*Muscari turcicum*
ZHANG *et al.*, 2018	Ultrassom Soxhlet Extração com solvente	Éter de Petróleo Hexano Etanol Clorofórmio Acetato de etila Monoeter	*Artemisia annua* L.
ZHELEVA-DIMITROVA *et al.*, 2020	Maceração Soxhlet Ultrassom Homogeneizador Ultra-turrax	Metanol	*Synedrella nodiflora* L.

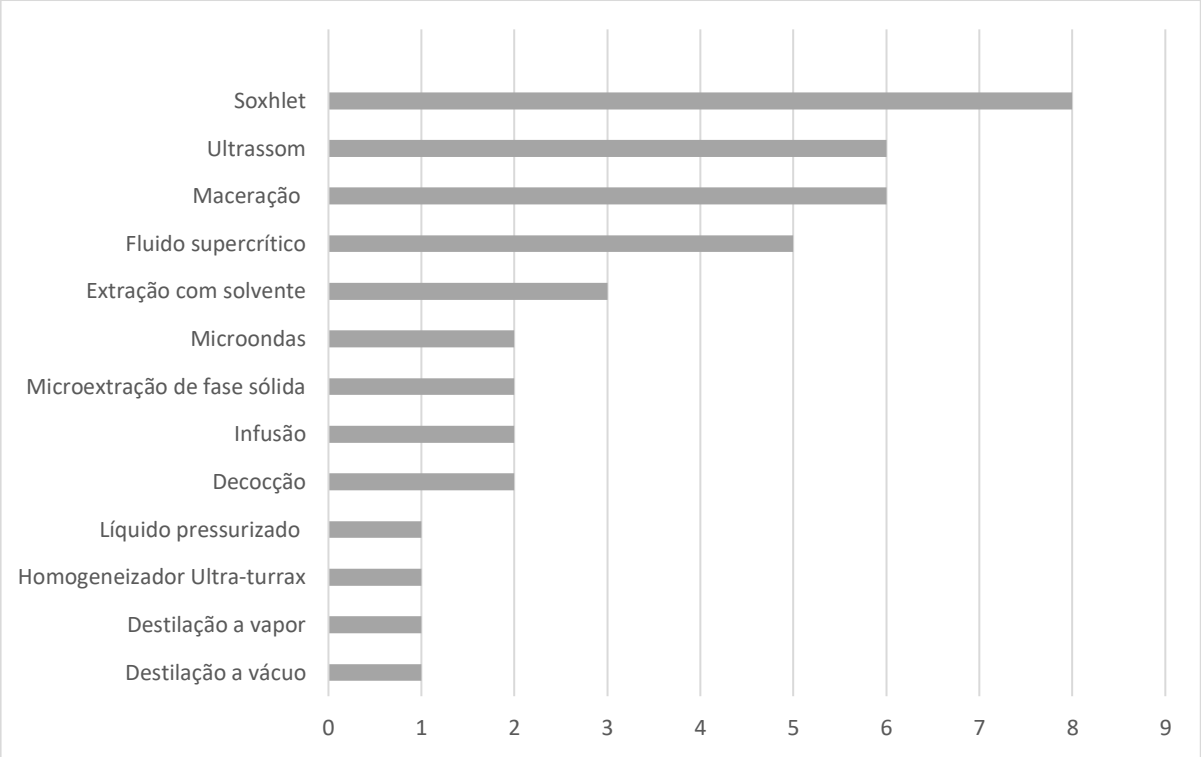
LEGENDA**:** CTAB: Brometo de cetiltrimetilamônio; SDS: Dodecilsulfato de sódio; CTAC: Cloreto de cetiltrimetilamônio; CPC: Cloreto de cetilpiridínio; SDBS: Dodecilbenzeno de sódio;

5.3 Resultados das pesquisas

A heterogeneidade presente no estudo, conforme tabela 3, se deve as variáveis possíveis que possam interferir no teor encontrado de lactonas sesquiterpênicas, desde a condição de cultivo e tipo do vegetal escolhido, até o solvente, o método e as propriedades físicas de extração.

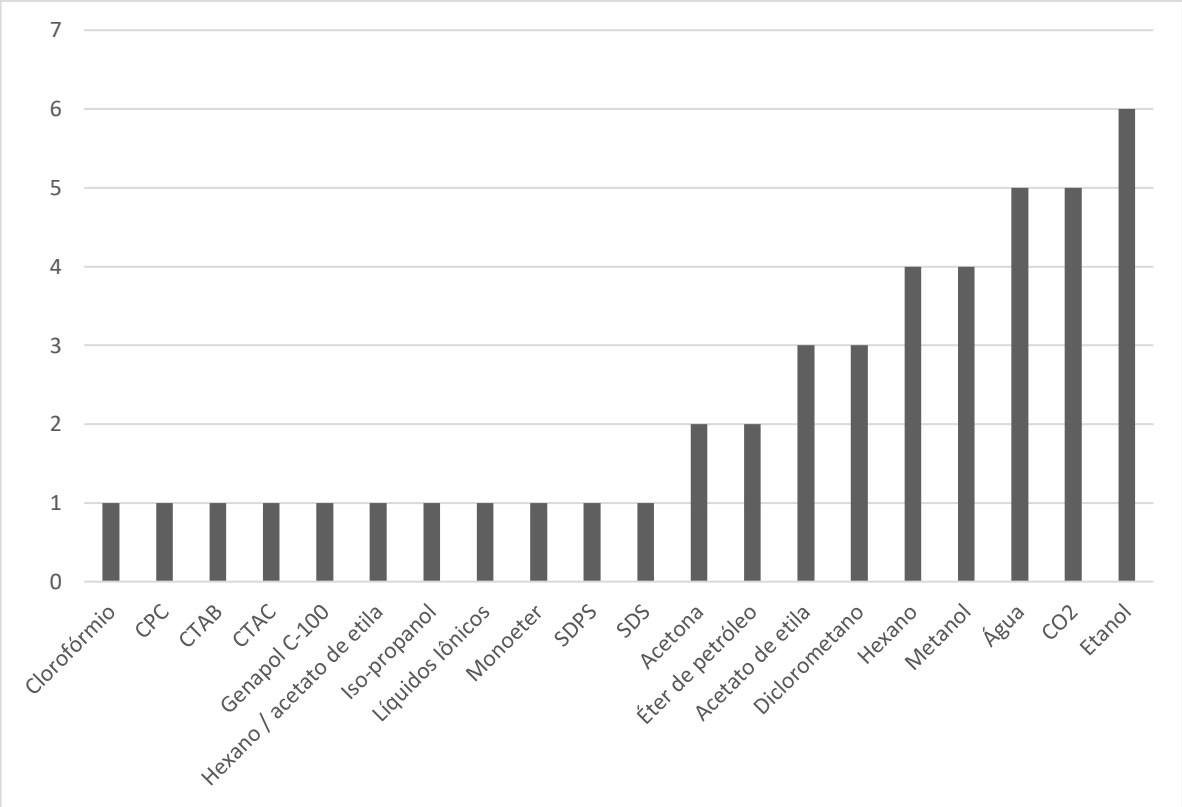
As figuras 12 e 13 apresentam gráficos-resumos da quantidade de artigos em que os métodos e solventes foram utilizados.

Figura 12 Quantidade de pesquisas por método.



Fonte: autor.

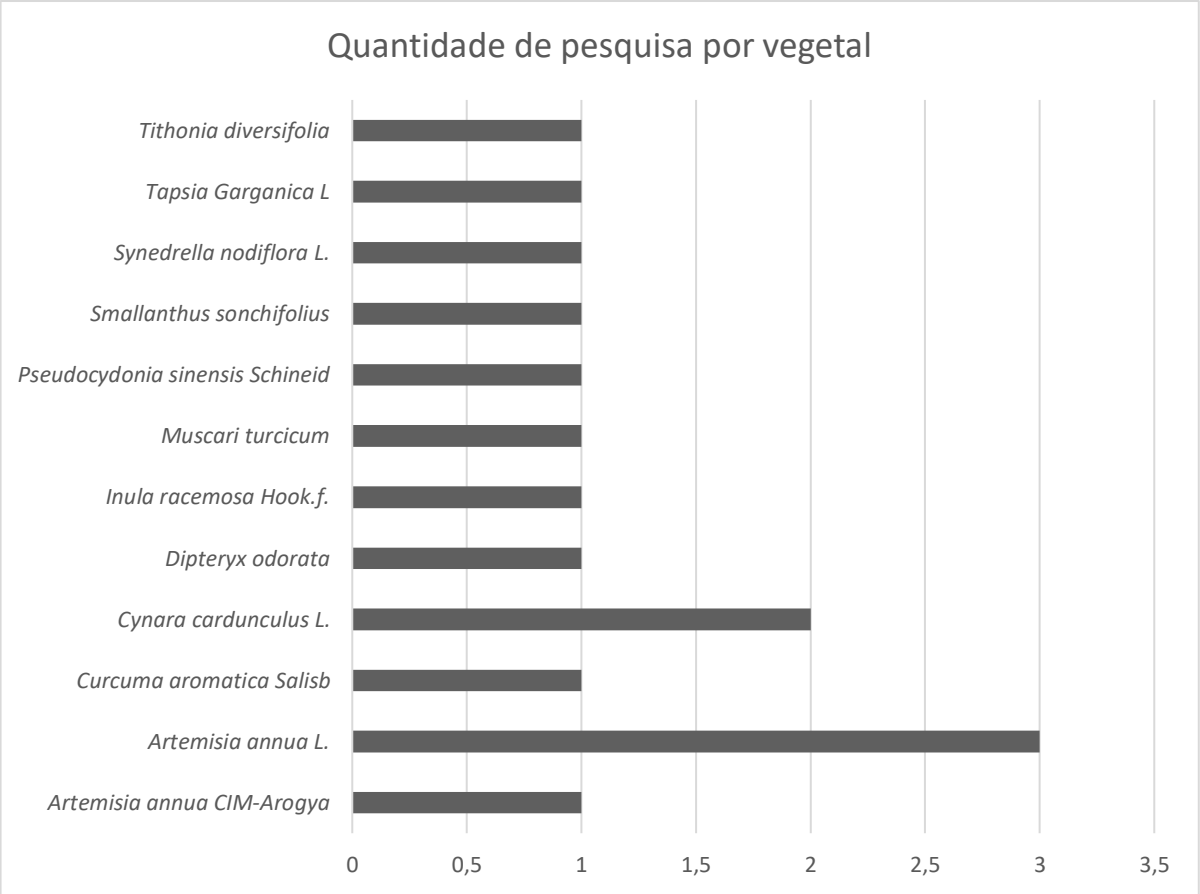
Figura 13 Quantidade de artigo por solvente.



Fonte: autor.

O vegetal *Artemisia annua* CIM-Arogya foi utilizado em 01 artigo (NEGI *et al.*, 2018); O vegetal *Artemisia annua* L. foi utilizado em 03 artigos (CHEMAT *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2018); O vegetal *Curcuma aromatica* Salisb foi utilizado em 01 artigo (VIJAYAN; VARAKUMAR; SINGHAL, 2019); O vegetal *Cynara cardunculus* L. foi utilizado em 02 artigos (BRÁS *et al.*, 2020; DE FARIA *et al.*, 2018; STUMPF *et al.*, 2020); O vegetal *Dipteryx odorata* foi utilizado em 01 artigo (BAJER *et al.*, 2018); O vegetal *Inula racemosa* Hook.f. foi utilizado em 01 artigo (CHI *et al.*, 2016); O vegetal *Muscari turcicum* foi utilizado em 01 artigo (ZHANG *et al.*, 2020); O vegetal *Pseudocydonia sinensis* Schineid foi utilizado em 01 artigo (CHOI *et al.*, 2018); O vegetal *Smallanthus sonchifolius* foi utilizado em 01 artigo (SUO *et al.*, 2016); O vegetal *Synedrella nodiflora* L. foi utilizado em 01 artigo (ZHELEVA-DIMITROVA *et al.*, 2020); O vegetal *Tapsia Garganica* L. foi utilizado em 01 artigo (MOHAMED IBRAHIM *et al.*, 2018); O vegetal *Tithonia diversifolia* foi utilizado em 01 artigo (SILVA *et al.*, 2017), conforme gráfico da figura 14.

Figura 14 Quantidade de pesquisa por vegetal.

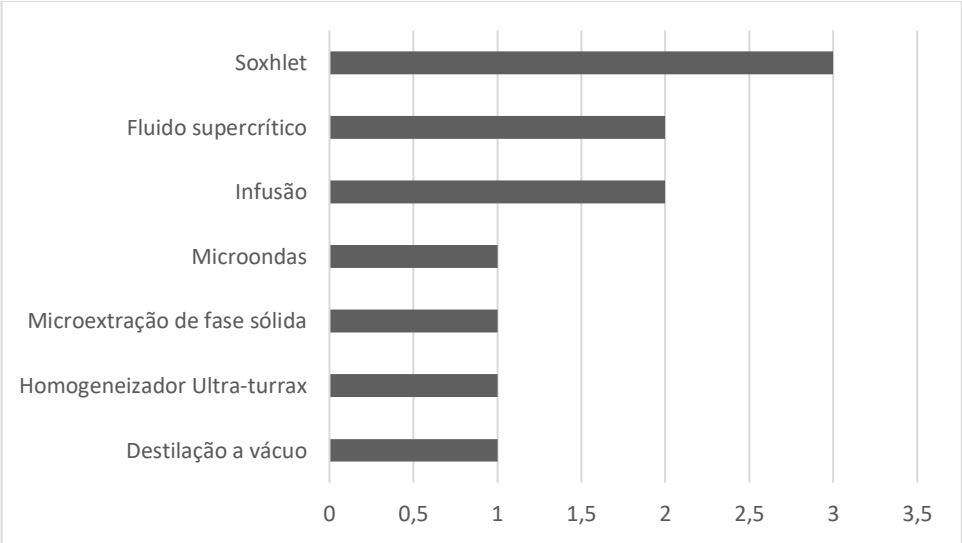


Fonte: autor.

5.4 Resumo dos resultados

Nas pesquisas estudadas, houveram variações no uso do solvente, pressão, temperatura e tempo. O método de extração Soxhlet foi analisado em mais artigos (08 vezes), o solvente utilizado em mais artigos foi o etanol (06 vezes) e o extrato que mais se repetiu nas pesquisas foi obtido a partir do vegetal *Artemisia annua* L. e sua variação (04 vezes). Os resultados dessa análise mostraram que o método Ultrassom foi mais eficiente em 04 artigos estudados (BRÁS *et al.*, 2020; CHEMAT *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2017; STUMPF *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020); O método Soxhlet foi mais eficiente em 03 artigos (DE FARIA *et al.*, 2018; NEGI *et al.*, 2018; VIJAYAN; VARAKUMAR; SINGHAL, 2019); O método de Fluido supercrítico foi mais eficiente em 02 artigos (CHI *et al.*, 2016; RODRIGUES *et al.*, 2019); O método de Infusão foi mais eficiente em 02 artigo (SUO *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2020); O método de Micro-ondas foi mais eficiente em 01 artigo (MOHAMED IBRAHIM *et al.*, 2018); O método de microextração em fase sólida foi mais eficiente em 01 artigo (BAJER *et al.*, 2018); O método de destilação a vácuo foi mais eficiente em 01 artigo (CHOI *et al.*, 2018) e; O método assistido por homogeneizador Ultra-turrax foi mais eficiente em 01 artigo (ZHELEVA-DIMITROVA *et al.*, 2020), conforme gráfico da figura 15 e tabela 5.

Figura 15 Quantidade de artigo com relação ao método considerado mais eficiente nos estudos.



Fonte: autor.

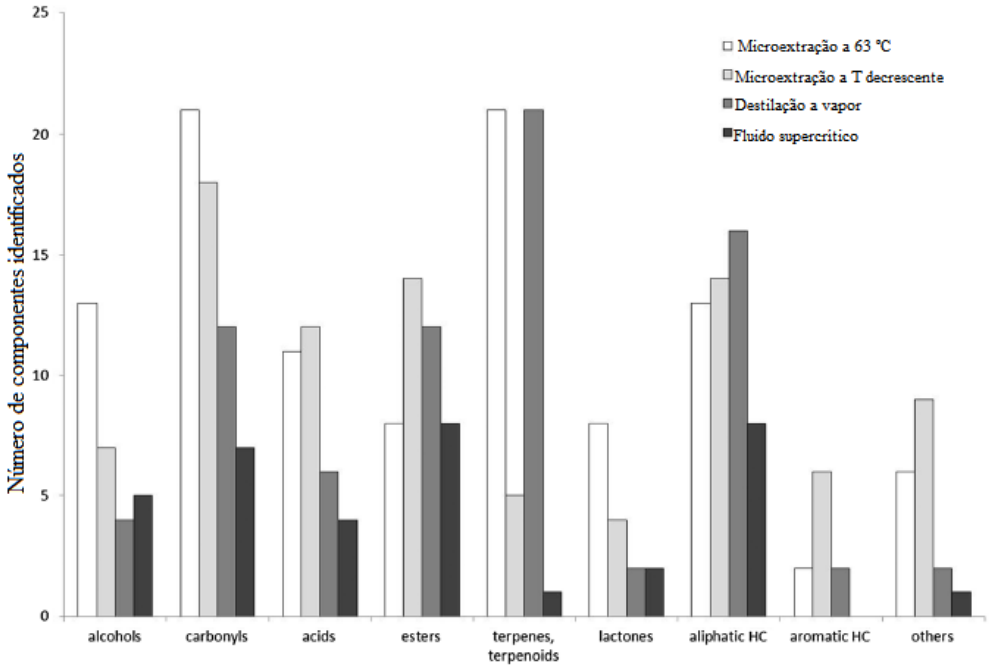
Tabela 5 Método mais eficiente e quantidade de testes distintos por autor.

Artigo	Método mais eficiente
BAJER *et al.*, 2018	Microextração de fase sólida
BRÁS *et al.*, 2020	Ultrassom
CHEMAT *et al.*, 2017	Ultrassom
CHI *et al.*, 2016	Fluido supercrítico
CHOI *et al.*, 2018	Destilação a vácuo
DE FARIA *et al.*, 2018	Soxhlet
MOHAMED IBRAHIM *et al.*, 2018	Micro-ondas
NEGI *et al.*, 2018	Soxhlet
RODRIGUES *et al.*, 2019	Fluido supercrítico
SILVA *et al.*, 2017	Ultrassom
SUO *et al.*, 2016	Infusão
VIJAYAN; VARAKUMAR; SINGHAL, 2019	Soxhlet
ZHANG *et al.*, 2020	Infusão
ZHANG *et al.*, 2018	Ultrassom
ZHELEVA-DIMITROVA *et al.*, 2020	Homogeneizador Ultra-turrax

Bajer *et al.* (2018) utilizou a microextração de fase sólida, destilação a vapor e o fluído supercrítico para realizar a caracterização do perfil volátil da *Dipteryx odorata*, encontrando um total de 190 compostos (156 através da microextração, 77 na destilação a vapor e 36 no fluído supercrítico).

Na microextração de fase sólida, Bajer *et al.* (2018) testou 3 tipos de tubos de fibra em 3 temperaturas distintas (40 ºC, 60 ºC e 80 ºC), submetendo as amostras a um tempo de encubação de 20 minutos e a extração variou de 10 a 60min. Esse estudo de otimização constatou melhor resultados para extração na temperatura de 62 ºC por 39 minutos. Outro processo de microextração estudado foi o com temperatura decrescente, o qual a amostra foi submetida a uma temperatura com diminuição espontânea de 100 ºC a 30 ºC. Para a extração por fluido supercrítico, o fluido utilizado foi o CO_2 em 31 Mpa e 103 ºC. Na destilação a vapor, 10g de amostra foi destilada em 500 mL de água por 5 horas. Os resultados obtidos estão presentes na figura 16 e ressaltam a degradação dos compostos mediante temperatura mais elevada como nos casos da microextração iniciada em 100 ºC e do fluido supercrítico com CO_2 a 103 ºC.

Figura 16 Grupos de compostos voláteis identificados nas amostras



Fonte: adaptação de BAJER *et al.*, 2018, p.7.

Brás *et al.* (2020) estudou os métodos de extração de ultrassom, maceração, micro-ondas, Soxhlet e líquido pressurizado em amostras do vegetal *Cynara cardunculus*, obtendo como melhor método para extrair a cinaropicrina, a extração assistida por ultrassom, a qual reduziu o tempo de extração e consumo de energia e aumentou o rendimento da extração. Em todas as técnicas, com exceção da assistida por micro-ondas (devido ao aquecimento dos solventes), manteve-se a temperatura de 40 ºC. No Soxhlet, usou-se como solvente o diclorometano, com duração de extração de 7 horas. Nas técnicas de maceração, ultrassom, micro-ondas e líquido pressurizado, foram realizados testes com etanol, acetato de etila, água com etanol e água como solventes (a técnica de líquido pressurizado não utilizou a água como solvente). Na maceração as extrações duraram uma hora, a uma taxa de agitação de 900 rpm; no micro-ondas durou 15 minutos; no ultrassom e no líquido pressurizado durou 5 minutos.

Nesse artigo, Brás *et al.* (2020) analisou a influência dos solventes, bem como a afinidade e solubilidade do analito para o rendimento da extração. Na tabela 6 é possível notar a proximidade entre os valores do teor da cinaropicrina nos métodos de maceração e ultrassom com o uso do solvente etanol e o de líquido pressurizado com acetato de etila. Para determinar o melhor método, Brás *et al.* (2020) utilizou como parâmetro o consumo de energia, sendo a técnica de ultrassom

expressivamente de menor consumo, conforme mostra a tabela 7. O baixo valor obtido no método de micro-ondas pode ser justificado pela absorção de micro-ondas pelo solvente, aumentando a temperatura em até 80 ºC degradando assim, os componentes termolábeis.

Tabela 6 Teor da cinaropicrina.

Solvente	Método de extração				
	Soxhlet	Maceração	Ultrassom	Micro-ondas	Líquido pressurizado
Etanol	-	56,90±1,47	55,00±2,92	30,82±1,15	47,94±3,60
Acetato de etila	-	37,48±2,19	52,57±1,73	38,41±1,61	56,96±4,52
Etanol e água	-	18,69±2,63	41,42±3,01	18,51±1,54	39,59±3,48
Água	-	13,60±1,13	23,76±1,56	1,47±0,16	-
Diclorometano	40,32±1,13	-	-	-	-

Fonte: Adaptação de BRÁS *et al.*, 2020, p 17.

Tabela 7 Consumo de energia na extração de cinaropicrina nos diferentes métodos estudados.

Método de extração	Solvente	Energia (kWh/g $_{cinaropicrina}$)
Maceração	Etanol	1,160
Ultrassom	Etanol	0,027
Micro-ondas	Acetato de etila	0,742
Líquido pressurizado	Acetato de etila	0,176

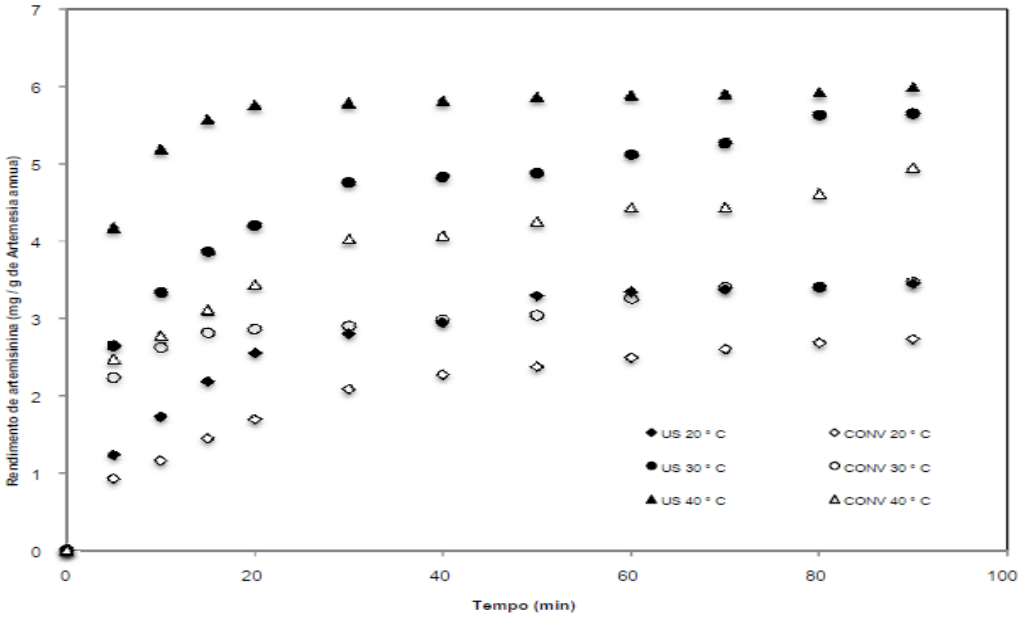
Fonte: Adaptação de BRÁS *et al.*, 2020, p 18.

Chemat *et al. (*2017), traz como resultado do comparativo da extração da Artemisinina da *Artemisia annua* entre os métodos de ultrassom e de maceração a quente a melhor taxa de extração através do método de ultrassom (figura 17), nesse trabalho o extrato foi obtido utilizando o hexano-acetato de etila como solvente.

Chemat *et al. (*2017), observou a queda gradativa dessa diferença com o passar do tempo, sendo que 86% do conteúdo total é extraído nos primeiros dez minutos no ultrassom e em uma hora de extração por maceração, bem como um aumento de 63% em favor do ultrassom em relação a maceração no extrato submetido a temperatura de 30 ºC após 90 min e uma menor eficiência da cavitação em amostras submetidas a 40 ºC, isso ocorre pois o aumento de temperatura causa uma diminuição na viscosidade do solvente associada ao aumento da pressão de vapor, formando mais bolhas que se colapsam com menos intensidade devido a uma menor diferença de pressão entre dentro e fora das bolhas, essas comparações foram evidenciadas na (figura 17). Outra observação importante relatada foi a maior

produção de co-metabolitos no ultrassom evidenciando menor pureza com relação a maceração, essa diferença foi sanada após um processo de purificação utilizando carvão ativado e adsorventes, conforme apresentado na tabela 8.

Figura 17 Efeito da temperatura e da técnica na extração da artemisinina.



Fonte: CHEMAT *et al.,* 2017, p.17.

Tabela 8 Influência da temperatura e do processo de pureza na artemisinina.

Temperatura	Extrato bruto (%)		Extrato purificado (%)	
	Maceração	Ultrassom	Maceração	Ultrassom
20 ºC	47,01	34,20	55,04	56,34
30 ºC	50,96	42,62	59,01	61,76
40 ºC	51,72	48,71	63,85	62,21

Fonte: CHEMAT *et al.,* 2017, p.19.

Chi *et al.*, (2016) extraiu a antolactona (AL) e a isoalantolactona (IAL) do vegetal *Inula racemosa* Hook.f. através do fluido supercrítico, Soxhlet e ultrassom. No fluido supercrítico, foi realizada a análise com variações de temperatura, pressão e tempo conforme tabela 9, obtendo como resultados apresentados nos gráficos A, B, C e D da figura 18. Na extração de Soxhlet cerca de 10g do pó da amostra foram extraídos por refluxo com 150mL de solução de éter de petróleo três vezes (3h de cada vez). A extração assistida por ultrassom foi realizada com 10g de amostra seca em pó extraída três vezes usando 150mL de solução de éter de petróleo e cada vez por 20min com temperatura fixada em 30 ºC. Como resultado, o método mais eficiente foi o fluido supercrítico com as condições ótimas de pressão de 20MPa, temperatura de

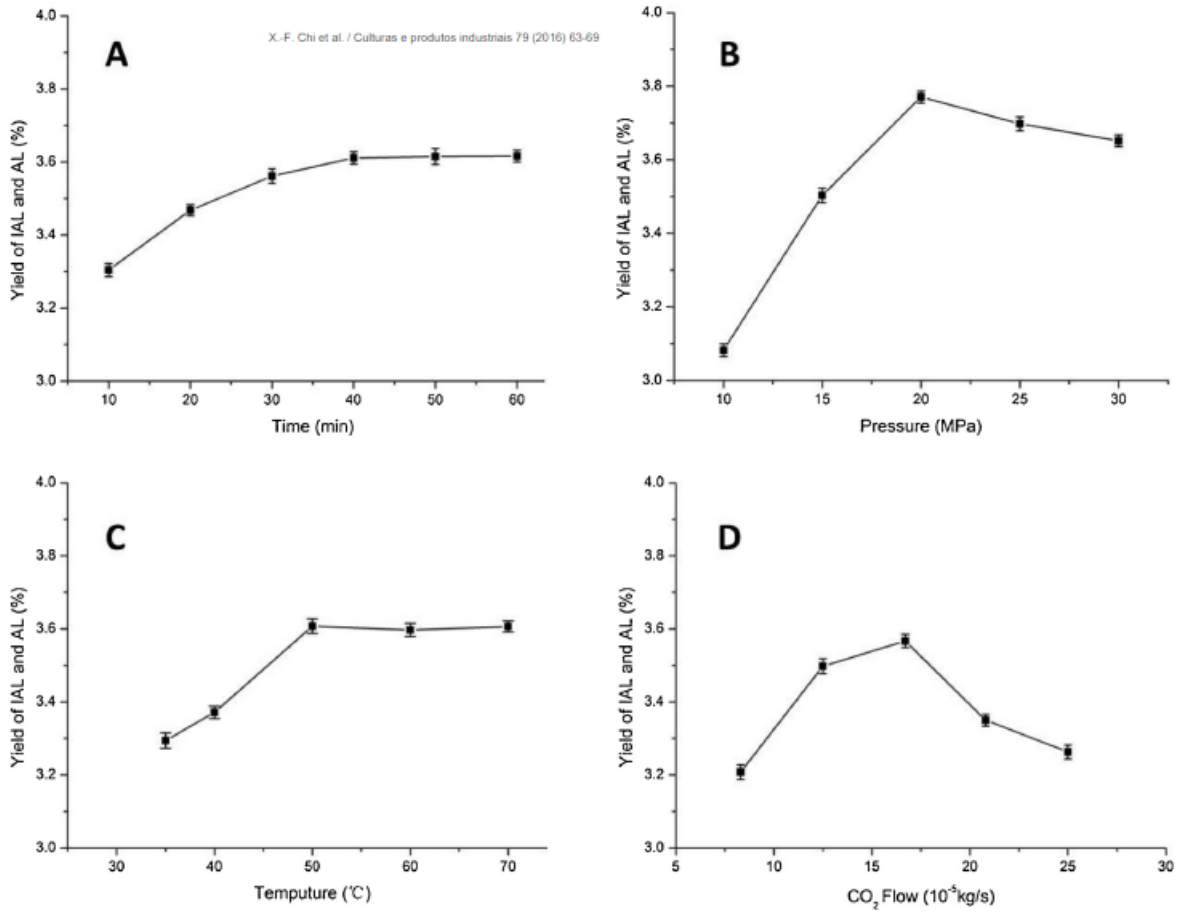
50 ºC, CO_2 com taxa de fluxo de 17,0x10^{-5} kg/s e tempo de extração de 40min, apresentando o maior rendimento de AL e IAL com relação ao extrato bruto e menor tempo de extração, com menor conteúdo co-extrativo. Nesse artigo, também foi estudado o congelamento como forma de purificação, obtendo uma melhora de 30,7% no conteúdo total dos compostos alvo conforme mostrado na figura 19.

Tabela 9 conteúdo e o rendimento dos compostos alvo no extrato bruto por diferentes técnicas de extração.

Método	Extrato bruto da amostra (peso%)	Extrato bruto de antolactona (peso%)	Extrato bruto de isoalantolactona (peso%)	Rendimento de antolactona e isoalantolactona (peso%)
Soxhlet	30,2±0,5	5,7±0,1	6,1±0,1	3,6±0,1
Ultrassom	17,6±0,3	9,6±0,1	10,1±0,4	3,5±0,1
Fluido supercrítico	5,5±0,1	30,7±0,5	35,4±0,6	3,6±0,1

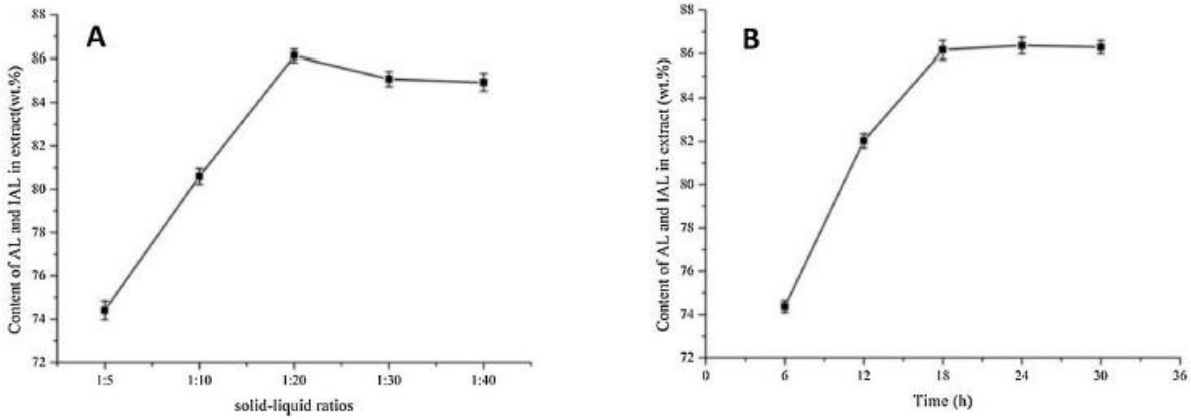
Fonte: CHI *et al.*, 2016, p.68

Figura 18 Efeitos de (A) tempo de extração, (B) pressão de extração, (C) temperatura de extração e (D) CO2 taxa de fluxo no rendimento dos compostos alvo.



Fonte: CHI *et al.*, 2016, p.66

Figura 19 Efeitos da (A) relação sólido-líquido e (B) do tempo de congelamento nos conteúdos de compostos alvo do extrato por congelamento.



Fonte: CHI *et al.*, 2016, p.67

Um estudo entre a microextração em fase sólida e a destilação a vácuo foi realizado por Choi *et al.* (2018) foi realizado com extratos de Pseudocydonia sinensis Schneid para a caracterização de seus compostos aromáticos, foram identificados 95 compostos voláteis no total. No primeiro método, 30g da amostra foi extraída em 300 mL de diclorometano sendo agitada por 3 horas, em seguida evaporados 50 mL dos extratos a 45 ºC, obtendo 80 compostos voláteis, 0,58% composto por terpenos. Esse extrato passou pela técnica de destilação a vácuo com agitação de 300 rpm e temperatura de 45 ºC. Para a microextração em fase sólida, foi utilizada 4g de amostra e submetida a extração por 1 hora a 40 ºC, obtendo 41 compostos voláteis, sendo 30,19% terpenos e lactonas, mostrando uma maior eficiência na extração desses compostos.

De Faria *et al.* (2018), analisou a utilização de soluções aquosas de líquidos iônicos como solvente em concentrações, temperaturas e tempos diferentes (tabela 10) em comparação com outros solventes orgânicos: brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB), dodecilsulfato de sódio (SDS), cloreto de cetiltrimetilamônio (CTAC), cloreto de cetilpiridínio (CPC), dodecilbenzenosulfonato de sódio (SDBS), e Genapol C-100, bem como a extração Soxhlet com diclorometano para a extração e recuperação da cinaropicrina das folhas de Cynara cardunculus L. Os resultados obtidos nesse estudo comprovaram maior eficiência de extração pelo método Soxhlet conforme tabelas 11 e 12.

Tabela 10 Porcentagem da fração de peso de extração com vários líquidos iônicos em diferentes concentrações (relação S/L=1:10, T=25 °C e t=60 min).

Ionic Liquid/Concentration	Cynaropicrin (wt%)		
	100 mM	500 mM	1000 mM
$[C_2mim]Cl$	ND	0.175 ± 0.009	ND
$[C_4mim]Cl$	0.833 ± 0.001	0.974 ± 0.001	1.186 ± 0.003
$[C_4mim](N(CN)_2)$	ND	1.512 ± 0.000	ND
$[C_8C_1im]Cl$	ND	1.669 ± 0.005	ND
$[C_{10}C_1im]Cl$	ND	2.050 ± 0.004	ND
$[C_{12}C_1im]Cl$	ND	2.867 ± 0.004	ND
$[C_{14}C_1im]Cl$	1.820 ± 0.002	3.182 ± 0.001	0.544 ± 0.005
$[Ch][C\ CO_2]$	ND	0.155 ± 0.001	ND
$[Ch][C_{10}CO_2]$	ND	0.174 ± 0.002	ND
$[Ch][C_{12}CO_2]$	ND	0.122 ± 0.002	ND

*ND – Not determined.

Fonte: DE FARIA *et al.*, 2018. Material Suplementar Eletrônico p. S2

Tabela 11 Porcentagem da fração de peso extração com surfactantes convencionais e [C14mim]Cl em diferentes concentrações (relação S/L=1:20, t=60 min, T=25 °C).

Ionic Liquid and Conventional Surfactant/ Concentration	Cynaropicrin (wt%)			
	10 mM	50 mM	100 mM	500 mM
$[C_{14}mim]Cl$	0.957 ± 0.006	1.175 ± 0.005	1.820 ± 0.002	3.727 ± 0.006
CTAB	0.627 ± 0.009	0.946 ± 0.007	1.346 ± 0.018	ND
CTAC	0.658 ± 0.006	1.420 ± 0.000	1.019 ± 0.005	0.403 ± 0.012
CPC	0.650 ± 0.009	0.890 ± 0.000	1.417 ± 0.001	2.033 ± 0.000
SDS	0.745 ± 0.001	0.818 ± 0.001	0.962 ± 0.012	ND
SDBS	1.082 ± 0.001	1.106 ± 0.006	1.629 ± 0.008	1.518 ± 0.001
Genapol	0.998 ± 0.009	1.151 ± 0.001	1.329 ± 0.026	ND

*ND – Not determined.

Fonte: DE FARIA *et al.*, 2018. Material Suplementar Eletrônico p. S4.

Tabela 12 Porcentagem da fração em peso de extração com vários solventes e [C14mim]Cl [relação S/L=1:20, t=60 min, T=25 °C (líquido iônico a 500 mM)].

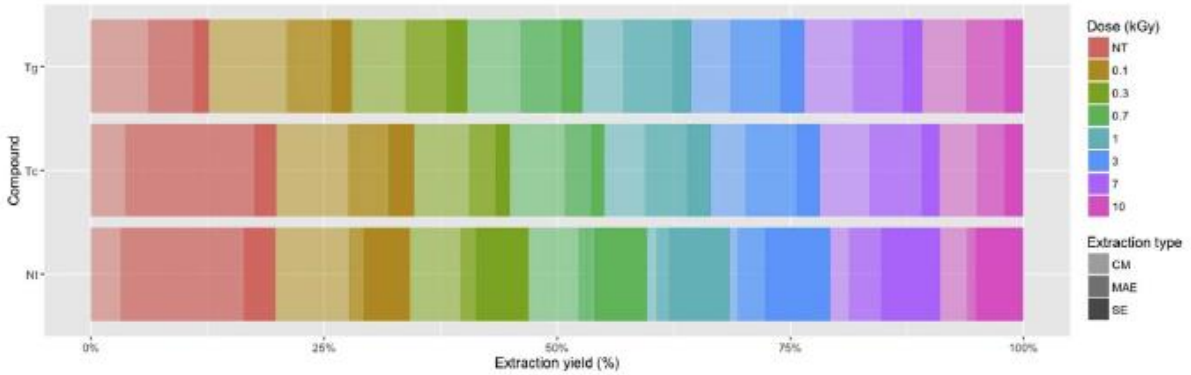
Solvent	Cynaropicrin (wt%)
$[C_{14}mim]Cl$	3.727 ± 0.006
n-hexane	0.037 ± 0.001
Acetone	0.346 ± 0.002
H_2O	0.676 ± 0.004
Dichloromethane	4.529 ± 0.027
Soxhlet	8.652 ± 0.041

Fonte: DE FARIA *et al.*, 2018. Material Suplementar Eletrônico p. S4.

Mohamed Ibrahim *et al.* (2018), realizou um estudo comparando além dos métodos de extração (maceração, extração com solvente e micro-ondas), o rendimento de Thapsigargina (Tg), Tapsigargicina (Tc) e Nortrilobolida (Nt) em vegetais do tipo T. garganica de duas regiões diferentes da Argélia (Médea e Béjaia) e os efeitos da radiação gama nesses extratos, obtendo como melhor resultado a extração assistida por micro-ondas, no qual ele observou a necessidade do alto consumo de energia mas, em contra partida, reduz o tempo de extração, o uso de solventes e melhora a reprodutibilidade dos resultados. No estudo, concluiu-se também, que a radiação gama não trouxe efeitos significativos aos métodos, conforme mostrado na figura 20, propondo o uso da radiação para conservação do material.

No processo de extração com solvente, Mohamed Ibrahim *et al.* (2018) utilizou como solvente 1,5 mL de uma mistura de acetona, metanol e água, paga 50mg de vegetal, o material foi agitado por um termomixer durante uma noite a uma temperatura de 25 ºC; Na maceração, o solvente foi o metanol (100 mL), para 40g de vegetal, sendo a mistura submetida a agitação magnética por 10 horas a 40 ºC; Na extração assistida por micro-ondas, a mistura foi produzida de forma semelhante a maceração e submetida por 30min a um dispositivo de micro-ondas, os resultados obtidos estão apresentados na figura 21.

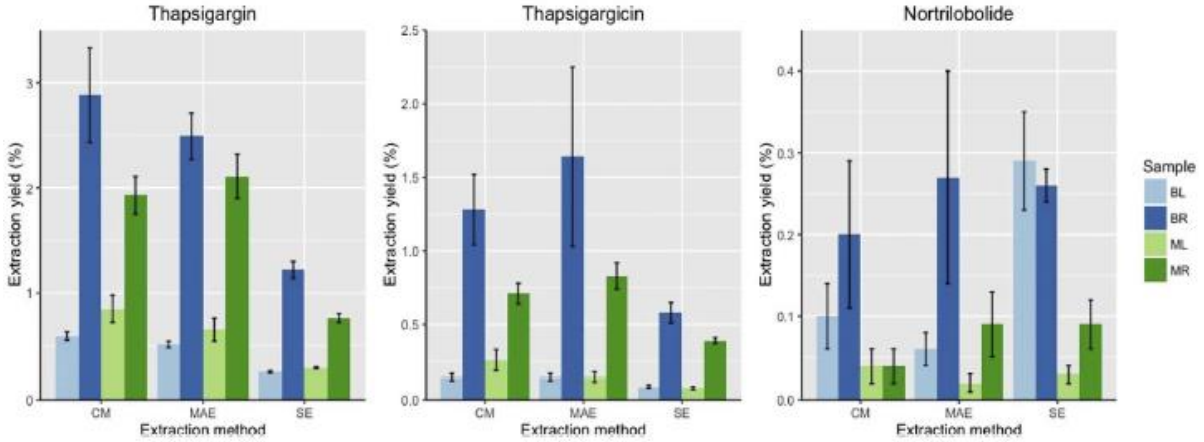
Figura 20 Efeito da irradiação gama nos níveis de Thapsigargina (Tg), Tapsigargicina (Tc) e Nortrilobolida (Nt) nos diferentes extratos obtidos pelos diferentes métodos de extração.



LEGENDA: kGy = dose de irradiação; NT = sem tratamento; As cores mais claras são do método de maceração (CM), a intermediária é a extração por micro-ondas (MAE) e o mais escuro, extração simples (SE).

Fonte: Adaptação de MOHAMED IBRAHIM *et al.*, 2018, p.4

Figura 21 Efeito dos métodos de extração usados no rendimento de extração de thapsigargina (Tg), thapsigargicina (Tc) e nortrilobolide (Nt).



LEGENDA: MR = raízes Médea; ML = Folhas Médea; BR = Raízes Béjaia, BL = Folhas Béjaia.

Fonte: Adaptação de MOHAMED IBRAHIM *et al.*, 2018, p.4

Uma comparação entre a extração por fluido supercrítico e a extração por Soxhlet foi realizada por Negi *et al.* (2018) a uma variedade de Artemisia annua, chamada CIMAROGYA, para extração da artemisinina. Para o fluido supercrítico foram utilizadas faixas de temperatura e pressão de 313,1-333,1 K e 15-25 Mpa. No estudo, mostra que o rendimento global obtido em 303,1 K é maior do que o obtido em 323,1 K para pressões inferiores a 200-220 MPa. No caso da temperatura mais baixa, o rendimento aumenta com a pressão até 15 MPa e depois permanece constante, enquanto que a 323,1 K o rendimento aumenta com a pressão, sendo o rendimento máximo de 3,65% obtido a 313,1 K e 15 MPa. A variação da pureza reduz com o tempo em qualquer condição de extração com a maior pureza obtida entre 20 e 30 min com a pureza máxima (22%) obtida na temperatura de 333,1 K e pressão de 25 MPa.

Na extração por Soxhlet o hexano foi utilizado como solvente e o extrato foi posteriormente submetido a dessorção. Negi *et al.* (2018), relata um conteúdo de artemisinina de 17,3% em peso antes da dessorção. As condições de pressão e temperatura para a dessorção foi semelhante ao da extração anterior. A 15 e 20 MPa o rendimento global diminui quando a temperatura diminui de 323,1 para 313,1 K enquanto os menores rendimentos são obtidos a 333,1 K, a 25 MPa, o rendimento máximo é obtido em 323,1 K. O rendimento global sempre aumenta com a pressão. O maior valor de concentração é de 84% em peso, e é relatado operando a 20 MPa, e 323,1 K e 333,1 K.

Rodrigues *et al.*, (2019) comparou a extração com solvente e a extração com fluido supercrítico da artemisinina na Artemisia annua L. para então definir uma tecnologia industrial e economicamente viável para a obtenção desse composto. A extração com solvente o material vegetal foi extraído a frio com etanol 96 ° GL como solvente usando dois extratores em série. Na extração de fluido supercrítico, foi utilizado como fluido o CO_2 com e sem co-solvente em 9,0g de vegetal em três níveis de temperatura (40, 50 e 60 °C), três níveis de pressão (200, 250 e 300 bar) e três níveis de teor de co-solvente etanol (0, 15 e 25%) conforme tabela 13. Foram investigadas as condições experimentais de temperatura, pressão e uso de co-solvente e o custo dos métodos (figura 22) mostrando que, entre as condições avaliadas no presente estudo, a extração com fluido supercrítico a 60 °C e 250 bar, sem co-solvente, foi a condição de produção mais promissora.

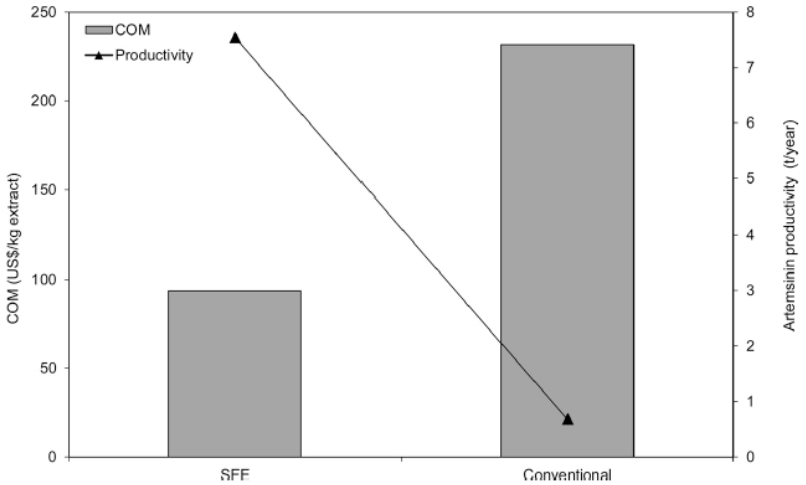
Tabela 13 Rendimento de extração global, teor de artemisinina e rendimento de artemisinina obtido em diferentes condições de extração por extração com fluido supercrítico e extração convencional com etanol.

Temperatura (°C)	Pressão (bar)	X_0 (g/100 g planta) SD = 1.57	ART (g/100 extrato) SD = 4.73	AY (g/100 g planta) SD = 0.06
0% co-solvente				
40	200	3.81	4.38	0.17
	250	4.02	15.24	0.61
	300	4.01	1.90	0.08
50	200	3.34	23.41	0.77
	250	4.90	4.00	0.20
	300	4.00	6.32	0.25
60	200	4.73	12.33	0.58
	250	6.90	11.54	0.80
	300	5.69	14.16	0.81
15% co-solvente				
40	200	7.48	1.98	0.15
	250	6.08	1.38	0.08
	300	7.76	1.66	0.13
50	200	3.17	3.62	0.12
	250	5.85	1.41	0.08
	300	9.55	1.93	0.18
60	200	7.11	1.44	0.10
	250	7.72	0.80	0.05
	300	4.99	1.04	0.17
25% co-solvente				
40	200	5.36	1.59	0.10
	250	4.84	1.30	0.06
	300	5.55	1.09	0.06
50	200	6.25	1.86	0.12
	250	7.04	1.68	0.12
	300	8.55	4.47	0.38
60	200	5.37	1.52	0.08
	250	5.07	1.08	0.06
	300	7.66	2.24	0.17
Extração convencional		12 ± 1	6.0 ± 0.5	0.7 ± 0.5

LEGENDA: X_0: Rendimento de extração global; ART: conteúdo de artemisinina; AY: rendimento de artemisinina; SD: Desvio padrão.

Fonte: RODRIGUES *et al.*, 2019, p.339.

Figura 22 Comparação do custo de fabricação (COM) e produtividade anual de artemisinina para extração com fluido supercrítico (SFE) para 60 °C e 250 bar; capacidade de 500 L e extração convencional com etanol.



Fonte: RODRIGUES *et al.*, 2019, p.341.

A tagitinina C foi extraída de folhas Tithonia diversifolia com os métodos de ultrassom e maceração em Silva *et al.* (2017), onde foram considerados os fatores experimentais: tempo de extração de 30 e 60 minutos, relação sólido:líquido de 5 e 10 g/g e composição etanólica 48 e 96% (p/p), encontrando-se maiores concentrações de tagitinina C de 0,53 mg/mL e 0,71 mg/mL, para maceração dinâmica (DM) e extração assistida por ultrassom (UAE), respectivamente. Todos os parâmetros foram significativos para maiores teores do composto, com a excessão do tempo para o método de ultrassom. Com base nos resultados apresentados na tabela 14, Silva *et al.* (2017) concluiu que a extração assistida por ultrassom foi mais eficaz do que a maceração dinâmica para extração desse metabolito.

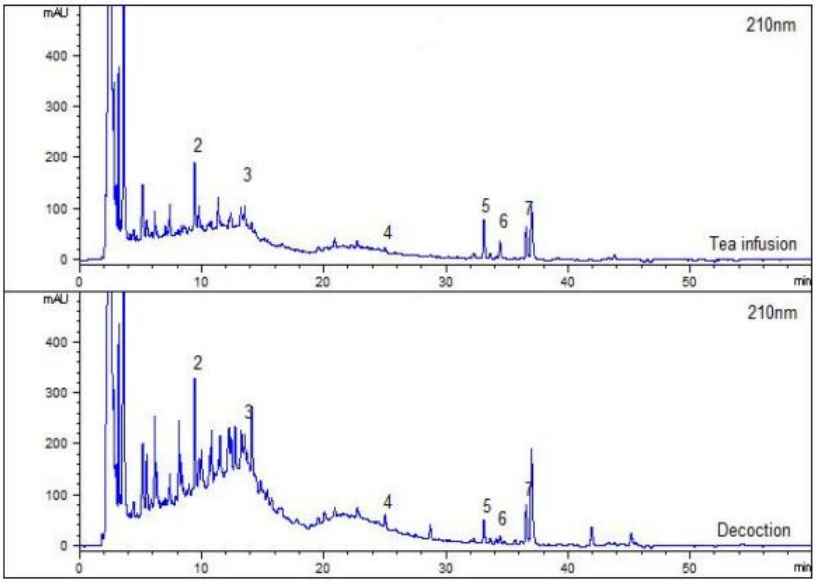
Tabela 14 Resultados das extrações e suas diversas condições.

Amostra	Composição etanólica (%)	Relação sólido/líquido	Tempo de extração	Rendimento (mg/mL) maceração	Rendimento (mg/mL) ultrassom
1	96	5	30	0,25±0,02	0,35±0,01
2	96	10	30	0,47±0,06	0,65±0,15
3	96	5	60	0,28±0,03	0,35±0,01
4	96	10	60	0,53±0,05	0,71±0,01
5	48	5	30	0,18±0,01	0,17±0,05
6	48	10	30	0,35±0,01	0,42±0,01
7	48	5	60	0,21±0,02	0,22±0,01
8	48	10	60	0,43±0,03	0,44±0,05

Fonte: SILVA *et al.*, 2017, p.11.

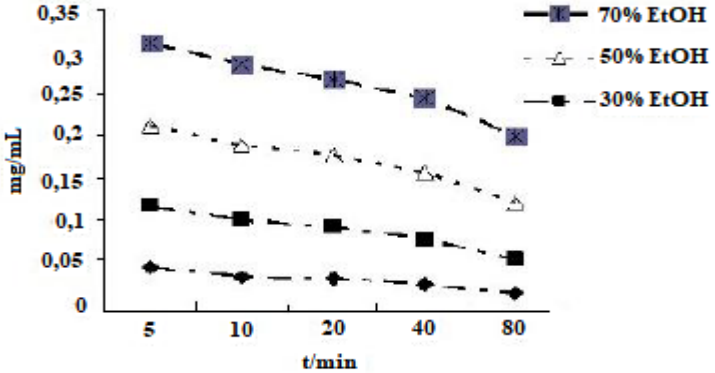
Para a extração de enidrina na *Smallanthus sonchifolius*, Suo *et al.* (2016) usou a extração por decocção com 4 g de amostra em um frasco tampado sendo refluxado com 100 ml de água destilada por 1 hora seguido de resfriamento à temperatura ambiente, a infusão com 4g de amostra em um frasco tampado e 100 mL de água fervente adicionados e deixados em repouso por 1 h. Como demonstrado na figura 23 na decocção, o composto foi diminuído em comparação com o da infusão. Para analisar essa degradação foi utilizado diferentes proporções de etanol, conforme figura 24. O rendimento da extração de enidrina aumentou à medida que a proporção de álcool nos solventes de extração aumentou. Além disso, o teor de enidrina diminuiu de forma dependente do tempo em todos os solventes de extração.

Figura 23 Cromatografia da infusão (acima) e da decocção (abaixo). O pico 5 corresponde a enidrina.



Fonte: SUO *et al.*, 2016, p 381.

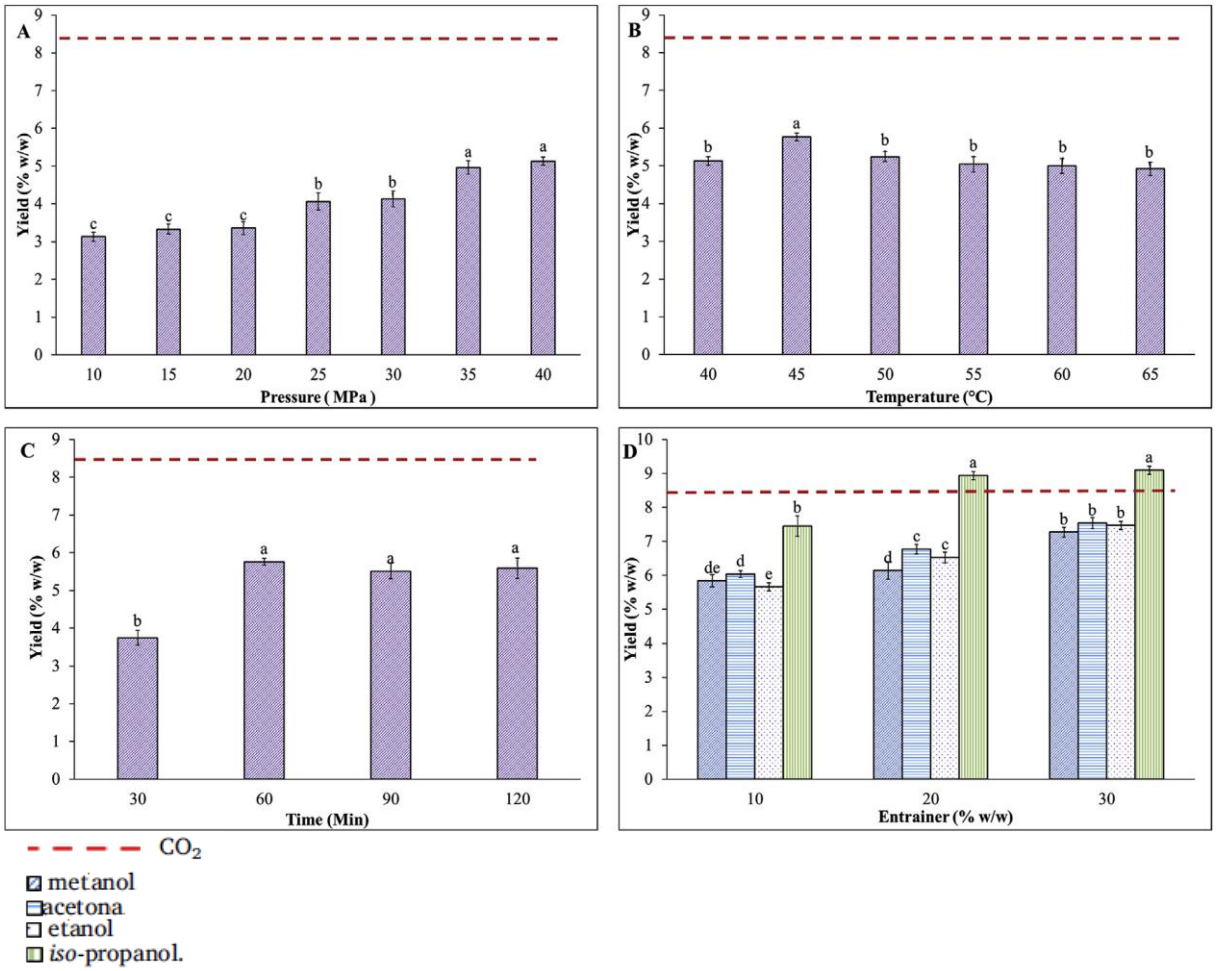
Figura 24 Diminuição dependente do tempo de enidrina em solventes com diferentes proporções de álcool.



Fonte: SUO *et al.*, 2016, p 382.

Vijayan *et al.* (2019), comparou rendimento, composição e bioatividades do extrato de C. aromatica obtido por Soxhlet e fluido supercrítico, onde o Soxhlet apresentou um maior número de lactonas sesquiterpênicas. No Soxhlet, foram usados como solventes o hexano, iso-propanol, etanol, metanol e acetato de etila por 4 horas. Na extração por fluido supercrítico foi utilizado o CO_2 em um processo de 1 hora. As variações de tempo, pressão e temperatura e a comparação entre os métodos estão presente na figura 25. A tabela 15 apresenta os compostos encontrados nesse estudo.

Figura 25 Rendimento de oleorresina pela extração com fluido supercrítico (CO_2) devido ao efeito da (A) pressão (40 °C / 60min), (B) temperatura (40 MPa / 60min), (C) tempo (45 °C / 40 MPa) e (D) Solvente (45 °C / 40 MPa / 60min) em comparação ao Soxhlet.



Fonte: VIJAYAN *et al.*, 2019, p.4.

Tabela 15 Compostos encontrados em extrato a partir do fluido supercrítico (CA1) e do soxhlet (CA2). Rt: tempo de retenção.

R_t (min)	Compounds	CA1	CA2
7.15	Aromaticane F	+	+
7.28	Curcolone (Nehipetol)	+	+
7.49	Unidentified compound-1	+	+
8.33	Dehydrocurdione [1(10),7(11) Germacradiene-5,8-dione]	+	+
8.40	Furanodienone	+	+
8.53	Unidentified compound-2	–	+
9.47	Ermanthin	+	+
9.57	Germacrone-13-al	+	+
9.80	β-Turmerone	+	+
10.61	Aerugidiol	–	+
10.94	(4S)-4-hydroxy-gweicurculactone	+	+
11.16	Germacrone-4,5-epoxide	+	+
11.96	Aromatic (ar-) turmerone (1,3,5,10-Bisabolatetraen-9-one)	+	+
12.22	Curcumenol	–	+
12.61	Zederone	+	+
12.74	*p*-Cymene	+	+
13.15	Curcumapentadecanol	–	+
13.22	α-Turmerone	+	+
13.44	4,5-Dihydroxy-7(11),9-guaiadien-8-one (Procurcumadiol)	+	+
13.96	Aromaticane C	+	+
13.97	Curzerene	+	+
14.48	Curdione	+	+
14.49	3,7-Epoxycaryophyllan-6-one	+	+
14.51	Unidentified compound-7	+	+
14.79	Unidentified compound-8	–	+
14.81	Neocurdione	+	+
14.82	Germacrone	+	+
15.20	Curcumadione	+	+
16.38	Unidentified compound-9	–	+
16.47	Procurcumenol	+	+
26.15	Camphene	+	+
6.69	2-pentanone	+	+
22.60	Camphor	+	–
23.07	Isoborneol/isocamphol	+	+
23.29	Piperazline,1-[15fluro-2-methoxyphenyl)sulfonyl-4-92-furanylcarbonyl	+	–
28.44	Benzofuran, 6-ethenyl-4,5,6,7-tetrahydro-3,6-dimethyl-5-isopropenyl-trans	+	–
31.21	Curdione	+	+
32.06	Velleral/5,6-Azulenedicarboxaldehyde, 1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-2,2,8-trimethyl,(3aα, 8aα)	+	–
32.49	2-(4a,8-Dimethyl-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-naphthalen-2yl)-propioaldehyde	+	–
32.63	4-Oxo-β-isodamascol	+	–

Fonte: Adaptado de VIJAYAN *et al.*, 2019, p.6.

Zhang *et al.* (2020) fez o perfil de polifenóis e sesquiterpenóides da *Muscari turcicum* a patir da maceração, infusão e do Soxhlet. Para a maceração, 5g de amostras foram agitadas com metanol ou água (100 mL) durante a noite à temperatura ambiente; para Soxhlet, 5g da amostra foram extraídas com metanol (100mL) em extrator Soxhlet por 6 horas e; para a infusão, 5g de amostra foi mantida em água fervente (100mL) por 15min. A tabela 16 mostra os valores encontrados de lactonas sesquiterpêncicas, sendo que a maceração com etanol obteve melhor extração para

flores, a infusão para folhas e o Soxhlet para o bulbo, em comparação com todos as partes, a infusão foi o método que obteve melhor resultado.

Tabela 16 Valores semiquantitativos para as lactonas sesquiterpênicas totais.

Partes	Métodos-Solventes	Lactonas sesquiterpênicas
Flor	Maceração-àgua	2.44 ± 0.04
	Infusão	4.63 ± 0.30
	Maceração-metanol	5.30 ± 0.21
	Soxhlet-metanol	2.44 ± 0.10
Folhas	Maceração-àgua	2.89 ± 0.11
	Infusão	6.95 ± 0.44
	Maceração-metanol	3.44 ± 0.66
	Soxhlet-metanol	2.35 ± 0.40
Bulbo	Maceração-àgua	1.35 ± 0.14
	Infusão	2.62 ± 0.37
	Maceração-metanol	3.22 ± 0.28
	Soxhlet-metanol	3.71 ± 0.43

Fonte: Adaptação de ZHANG *et al.*, 2020, p.153.

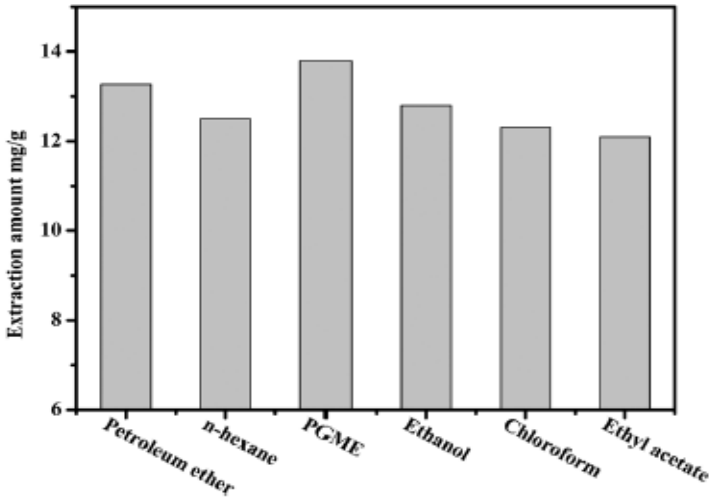
Zhang *et al.* (2018) estudou a eficiência do ultrassom para extração da artemisinina na *Artemisia annua* L. A pesquisa foi desenvolvida fazendo um comparativo entre a extração por Soxhlet e por ultrassom com o uso de monoeter, éter de petróleo, hexano, etanol, clorofórmio e acetato de etila. Os experimentos de extração assistida por ultrassom foram operados nas mesmas condições: 1,0g de amostra foi misturado com 20 mL de monoeter (na tabela 17 apresenta a comparação entre monoéteres com maior eficiência do PGME) e, extraído por 30 min. A extração com solvente foi realizada pela mistura de 1,0g da amostra com cada solvente (clorofórmio, etanol e acetato de etila) sob agitação. A extração Soxhlet foi realizada a 60 °C com o hexano e o éter de petróleo como solventes. Os resultados obtidos foram apresentados na figura 26.

Tabela 17 Comparação da extração por ultrassom com diferentes monoéteres.

Monoéter	Quantidade de extração de artemisinina (mg g^{-1})
EGME	12,72
PGME	13,26
Dipropileno glicol	14,06
Tripropileno glicol	14,83

Fonte: Adaptado de ZHANG *et al.*, 2018, p.716.

Figura 26 Comparação da abordagem PGME-Ultrassom com métodos convencionais.



Fonte: ZHANG *et al.*, 2018, p.720.

Zheleva-Dimitrova *et al.* (2020) avaliou os efeitos da maceração, Soxhlet, ultrasson e extração assistida por homogeneizador o metanol como solvente na composição química e potencial biológico da *Synedrella nodiflora*. Em todos os métodos foram utilizados 5g de amostra. Na extração assistida por homogeneizador os materiais foram extraídos usando um ultra-turrax por 5 min, no ultrassom a extração durou uma hora a 30 °C, 24 horas na maceração em temperatura ambiente e, 6 horas em um parelho Soxhlet. A tabela 18 mostra as lactonas sesquiterpênicas encontradas e quais técnicas a obtiveram na extração.

Tabela 18 Avaliação das lactonas sesquiterpênicas encontradas

Fórmula	Estrutura	Método de extração
$C_{15}H_{20}O_3$	Partenolideo	Homogeneizador
$C_{15}H_{20}O_2$	Artemisinina	Homogeneizador, Ultrassom, Maceração, Soxhlet
$C_{15}H_{20}O_2$	Costunolideo	Homogeneizador, Ultrassom

Fonte: Adaptação de ZHELEVA-DIMITROVA *et al.*, 2020, p. 38.

6. CONCLUSÃO

Este estudo buscou investigar dentre a diversidade dos métodos de extração, qual o mais adequado quando o objetivo da pesquisa a ser realizada, tem enfoque nas lactonas sesquiterpênicas. O mesmo, visa contribuir para trabalhos futuros nessa área, direcionando o pesquisador para aquisição do maior teor possível de sesquiterpenlactonas dos extratos que serão estudados, pois fornece informações de qual melhor método de extração para a preservação e obtenção desses metabolitos em questão.

As maiores limitações encontradas para desenvolvimento desde trabalho foram: o grande número de fatores que provocam interferência nos valores de interesse ao estudo, provocando assim uma heterogeneidade das informações; heterogeneidade das fontes e formas de pesquisa, devido a diversidade de vegetais e da composição destes, bem como os diferentes métodos e condições aplicadas a estes, apresentando variações físico-químicas nos estudos e, por consequência, inomogeneidade dos métodos aplicados.

Através dessa revisão realizada, evidenciou a grande influência da temperatura na eficiência dos métodos de extração e na extração desses compostos, pode-se concluir que o método de extração assistida por ultrassom obteve maior teor de sesquiterpenolactonas em 05 artigos estudados, sendo a técnica mais eficiente no maior número de artigos totais, representando 71,43% do total de artigos que empregaram ela para comparação, levando em conta não somente o teor da extração, mas também fatores como o consumo energético e o tempo que leva a extração, demonstrando assim, ser a melhor técnica de extração para obtenção de extratos mais ricos de compostos sesquiterpenolactonicos.

REFERÊNCIAS

BAJER, Tomáš; SURMOVÁ, Silvie; EISNER, Aleš; VENTURA, Karel; BAJEROVÁ, Petra. Use of simultaneous distillation-extraction, supercritical fluid extraction and solid-phase microextraction for characterisation of the volatile profile of Dipteryx odorata (Aubl.) Willd. **Industrial Crops and Products**, *[S. l.]*, v. 119, p. 313–321, 2018. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.01.055.

BARROS, Natan Roberto De. **EXTRAÇÃO DE LACTUCINA DAS FOLHAS E TALOS DE ALFACE**. 2013. Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, Assis, 2013. Disponível em: https://cepein.femanet.com.br/BDigital/arqTccs/1011290276.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

BRÁS, Teresa; NEVES, Luísa A.; CRESPO, J. G.; DUARTE, Maria F. Effect of extraction methodologies and solvent selection upon cynaropicrin extraction from Cynara cardunculus leaves. **Separation and Purification Technology**, *[S. l.]*, v. 236, p. 116283, 2020. DOI: 10.1016/j.seppur.2019.116283.

BRUICE, Paula Yurkanis. **Química Orgânica**. 4. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. v. 2 Disponível em: https://www.docsity.com/pt/quimica-organica-paula-bruice-vol-2/4901009/.

CHEMAT, Smain; AISSA, Abdallah; BOUMECHHOUR, Abdenour; AROUS, Omar; AIT-AMAR, Hamid. Extraction mechanism of ultrasound assisted extraction and its effect on higher yielding and purity of artemisinin crystals from Artemisia annua L. leaves. **Ultrasonics Sonochemistry**, *[S. l.]*, v. 34, p. 310–316, 2017. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2016.05.046.

CHI, Xiao Feng; YUE, Hui Lan; ZHAO, Xiao Hui; HU, Feng Zu. Obtaining alantolactone and isoalantolactone from Inula racemose Hook.f. by optimized supercritical fluid extraction. **Industrial Crops and Products**, *[S. l.]*, v. 79, p. 63–69, 2016. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.10.025.

CHOI, Ji Young; LEE, Sang Mi; LEE, Hyong Joo; KIM, Young Suk. Characterization of aroma-active compounds in Chinese quince (Pseudocydonia sinensis Schneid) by aroma dilution analyses. **Food Research International**, *[S. l.]*, v. 105, p. 828–835, 2018. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.12.015.

DE FARIA, Emanuelle L. P.; GOMES, Melissa V.; CLÁUDIO, Ana Filipa M.; FREIRE, Carmen S. R.; SILVESTRE, Armando J. D.; FREIRE, Mara G. **Extraction**

and recovery processes for cynaropicrin from Cynara cardunculus L. using aqueous solutions of surface-active ionic liquidsBiophysical Reviews Springer Verlag, , 2018. DOI: 10.1007/s12551-017-0387-y.

FRITZEN, M.; DUTRA, R. L.; CRIVELLI, S. R. M. **FARMACOGNOSIA I**. 1. ed. Rio de Janeiro: SESES, 2016.

GOMES, Silvana Vieira Floresta. Aplicação do planejamento Box-Behnken na otimização de método de extração de flavonóides usando extração acelerada com solventes (ASE) e quantificação de marcadores químicos por CLAE-DAD-UV em espécies do gênero Passiflora. *[S. l.]*, p. 161, 2013.

KEMPES, N. F.; ALVES, W. O.; CAMARGO, C. F.; SANCHES, M. S.; VIDOTO, A.; SILVA, D. O. M.; JACOB, E. A. L. EXTRAÇÃO SIMPLIFICADA DOS PRINCÍPIOS ATIVOS DO CAPIM LIMÃO, Cymbopogon citratus. **Anais do II Encontro PIBID/CAPES/FAI**, Adamantina, p. 12, 2014. Disponível em: http://www.lqfex.eb.mil.br/site/index.php?p=conteudo&pag=c.

LIMA, Renan da Silva. **Extração e caracterização de carotenoides e compostos fenólicos da polpa e do resíduo do processamento da goiaba**. 2019. *[S. l.]*, 2019.

MATOS, F. J. Abreu. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 3. ed. Fortaleza: UFC, 2009.

MOHAMED IBRAHIM, Abir M.; MARTINEZ-SWATSON, Karen A.; BENKACI-ALI, Farid; COZZI, Federico; ZOULIKHA, Ferhat; SIMONSEN, Henrik T. Effects of gamma irradiation and comparison of different extraction methods on sesquiterpene lactone yields from the medicinal plant Thapsia garganica L. (Apiaceae). **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, *[S. l.]*, v. 8, p. 26–32, 2018. DOI: 10.1016/j.jarmap.2017.09.002.

MOREIRA, A. A.; MANDARINO, J. M. G.; CARRÃO PANIZZI, M. C.; OLIVEIRA, M. A. DE; LEITE, R. S.; OLIVEIRA, G. B. A.; SANTOS, H. M. C.; SILVA, C. E. Teste para comprovar a eficiência do método de extração e determinação de ácido fítico em sementes de soja utilizado na Embrapa Soja Material e Métodos Resultados e Discussão. **JORNADA ACADÊMICA DA EMBRAPA SOJA**, *[S. l.]*, p. 1997–1999, 2010. Disponível em: https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/859116/teste-para-comprovar-a-eficiencia-do-metodo-de-extracao-e-determinacao-de-acido-fitico-em-sementes-de-soja-utilizado-na-embrapa-soja. Acesso em: 24 mar. 2021.

NEGI, Arvind Singh; CORTESI, Angelo; KIKIC, Ireneo; BERTUCCO, Alberto; CALABRESE, Massimo; SOLINAS, Dario. Desorption of artemisinin extracts of CIM-Arogya by supercritical carbon dioxide. **Journal of Supercritical Fluids**, *[S. l.]*, v. 133, p. 42–48, 2018. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.09.024.

RAMIREZ, Aldana M.; SAILLARD, Nils; YANG, Ting; FRANSSEN, Maurice C. R.; BOUWMEESTER, Harro J.; JONGSMA, Maarten A. Biosynthesis of Sesquiterpene Lactones in Pyrethrum (Tanacetum cinerariifolium). **PLoS ONE**, *[S. l.]*, v. 8, n. 5, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0065030.

RODRIGUES, Michelle F. F.; SOUSA, Ilza M. O.; VARDANEGA, Renata; NOGUEIRA, Gislaine C.; MEIRELES, M. Angela A.; FOGLIO, Mary Ann; MARCHESE, José A. Techno-economic evaluation of artemisinin extraction from Artemisia annua L. using supercritical carbon dioxide. **Industrial Crops and Products**, *[S. l.]*, v. 132, p. 336–343, 2019. DOI: 10.1016/j.indcrop.2019.02.049.

SILVA, Aline M. R.; FERREIRA, Nayara L. O.; OLIVEIRA, Anselmo E.; LEONARDO, L. Borges; CONCEIÇÃO, Edemilson C. Comparison of ultrasound-Assisted extraction and dynamic maceration over content of tagitinin C obtained from Tithonia diversifolia (Hemsl.) A. gray leaves using factorial design. **Pharmacognosy Magazine**, *[S. l.]*, v. 13, n. 50, p. 270–274, 2017. DOI: 10.4103/0973-1296.204555.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOARES, Nayane Peixoto; SANTOS, Paula Lopes; VIEIRA, Vanessa de Souza; PIMENTA, Vanessa de Souza Cruz; DE ARAÚJO, Eugênio Gonçalves. TÉCNICAS DE PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E SUA IMPORTÂNCIA PARA O ESTUDO DE BIOMOLÉCULAS DERIVADAS DE PLANTAS. **Enciclopédia Biosfera**, *[S. l.]*, v. 13, n. 24, p. 991–1010, 2016. DOI: 10.18677/encibio_2016b_094.

SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig B.; SNYDER, Scott A. **Organic Chemistry**. 12. ed. Rio de Janeiro: Wiley, 2016.

STUMPF, Beate; KÜNNE, Margitta; MA, Lan; XU, Menglu; YAN, Feng; PIEPHO, Hans Peter; HONERMEIER, Bernd. Optimization of the extraction procedure for the determination of phenolic acids and flavonoids in the leaves of globe artichoke (Cynara cardunculus var. scolymus L.). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, *[S. l.]*, v. 177, p. 112879, 2020. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112879.

SÜLSEN, Valeria P.; MARTINO, Virginia S. **Sesquiterpene lactones:**

Advances in their chemistry and biological aspects. Buenos Aires: Springer International Publishing, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-78274-4.

SUO, Tianjiao; WANG, Xiaotong; LI, Dewei; AUNG, Khinkhin Win; RAN, Xiaoku; DOU, Deqiang; DONG, Feng. Extraction of yacon leaves enhances enhydrin degradation. **Journal of the Chemical Society of Pakistan**, *[S. l.]*, v. 38, n. 2, p. 379–383, 2016.

TOFFOLI, Ana Lúcia De; LANÇAS, Fernando Mauro. Recentes avanços da microextração em fase sólida no tubo (in-tube SPME) e sua aplicação em análises ambientais e alimentícias. **Scientia Chromatographica**, *[S. l.]*, v. 7, n. 4, p. 297–315, 2015. DOI: 10.4322/sc.2016.011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4322/sc.2016.011.

VADINAL, Rodolfo Balthazar. **Desenvolvimento de modelos para torre de vácuo de refinaria de petróleo: da abordagem robusta ao treinamento de operadores**. 2011. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, *[S. l.]*, 2011.

VERA, Ysrael Marrero. **Separação de Terras Raras a partir da Extração por Solvente: Revisão sobre o uso dos extratantes ácidos Organofosforados**. 1. ed. Rio de Janeiro: CETEM, 2015.

VIJAYAN, Umesh Kannamangalam; VARAKUMAR, Sadineni; SINGHAL, Rekha S. A comparative account of extraction of oleoresin from Curcuma aromatica Salisb by solvent and supercritical carbon dioxide: Characterization and bioactivities. **LWT**, *[S. l.]*, v. 116, p. 108564, 2019. DOI: 10.1016/j.lwt.2019.108564.

ZHANG, Leilei; ROCCHETTI, Gabriele; ZENGIN, Gokhan; AK, Gunes; YILDIZTUGAY, Evren; MAHOMOODALLY, Mohamad Fawzi; PICOT-ALLAIN, Marie Carene Nancy; LUCINI, Luigi. Profiling of polyphenols and sesquiterpenoids using different extraction methods in Muscari turcicum, an endemic plant from Turkey. **Industrial Crops and Products**, *[S. l.]*, v. 154, p. 112626, 2020. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112626.

ZHANG, Yongqiang; PRAWANG, Phongphat; LI, Chunshan; MENG, Xiangzhan; ZHAO, Yu; WANG, Hui; ZHANG, Suojiang. Ultrasonic assisted extraction of artemisinin from: Artemisia Annua L. using monoether-based solvents. **Green Chemistry**, *[S. l.]*, v. 20, n. 3, p. 713–723, 2018. DOI: 10.1039/c7gc03191b.

ZHELEVA-DIMITROVA, Dimitrina; SINAN, Kouadio Ibrahime; ETIENNE, Ouattara Katinan; ZENGIN, Gokhan; GEVRENOVA, Reneta; MAHOMOODALLY, Mohamad Fawzi; LOBINE, Devina; MOLLICA, Adriano. Chemical composition and

biological properties of Synedrella nodiflora (L.) Gaertn: A comparative investigation of different extraction methods. **Process Biochemistry**, *[S. l.]*, v. 96, p. 202–212, 2020. DOI: 10.1016/j.procbio.2020.06.002.

ANEXO

Anexo 1 Lista de artigos e motivos da exclusão.

Autor	Razão de exclusão
SALIH *et al.*, 2016	Fez a análise de apenas um tipo de extração
AHMADI *et al.*, 2020 ALARA; ABDURAHMAN; OLALERE, 2020 BALDINO; DELLA PORTA; REVERCHON, 2017 BALDINO; REVERCHON; DELLA PORTA, 2017 BEHARAV *et al.*, 2020 BEN SALAH *et al.*, 2019 BRÁS *et al.*, 2020b CHEN *et al.*, 2016 CVETKOVIĆ *et al.*, 2020 DIENAITé *et al.*, 2018 DIMKIĆ *et al.*, 2020 HESHMATI AFSHAR *et al.*, 2018 JEDREJEK *et al.*, 2019 JIN *et al.*, 2020 KARAKET *et al.*, 2018 LIMA *et al.*, 2020 LIU *et al.*, 2018 MOHAN; GUPTA, 2017 PROTTI *et al.*, 2019 RAMADANI *et al.*, 2018 SAHU *et al.*, 2018 SARIKURKCU; JESZKA-SKOWRON; OZER, 2020 SCAVO *et al.*, 2019, 2020 SILVA *et al.*, 2017 VILLANUEVA-BERMEJO *et al.*, 2017 YANG *et al.*, 2020	Apresenta apenas um método de extração
ALARA *et al.*, 2018 ALBAYRAK; ATASAGUN; AKSOY, 2017 EIDI *et al.*, 2020 FAVARETO *et al.*, 2017 GHADAGE *et al.*, 2017 LIU, Z.; ZU; YANG, 2017 NIE *et al.*, 2017 SADEH *et al.*, 2019 SEABRA *et al.*, 2019 STUMPF *et al.*, 2020 SUT *et al.*, 2019 VIDIC *et al.*, 2018	Não apresentou o teor ou rendimento de lactonas sesquiterpênicas

Referências do anexo 1

AHMADI, Seyede Zahra *et al.* Deciphering morpho-physiological and phytochemical attributes of Tanacetum parthenium L. plants exposed to C60 fullerene and salicylic acid. **Chemosphere**, [*s. l.*], v. 259, p. 127406, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127406

ALARA, O R *et al.* Microwave-assisted extraction of Vernonia amygdalina leaf for optimal recovery of total phenolic content. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, [*s. l.*], v. 10, n. April, p. 16–24, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2018.04.004

ALARA, O R; ABDURAHMAN, N H; OLALERE, O A. Ethanolic extraction of flavonoids, phenolics and antioxidants from Vernonia amygdalina leaf using two-level factorial design. **Journal of King Saud University - Science**, [*s. l.*], v. 32, n. 1, p. 7–16, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.08.001

ALBAYRAK, Sevil; ATASAGUN, Bayram; AKSOY, Ahmet. Comparison of phenolic components and biological activities of two Centaurea sp. obtained by three extraction techniques. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [*s. l.*], v. 10, n. 6, p. 599–606, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.06.010

BALDINO, Lucia; DELLA PORTA, Giovanna; REVERCHON, Ernesto. Supercritical CO2 processing strategies for pyrethrins selective extraction. **Journal of CO2 Utilization**, [*s. l.*], v. 20, p. 14–19, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jcou.2017.04.012

BALDINO, Lucia; REVERCHON, Ernesto; DELLA PORTA, Giovanna. An optimized process for SC-CO2 extraction of antimalarial compounds from Artemisia annua L. **Journal of Supercritical Fluids**, [*s. l.*], v. 128, n. March, p. 89–93, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.05.018

BEHARAV, Alex *et al.* Variation of sesquiterpene lactone contents in Lactuca altaica natural populations from Armenia. **Biochemical Systematics and Ecology**, [*s. l.*], v. 90, p. 104030, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104030

BEN SALAH, Hichem *et al.* LC-ESI-MS/MS Phenolic Profile of Volutaria lippii (L.) Cass. Extracts and Evaluation of Their in Vitro Antioxidant, Antiacetylcholinesterase, Antidiabetic, and Antibacterial Activities. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [*s. l.*], v. 2019, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2019/9814537

BRÁS, Teresa *et al.* Ultrasound assisted extraction of cynaropicrin from Cynara cardunculus leaves: Optimization using the response surface methodology and the effect of pulse mode. **Industrial Crops and Products**, [*s. l.*], v. 150, p. 112395, 2020b. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112395

CHEN, Fengli *et al.* A new approach for obtaining trans-resveratrol from tree peony seed oil extracted residues using ionic liquid-based enzymatic hydrolysis in situ extraction. **Separation and Purification Technology**, [*s. l.*], v. 170, p. 294–305, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.seppur.2016.06.056

CVETKOVIĆ, Mirjana *et al.* Integration of dry-column flash chromatography with NMR and FTIR metabolomics to reveal cytotoxic metabolites from Amphoricarpos autariatus. **Talanta**, [*s. l.*], v. 206, p. 120248, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120248

DIENAITĖ, Lijana *et al.* Valorization of six Nepeta species by assessing the antioxidant potential, phytochemical composition and bioactivity of their extracts in cell cultures. **Journal of Functional Foods**, [*s. l.*], v. 45, n. April, p. 512–522, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.04.004

DIMKIĆ, Ivica *et al.* New perspectives of purple starthistle (Centaurea calcitrapa) leaf extracts: phytochemical analysis, cytotoxicity and antimicrobial activity. **AMB Express**, [*s. l.*], v. 10, n. 1, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13568-020-01120-5

EIDI, Shima *et al.* Selective isolation of sesquiterpene coumarins from asafoetida using dummy molecularly imprinted solid phase extraction method. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, [*s. l.*], v. 1138, p. 121943, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.121943

FAVARETO, Rogério *et al.* Study of the supercritical extraction of Pterodon fruits (Fabaceae). **Journal of Supercritical Fluids**, [*s. l.*], v. 128, n. December 2016, p. 159–165, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.05.028

GHADAGE, Dhanaji M *et al.* Extraction efficiency, phytochemical profiles and antioxidative properties of different parts of Saptarangi (Salacia chinensis L.) – An important underutilized plant. **Biochemistry and Biophysics Reports**, [*s. l.*], v. 12, p. 79–90, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.08.012

HESHMATI AFSHAR, Fariba *et al.* Screening of anti-malarial activity of different extracts obtained from three species of scrophularia growing in Iran. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, [*s. l.*], v. 17, n. 2, p. 668–676, 2018. Disponível em:

https://doi.org/10.22037/ijpr.2018.2223

JEDREJEK, Dariusz *et al.* Comparative phytochemical, cytotoxicity, antioxidant and haemostatic studies of Taraxacum officinale root preparations. **Food and Chemical Toxicology**, [*s. l.*], v. 126, p. 233–247, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.017

JIN, Yan *et al.* Mixing of menthol-based hydrophobic deep eutectic solvents as a novel method to tune their properties. **Journal of Molecular Liquids**, [*s. l.*], v. 301, p. 112416, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112416

KARAKET, Netiya *et al.* Metabolic disturbance and phytochemical changes in Andrographis paniculata and possible action mode of andrographolide. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, [*s. l.*], v. 8, n. 2, p. 85–91, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.4103/2221-1691.225618

LIMA, Rafaely N *et al.* Selective amides extraction and biological activity from Piper hispidum leaves using the supercritical extraction. **Journal of Supercritical Fluids**, [*s. l.*], v. 157, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.104712

LIU, Xiaojie *et al.* Broad range chemical profiling of natural deep eutectic solvent extracts using a high performance thin layer chromatography–based method. **Journal of Chromatography A**, [*s. l.*], v. 1532, n. 2010, p. 198–207, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.12.009

LIU, Zaizhi; ZU, Yuangang; YANG, Lei. A process to preserve valuable compounds and acquire essential oils from pomelo flavedo using a microwave irradiation treatment. **Food Chemistry**, [*s. l.*], v. 224, p. 172–180, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.12.027

MOHAN, Shikha; GUPTA, Damodar. Phytochemical analysis and differential in vitro cytotoxicity assessment of root extracts of Inula racemosa. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [*s. l.*], v. 89, p. 781–795, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.053

NIE, Chenzhipeng *et al.* Optimization of water-soluble polysaccharides from stem lettuce by response surface methodology and study on its characterization and bioactivities. **International Journal of Biological Macromolecules**, [*s. l.*], v. 105, p. 912–923, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.125

PROTTI, Michele *et al.* Analysis of Artemisia annua extracts and related products by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry coupled to sample treatment miniaturisation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical**

Analysis, [*s. l.*], v. 174, p. 81–88, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.044

RAMADANI, Arba P *et al.* Antiprotozoal properties of Indonesian medicinal plant extracts. **Journal of Herbal Medicine**, [*s. l.*], v. 11, n. June, p. 46–52, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.hermed.2017.06.004

SADEH, Dganit *et al.* Interactive effects of genotype, seasonality and extraction method on chemical compositions and yield of essential oil from rosemary (Rosmarinus officinalis L.). **Industrial Crops and Products**, [*s. l.*], v. 138, n. November 2018, p. 111419, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.05.068

SAHU, Neha *et al.* Extraction, fractionation and re-fractionation of Artemisia nilagirica for anticancer activity and HPLC-ESI-QTOF-MS/MS determination. **Journal of Ethnopharmacology**, [*s. l.*], v. 213, p. 72–80, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.029

SALIH, E. Y.A. *et al.* Tannins, flavonoids and stilbenes in extracts of African savanna woodland trees Terminalia brownii, Terminalia laxiflora and Anogeissus leiocarpus showing promising antibacterial potential. **South African Journal of Botany**, [*s. l.*], v. 108, p. 370–386, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.sajb.2016.08.020

SARIKURKCU, Cengiz; JESZKA-SKOWRON, Magdalena; OZER, Mehmet Sabih. Valeriana dioscoridis aerial parts' extracts - A new source of phytochemicals with antioxidant and enzyme inhibitory activities. **Industrial Crops and Products**, [*s. l.*], v. 148, p. 112273, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112273

SCAVO, Aurelio *et al.* Leaf extracts of cultivated cardoon as potential bioherbicide. **Scientia Horticulturae**, [*s. l.*], v. 261, n. November 2018, p. 109024, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.scienta.2019.109024

SCAVO, Aurelio *et al.* The extraction procedure improves the allelopathic activity of cardoon (Cynara cardunculus var. altilis) leaf allelochemicals. **Industrial Crops and Products**, [*s. l.*], v. 128, p. 479–487, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.053

SEABRA, Inês J *et al.* Two-step high pressure solvent extraction of walnut (Juglans regia L.) husks: ScCO2 + CO2/ethanol/H2O. **Journal of CO2 Utilization**, [*s. l.*], v. 34, n. April, p. 375–385, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jcou.2019.07.028

SILVA, Elviscley De O. *et al.* Box-behnken experimental design for extraction of artemisinin from artemisia annua and validation of the assay method. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [*s. l.*], v. 27, n. 4, p. 519–524, 2017. Disponível em:

https://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.03.002

STUMPF, Beate; KÜNNE, Margitta; MA, Lan; XU, Menglu; YAN, Feng; PIEPHO, Hans Peter; HONERMEIER, Bernd. Optimization of the extraction procedure for the determination of phenolic acids and flavonoids in the leaves of globe artichoke (Cynara cardunculus var. scolymus L.). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, *[S. l.]*, v. 177, p. 112879, 2020. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112879.

SUT, Stefania *et al.* Influence of different extraction techniques on the chemical profile and biological properties of Anthemis cotula L.: Multifunctional aspects for potential pharmaceutical applications. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [*s. l.*], v. 173, p. 75–85, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.028

VIDIC, Danijela *et al.* Effects of Different Methods of Isolation on Volatile Composition of Artemisia annua L. **International Journal of Analytical Chemistry**, [*s. l.*], v. 2018, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2018/9604183

VILLANUEVA-BERMEJO, David *et al.* Supercritical fluid extraction of Bulgarian Achillea millefolium. **Journal of Supercritical Fluids**, [*s. l.*], v. 119, p. 283–288, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.supflu.2016.10.005

YANG, Yi *et al.* A strategy based on liquid-liquid-refining extraction and high-speed counter-current chromatography for the bioassay-guided separation of active compound from Taraxacum mongolicum. **Journal of Chromatography A**, [*s. l.*], v. 1614, n. xxxx, p. 460727, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460727