v7.n5.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

HINOKIFLAVONA: PERSPECTIVAS BIOLÓGICAS E DISTRIBUIÇÃO EM ESPÉCIES NATURAIS

HINOKIFLAVONE: BIOLOGICAL PERSPECTIVES AND DISTRIBUTION IN NATURAL SPECIES

HINOKIFLAVONA: PERSPECTIVAS BIOLÓGICAS Y DISTRIBUCIÓN EN ESPECIES NATURAL

Wellington Estefânio de Lima Silva[1], Jayro Wilker de Souza[2], Gislaine Bezerra da Silva[3], Elayne Bessa Ferreira Pinheiro[4]

e757763
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i5.7763

PUBLICADO: 05/2026

RESUMO

A hinokiflavona é um biflavonoide isolado pela primeira vez em 1958 a partir de *Chamaecyparis obtusa*, sendo encontrada predominantemente em gimnospermas e em algumas pteridófitas. Do ponto de vista estrutural, é formada pela dimerização de duas unidades de apigenina ligadas por uma ponte C–O–C, característica que lhe confere estabilidade química e está associada à sua ampla diversidade de atividades biológicas. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo identificar a distribuição da hinokiflavona em espécies vegetais, bem como descrever as atividades farmacológicas e biológicas relatadas na literatura científica. Para isso, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, conduzida por meio de buscas sistemáticas nas bases de dados ACS Publication, PubMed, Researchgate e Sciencedirect. Utilizaram-se os descritores "*hinokiflavone", "biological activity"* e *"medicinal plants",* combinados por operadores booleanos. Foram incluídos artigos originais em periódicos indexados que abordassem o isolamento, a caracterização química, a ocorrência botânica e as atividades biológicas da substância. Após a triagem por títulos, resumos e leitura na íntegra, os estudos selecionados tiveram seus dados organizados e analisados de forma descritiva. Como resultado, observou-se ampla distribuição da hinokiflavona em espécies pertencentes às famílias Anacardiaceae, Clusiaceae, Cupressaceae, Ochnaceae e Selaginellaceae. Além disso, evidências experimentais indicam que o composto apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, antimicrobianas, antivirais e cardioprotetoras. Dessa forma, os achados reforçam a relevância farmacológica da hinokiflavona e destacam seu potencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e para investigações futuras acerca de seus mecanismos de ação e aplicações clínicas.

PALAVRAS-CHAVE: Hinokiflavona. Biflavonoide. Atividades Farmacológicas. Biológicas.

ABSTRACT

Hinokiflavone is a biflavonoid first isolated in 1958 from Chamaecyparis obtusa, found predominantly in gymnosperms and some pteridophytes. From a structural point of view, it is formed by the dimerization of two apigenin units linked by a C–O–C bridge, a characteristic that

[1] Licenciado em Química (UFRPE); Graduando em Licenciatura em Física (IFSertãoPE).
[2] Licenciado em Química (UFRPE); Professor efetivo de Química da rede estadual da Paraíba.
[3] Licenciado em Química (UFRPE); Mestranda em Química (UFPE).
[4] Doutora em Química (UFC); Professora adjunta da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Serra Talhada.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

gives it chemical stability and is associated with its wide range of biological activities. In this context, this study aimed to identify the distribution of hinokiflavone in plant species, as well as to describe the pharmacological and biological activities reported in the scientific literature. To this end, an integrative literature review was conducted through systematic searches in the ACS Publication, PubMed, Researchgate, and Sciencedirect databases. The descriptors "hinokiflavone," "biological activity," and "medicinal plants" were used, combined by Boolean operators. Original articles in indexed journals that addressed the isolation, chemical characterization, botanical occurrence, and biological activities of the substance were included. After screening titles, abstracts, and full texts, the selected studies had their data organized and analyzed descriptively. As a result, a wide distribution of hinokiflavone was observed in species belonging to the families Anacardiaceae, Clusiaceae, Cupressaceae, Ochnaceae, and Selaginellaceae. Furthermore, experimental evidence indicates that the compound has antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, antimicrobial, antiviral, and cardioprotective properties. Thus, the findings reinforce the pharmacological relevance of hinokiflavone and highlight its potential for the development of new therapeutic strategies and for future investigations into its mechanisms of action and clinical applications.

KEYWORDS: *Hinokiflavone. Biflavonoid. Pharmacological Activities. Biological.*

RESUMEN
La hinokiflavona es un biflavonoide aislado por primera vez en 1958 de Chamaecyparis obtusa y se encuentra predominantemente en gimnospermas y algunas pteridofitas. Estructuralmente, se forma mediante la dimerización de dos unidades de apigenina unidas por un puente C-O-C, característica que le confiere estabilidad química y se asocia con su amplia diversidad de actividades biológicas. En este contexto, este estudio tuvo como objetivo identificar la distribución de la hinokiflavona en especies vegetales, así como describir las actividades farmacológicas y biológicas reportadas en la literatura científica. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica integradora mediante búsquedas sistemáticas en las bases de datos ACS Publication, PubMed, Researchgate y ScienceDirect. Se utilizaron los descriptores "hinokiflavone", "biological activity" y "medicinal plants", combinados con operadores booleanos. Se incluyeron artículos originales de revistas indexadas que abordaran el aislamiento, la caracterización química, la presencia botánica y las actividades biológicas de la sustancia. Tras la selección por títulos, resúmenes y lectura del texto completo, se organizaron y analizaron descriptivamente los datos de los estudios seleccionados. Como resultado, se observó una amplia distribución de hinokiflavona en especies pertenecientes a las familias Anacardiaceae, Clusiaceae, Cupressaceae, Ochnaceae y Selaginellaceae. Además, la evidencia experimental indica que el compuesto presenta propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitumorales, antimicrobianas, antivirales y cardioprotectoras. Por lo tanto, los hallazgos refuerzan la relevancia farmacológica de la hinokiflavona y destacan su potencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y para futuras investigaciones sobre sus mecanismos de acción y aplicaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE*: Hinokiflavona. Biflavonoide. Actividades farmacológicas. Biológicas.*

1. INTRODUÇÃO

Os biflavonoides são reconhecidos por suas variadas atividades farmacológicas, como ações antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, amplamente investigadas em virtude do potencial terapêutico que conferem aos organismos (Bahia *et al.*, 2005). Nesse contexto, a hinokiflavona destaca-se dentro da vasta família dos flavonoides devido à sua configuração

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

química específica, que lhe permite exercer múltiplas ações em diferentes sistemas biológicos. Como biflavonoide, apresenta ampla gama de atividades biológicas e farmacológicas, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, antimicrobianas, antivirais e cardioprotetoras, além de baixa toxicidade (Qin *et al.*, 2022). Estudos recentes também indicam seu potencial de aplicação em alimentos funcionais com efeito hipoglicemiante, contribuindo para a terapia do diabetes (Li *et al*., 2023).

Além disso, a hinokiflavona apresenta particularidades em relação a outros biflavonoides no que se refere à sua biotransformação nas principais vias metabólicas, podendo originar diferentes monoflavonas por meio da clivagem de ligações éter (Chen *et al.,* 2019). Entretanto, apesar de seus efeitos promissores, limitações como baixa solubilidade em água, reduzida biodisponibilidade oral e caracterizações farmacocinéticas ainda incompletas restringem sua aplicação clínica, sendo a maioria dos estudos conduzida em modelos *in vitro* (Liu *et al*., 2025).

Diante do exposto, as informações sobre a hinokiflavona foram coletadas, analisadas e discutidas neste trabalho com o objetivo de identificar sua distribuição em espécies naturais, bem como as atividades farmacológicas e biológicas descritas na literatura. Parte-se do pressuposto de que as informações disponíveis acerca da hinokiflavona, especialmente no que se refere à sua ocorrência em espécies vegetais e às respectivas atividades biológicas, encontram-se dispersas em diferentes estudos.

Essa fragmentação dificulta uma compreensão integrada de seus potenciais farmacológicos e das espécies nas quais foi identificada. Dessa forma, evidencia-se a necessidade de reunir, organizar e analisar criticamente esses dados. Justifica-se, portanto, a realização desta revisão bibliográfica como estratégia para sistematizar e consolidar o conhecimento existente, contribuindo para uma organização crítica das evidências já publicadas.

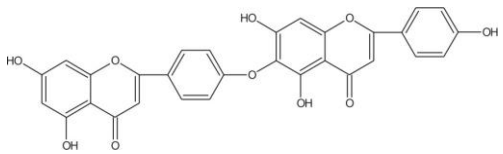
2. REFERENCIAL TEÓRICO

A hinokiflavona foi descoberta por Kariyone e Sawada, no Japão, em 1958, a partir de uma árvore conífera perene nativa de Taiwan e do sul do Japão, pertencente à espécie *Chamaecyparis obtusa* Endlicher, popularmente conhecida como nana gracilis, cedro-nana, cipreste-anão, cipreste-hinoki ou cipreste-japonês (Karimae; Fukui, 1960). O composto foi inicialmente identificado e caracterizado nas folhas secas do cipreste-hinoki, fato que possibilitou, posteriormente, seu isolamento em diversas outras espécies vegetais. Desde então, a hinokiflavona tem despertado interesse científico devido à sua estrutura química, que está associada a múltiplas atividades biológicas e farmacológicas (Goossens; Goossens; Bailly, 2021).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A hinokiflavona, classificada como um biflavonoide pertencente à classe dos flavonoides, é formada pela dimerização de duas moléculas de apigenina e apresenta fórmula molecular $C_{30}H_{18}O_{10}$ (Figura 1) (Fukui; Kawano, 1959). Esse composto integra o subgrupo dos biflavonoides do tipo C–O–C, caracterizado pela presença de uma ligação éter entre as duas unidades de apigenina. Essa ligação confere maior rigidez estrutural e especificidade conformacional à molécula, fatores que influenciam diretamente sua interação com diferentes alvos biológicos (Goossens; Goossens; Bailly, 2021). Dessa forma, sua organização estrutural está intimamente relacionada às propriedades químicas e às atividades biológicas atribuídas à hinokiflavona.

Figura 1. Estrutura da hinokiflavona



Fonte: Figura do autor. 2026.

A presença da hinokiflavona é mais expressiva em gimnospermas e em algumas pteridófitas, sendo relatada em espécies pertencentes a diferentes famílias botânicas. Entre as Anacardiaceae, destacam-se *Anacardium occidentale*, *Mangifera indica*, *Spondias mombin*, *Rhus succedanea* e *Toxicodendron succedaneum*. Na família Clusiaceae, são citadas *Cycas beddomei* e *Garcinia multiflora*. Já na Cupressaceae, incluem-se *Chamaecyparis obtusa* e *Juniperus rigida*, além de *Metasequoia glyptostroboides*, classificada como Cupressaceae ou Taxodiaceae, a depender do sistema taxonômico adotado. Na família Selaginellaceae, destaca-se *Selaginella tamariscina* (Bernardes, 2010).

Essas espécies compreendem principalmente gimnospermas e pteridófitas, além de algumas dicotiledôneas. As folhas constituem a principal parte vegetal utilizada para o isolamento da hinokiflavona, embora, em alguns casos, outras estruturas vegetativas também sejam empregadas. Essa diversidade evidencia a ampla distribuição do composto em distintos grupos botânicos (Ferreira, 2018).

Cabe ressaltar que, além da hinokiflavona, diversos outros metabólitos secundários extraídos dessas plantas apresentam atividades biológicas promissoras, contribuindo para a prevenção e o tratamento de doenças e servindo como base para o desenvolvimento de fármacos modernos (Parveen *et al.,* 2018).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3. MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de caráter descritivo, realizada com o objetivo de analisar as atividades biológicas e farmacológicas da hinokiflavona, bem como identificar as principais espécies vegetais nas quais o composto foi identificado e/ou isolado.

A busca dos dados foi conduzida entre setembro e dezembro de 2025, abrangendo publicações sem restrição de data inicial até o ano de 2025. Foram consultadas bases científicas indexadas, incluindo ACS Publications (7 registros), PubMed (87), *ResearchGate* (74) e *ScienceDirect* (100), totalizando 268 documentos inicialmente identificados. A estratégia de busca foi baseada na combinação dos descritores *"hinokiflavone", "bioflavonoide"* e *"flavone",* utilizando operadores booleanos *(AND, OR)* para ampliar e refinar os resultados, conforme as especificidades de cada base de dados.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em etapas sequenciais e sistematizadas: (1) remoção de duplicatas, considerando que artigos indexados em mais de uma base foram contabilizados apenas uma vez; (2) triagem inicial por meio da leitura de títulos e resumos, com exclusão de estudos claramente não relacionados ao tema; (3) leitura na íntegra dos artigos potencialmente relevantes para confirmação da elegibilidade; e (4) seleção final dos estudos a serem incluídos na análise. Ao final desse processo, 85 estudos foram considerados elegíveis e incluídos na análise, enquanto os demais foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos ou por apresentarem dados insuficientes.

Os critérios de inclusão contemplaram trabalhos que abordassem diretamente o isolamento, a identificação química, a ocorrência em espécies vegetais e/ou as atividades biológicas e farmacológicas da hinokiflavona. Também foram incluídos estudos que investigassem suas propriedades, como atividade antioxidante, anti-inflamatória, antiviral, antitumoral, antimicrobiana, entre outras, desde que apresentassem resultados experimentais, sejam eles *in vitro*, *in vivo* ou *in silico*. Não houve restrição quanto ao idioma ou ao tipo de publicação, incluindo artigos originais, revisões e comunicações curtas, desde que contribuíssem para os objetivos do estudo.

Os critérios de exclusão abrangeram estudos que apenas mencionavam a hinokiflavona de forma secundária, sem apresentar dados experimentais relevantes, sem rigor metodológico ou com informações insuficientes para análise crítica.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram organizados, sistematizados e analisados de forma descritiva, permitindo a integração e discussão crítica das evidências disponíveis na literatura científica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia de busca resultou em 7 registros na ACS Publications, 87 no PubMed, 74 no ResearchGate e 100 no ScienceDirect, totalizando 268 documentos inicialmente identificados. A partir da sistematização desses dados, foi possível discutir de forma integrada a distribuição botânica da hinokiflavona e suas principais propriedades biológicas descritas na literatura.

4.1. Espécies de plantas que a hinokiflavona foi identificada e/ou isolada

A análise dos estudos selecionados permitiu compilar um amplo conjunto de espécies vegetais com registro de identificação e/ou isolamento da hinokiflavona (Quadro 1), evidenciando sua ampla distribuição taxonômica. O composto foi identificado predominantemente em gimnospermas e pteridófitas, com destaque para as famílias Anacardiaceae, Cupressaceae, Clusiaceae, Ochnaceae e Selaginellaceae (Lin *et al.,* 1997; Setyawan, 2011; Hao *et al*., 2023). No entanto, mais do que um padrão meramente descritivo, essa distribuição sugere aspectos relevantes do ponto de vista evolutivo, biossintético e ecológico.

A predominância da hinokiflavona em representantes da família Cupressaceae, incluindo gêneros como *Cupressus*, *Juniperus*, *Chamaecyparis*, *Metasequoia* e *Platycladus*, pode estar associada à conservação de rotas biossintéticas específicas de biflavonoides em gimnospermas (Khabir; Khatoon; Ansari, 1987; Krauze-Baranowska *et al*., 1999; Hao *et al.*, 2023). Esses metabólitos são frequentemente relacionados a mecanismos de defesa química, atuando como agentes antioxidantes e fotoprotetores, além de exercerem atividade antimicrobiana (Yang *et al*., 2018; Zhou *et al.,* 2019). Nesse contexto, a elevada ocorrência do composto nesse grupo sugere uma função adaptativa relacionada à sobrevivência em ambientes sujeitos a estresse abiótico.

De forma convergente, a expressiva ocorrência da hinokiflavona em espécies da família Selaginellaceae, especialmente no gênero *Selaginella*, reforça a hipótese de que biflavonoides desempenham papel central na adaptação de plantas a condições ambientais específicas (Setyawan, 2011; Cao *et al*., 2012; Yin *et al*., 2017). Espécies desse gênero são frequentemente encontradas em ambientes com elevada umidade e baixa luminosidade, o que sugere que a produção de compostos fenólicos, como a hinokiflavona, pode estar associada à regulação do estresse oxidativo e à proteção contra microrganismos (Chen *et al.,* 2020; Lei *et al*., 2021).

Nas angiospermas, a ocorrência da hinokiflavona em espécies como *Anacardium occidentale*, *Mangifera indica* e *Spondias mombin*, bem como em gêneros como *Ouratea* e *Garcinia*, sugere que a capacidade de biossíntese desse biflavonoide não é restrita a grupos basais (Lin; Chen; Lee, 1989; Ferreira, 2018; Ambarwati *et al*., 2024). Contudo, sua distribuição

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mais pontual nesses táxons pode refletir uma expressão diferencial de genes envolvidos na via fenilpropanoide/flavonoide, indicando que fatores genéticos e ambientais modulam sua produção (Huang *et al.,* 2020; Nagarajan *et al*., 2025).

A identificação da hinokiflavona em organismos filogeneticamente distintos, incluindo algas da família Sargassaceae e fungos da família Morchellaceae, amplia ainda mais a complexidade de sua distribuição e levanta hipóteses sobre possíveis eventos de convergência evolutiva ou rotas metabólicas análogas (Haron *et al*., 2022; Zhai; Yan; Wang, 2024). Tal ocorrência sugere que a produção de biflavonoides pode representar uma estratégia bioquímica vantajosa amplamente selecionada.

No que se refere às partes vegetais utilizadas para isolamento, observa-se predominância das folhas, o que pode ser explicado por sua elevada atividade metabólica e exposição direta a fatores ambientais indutores da síntese de compostos fenólicos (Krauze-Baranowska; Poblocka; El-Hela, 2005; Hao *et al*., 2023). Ainda assim, a presença da hinokiflavona em diferentes órgãos, como cones, cascas, frutos, flores e ramos, indica uma distribuição relativamente ampla no organismo vegetal (Darwish *et al.*, 2021; Liu *et al*., 2024).

Do ponto de vista farmacológico, a ampla distribuição da hinokiflavona em diferentes espécies sugere um potencial significativo para prospecção biotecnológica. A recorrente associação do composto a espécies com uso etnomedicinal reforça a hipótese de que suas propriedades biológicas, incluindo atividades antioxidante, anti-inflamatória, antiviral e antitumoral, podem estar diretamente relacionadas à sua função ecológica (Yang *et al*., 2018; Zhou *et al*., 2019; Huang *et al.*, 2020).

Assim, mais do que evidenciar a ocorrência da hinokiflavona na natureza, os dados analisados indicam que sua distribuição não é aleatória, mas possivelmente determinada por pressões evolutivas, funções ecológicas específicas e regulação metabólica. Investigações futuras integrando abordagens fitoquímicas, genômicas e ecológicas poderão elucidar de forma mais aprofundada os mecanismos envolvidos na biossíntese e no papel funcional desse biflavonoide.

Quadro 1. Espécies vegetais com registro de identificação e/ou isolamento da hinokiflavona

Família	Espécie	Região de origem *	Amostras	Autores
Amarantáceas	*Chenopodium formosanum*	África do Sul, Brasil, EUA e Taiwan	Caroço	Miao; Chih, 2018.
Anacardiaceae	*Anacardium occidentale*	Brasil.	Folhas	Ferreira, 2018. Lin *et al.*, 1997.
	Mangifera indica	Brasil, Índia e sudeste da Ásia.	Folhas	Ferreira, 2018.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

	Rhus succedanea	Ásia Oriental Austrália, Nova Zelândia.	Folhas	Correia; David; David, 2006. Huang *et al.*, 2020. Lin, 1997. Lin; Chen; Lee, 1988. Nagarajan *et al.*, 2025. Wang *et al.*, 1998. Yang *et al.*, 2018. Zhou *et al.*, 2019.
	Spondias mombin	Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, México, Peru, Venezuela.	Folhas	Lin; Chen; Lee, 1988.
	Toxicodendron succedaneum	Ásia, Austrália e Nova Zelândia.	Folhas, fruto e madeira	Ahmed *et al.*, 2025. Lin; Chen; Lee,1988. Gurav *et al.*, 2022.
Cycadaceae	*Cycas beddomei*	Ásia, Índia e Andhra Pradesh.	Cones	Das *et al.*, 2005.
	Cycas circinalis	Índia	Folhas	Moawad; Hifnawy, 2017.
	Cycas revoluta	China e Japão	Folhas	Moawad; Hifnawy, 2017.
Clusiaceae	*Garcinia multiflora Champ.*	Ásia.	Galhos e folhas	Lin *et al.*, 1997.
Cupressaceae	*Cupressus cashmeriana*	China, Nepal, Himalaia oriental, Butão e áreas adjacentes, nordeste da Índia.	Folhas	Khabir; Khatoon; Ansari, 1987.
	Cupressus funebris	Sudoeste e centro da China, norte do Vietnã.	Folhas	Hao *et al.*, 2023.
	Cupressus sempervirens	Sul da Europa e do Sudoeste da Ásia.	Folhas	Khabir; Khatoon; Ansari, 1987. Linani *et al.*, 2022.
	Chamaecyparis obtusa	Centro do Japão.	Folhas	Hao *et al.*, 2023. Jang *et al.*, 2023. Liu *et al.*, 2025. Krauze-Baranowska; Pobłocka; El-Hela, 2005.
	Cryptomeria japonica	Centro do Japão.	Folhas e casca	Heieren *et al.*, 2024.
	Cupressocyparis leylandii	Europa e América do Norte.	Folhas e ramos	Krauze-Baranowska *et al.*, 1999.
	Cycas revoluta	América do Norte, América Central e norte da América do Sul, Ásia e sul da Europa.	Folhas	De *et al.*, 2024;
	Cycas thouarsii R.Br.	Costa leste de Madagascar	Folhas	Negm *et al.*, 2021.
	Juniperus communis	América do Norte, Ásia, Europa e região Australásia	Folhas	Kalva *et al.*, 2014. Medvedec *et al.*, 2025. Suganya; Kalva; Seleena, 2011.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

	Juniperus drupacea	Região do Mediterrâneo oriental, Grécia, Turquia, Síria, Líbano e Israel.	Folhas	Sakar; Friedrich, 1984.
	Juniperus formosana	China e Taiwan	Folhas	Hao *et al*., 2023.
	Juniperus horizontalis	No norte da América do Norte, Canadá e leste da Terra Nova.	Folhas	El-Banna *et al*., 2024.
	Juniperus phoenicea	Toda a região do Mediterrâneo, e sobre as montanhas do oeste da Arábia Saudita..	Folhas	Abdel-Kader, 2018. Huang *et al.*, 2020. Yang *et al.*, 2018. Zhou *et al.*, 2019.
	Juniperus rigida	China, Japão, Coreia do Norte, Coreia do Sul, Mongólia e Rússia.	Folhas, fruto	Lee *et al.*, 2018.
	Juniperus Sabina chinensis	Marrocos, Argélia, do centro e sul da Europa, oeste e centro da Ásia, sudoeste da Península Ibérica, Turquia e Sibéria.	Folhas	Hao *et al*., 2023. Lima *et al.*, 2023.
	Juniperus turbinata	Região do Mediterrâneo, Marrocos a Portugal, leste da Turquia e Egito, Madeira e nas Ilhas Canárias, Arábia Saudita perto do Mar Vermelho.	Óleo essencial e partes aéreas	Venditti *et al.*, 2018.
	Juniperus virginiana	Região leste da América do Norte, Medra desde o sudeste do Canadá até o Golfo do México.	Folhas	Hao *et al.*, 2023.
	Metasequoia glyptostroboides	Restrita a uma pequena região da China.	Folhas e ramos	Lin *et al.*, 1997. Gao *et al.*, 2022. Hao *et al.*, 2023. Patel, 2024.
	Platycladus orientalis	China e do Japão.	Cones, ramos e folhas secas.	Darwish *et al*, 2021. Hao *et al.*, 2023. Liu *et al.*, 2024. Shan *et al.*, 2018.
Guttiferae	*Garcinia dulcis*	Indonésia	Folhas	Ambarwati *et al.*, 2024.
	Garcinia forbesii King	Indonésia	Folhas	Ambarwati *et al.*, 2024.
	Garcinia livingstonei	África tropical, da Costa do Marfim a leste até a Somália e ao sul até a África do Sul.	Fruta	Khojah *et al.*, 2024.
Labiadas	*Calamintha nepeta*	Europa e da região mediterrânea.	Óleo essencial	Souleles; Argyriadou; Philianos, 1987.
Lanariaceae	*Lanaria lanata*	Endêmica da costa sul da África do Sul.	Flor	Dora; Edwards, 1991.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Morchellaceae	*Morchella sextelata*	América do Norte e China.	Cogumelo inteiro	Zhai; Yan; Wang, 2024.
Ochnaceae	*Ouratea castaneifolia*	América do Sul.	Folhas e caule	Ferreira, 2018.
	Ouratea hexasperma	América do Sul e Porto Rico.	Folhas	Ferreira, 2018.
	Ouratea parviflora	Brasil.	Caule	Ferreira, 2018.
	Ouratea semiserrata	Brasil.	Caule	Ferreira, 2018.
	Ouratea spectabilis	Brasil.	Folhas	Ferreira, 2018.
Podocarpaceae	*Dacrydium balansae*	Nova Zelândia.	Folha	Coulerie *et al.*, 2012.
	Dacrycarpus imbricatus	Camboja, China, Fiji, Filipinas, Indonésia, Laos, Malásia, Papua-Nova Guiné, Tailândia, Vanuatu e Vietname.	Folhas	Gu *et al.*, 1997.
Sargassaceae	*Sargassum polycystum (Phaeophyceae)*	África do Sul, Austrália, China, Fiji, Guatemala, Madagascar, Malásia,Taiwan	Alga	Haron *et al.,* 2022.
Selaginellaceae	*Selaginella bryopteris*	Arábia Saudita e Índia.	Folha	Liu *et al.*, 2024. Kunert *et al.*, 2008. Setyawan, 2011. Swamy *et al.*, 2006.
	Selaginella chrysocaulos	Do Paquistão à China e à Península Malaia.	Folhas	Swamy; *et al*, 2006.
	Selaginella densiciliata	China	Planta inteira	Meurer; Yu; Valdespino, 2014. Sáez; Alonso; Negueruela, 2014.
	Selaginella doederleinii	Indonésia	Folhas	Pinanti *et al.*, 2021. Geiger; Markham, 2014. Setyawan, 2011.
	Selaginella involvens	China, Índia, Japão, Coréia , Filipinas, Rússia (Sibéria), Taiwan e norte da Tailândia.	Folhas	Lei *et al.*, 2021. Setyawan, 2011.
	Selaginella moellendorffii	Ásia subtropical e Taiwan.	Folhas	Yin *et al.*, 2017. Feng; Li; Setyawan, 2011. Zheng, 2011.
	Selaginella pulvinata	China, Índia e Tailândia.	Folhas	Cao *et al.*, 2012. Setyawan, 2011.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Selaginella sinensis (Desv.) Spring	Da Mongólia à China.	Folhas, galhos e planta inteira	Daí *et al.*, 2006. Feng; Chen; Zhen, 2008. Zhen, 2008. Li *et al.*, 2019. Zhang *et al.*, 2011.
Selaginella selaginoides	Setentrionais da Europa, Norte da Ásia e América do Norte.	Folhas e talos	Geiger; Markham, 1996. Sáez; Alonso; Negueruela, 1994.
Selaginella tamariscina	China , Índia , Japão , Coréia , Filipinas , Rússia (Sibéria), Taiwan e norte da Tailândia.	Folhas e planta inteira	Cao *et al.*, 2012. Chen *et al.*, 2020. Cheng *et al.*, 2008. Huang *et al.*, 2020. Jiang *et al.*, 2020. Kumar *et al.*, 2023. Lin, 1997. Qin *et al.*, 2022. Setyawan, 2011. Shim; Lee; Lee, 2018. Yang *et al.*, 2018. Yin *et al.*, 2016. Yuan *et al.*, 2008. Zhang *et al.*, 2012. Zhang *et al.*, 2011. Zhou *et al.*, 2019.
Selaginella uncinata	América, ásia, Japão e Nova Zelândia.	Folhas	Ma *et al.*, 2003. Setyawan, 2011.

***** Região nativa determinada a partir do arquivo de dados da BioDiversity4all.
Fonte: Quadro do autor. 2026.

4.2. Atividades Farmacológicas e Biológicas

4.2.1. Atividade Antitumoral

A elevada atividade citotóxica da hinokiflavona foi descrita por Lin, Chen e Lee (1988), que observaram uma relação direta entre sua estrutura química, especialmente a presença de grupos hidroxila, e sua interação com células tumorais. Esses grupos hidroxila são capazes de formar ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas com alvos celulares, influenciando a afinidade da molécula por biomoléculas, como proteínas e DNA. Como resultado, a hinokiflavona pode apresentar maior capacidade de interação intracelular, contribuindo para a indução de danos em células de rápida proliferação.

Nos flavonoides, os grupos hidroxila estão frequentemente associados à atividade antioxidante e citotóxica, favorecendo a indução de morte celular em células tumorais (Lin; Chen; Lee, 1988). Além disso, modificações no número e na posição desses grupos podem alterar significativamente a atividade biológica do composto. Conforme demonstrado por Taleb-Contini

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(2002), a substituição de grupos hidroxila por metoxila em posições específicas da molécula pode resultar tanto no aumento quanto na redução da atividade citotóxica, evidenciando a importância da relação estrutura-atividade na modulação dos efeitos farmacológicos.

Adicionalmente, Menezes e Diederich (2021) relatam que a hinokiflavona pode exercer efeitos terapêuticos ao modular diferentes proteínas e enzimas envolvidas no metabolismo, na proliferação e nos mecanismos de sobrevivência celular. De forma complementar, Krupa e Wozniak (2025) destacam seu elevado potencial na terapia do câncer, especialmente por sua capacidade de superar a resistência às quimioterapias convencionais, atuando como inibidora natural da SENP1 (*sentrin-specific protease 1*), enzima relacionada à regulação de processos celulares associados à tumorigênese.

Segundo Patel (2024), a hinokiflavona apresenta atividade antitumoral relevante contra diferentes tipos de câncer, incluindo mama, colorretal, carcinoma espinocelular de esôfago, adenocarcinoma, carcinoma hepatocelular, leucemia mieloide e melanoma. Esses efeitos estão relacionados, principalmente, à ação antiproliferativa e à inibição da metástase, tanto do composto isolado quanto de extratos vegetais que o contêm (Goossens; Goossens; Bailly, 2021).

Estudos conduzidos por Huang *et al.* (2020) e Mbeket, Doungmo e Messi (2025), em câncer de mama, bem como por Zhou *et al.* (2019), em câncer colorretal, e Guo *et al.* (2022), em carcinoma espinocelular de esôfago, demonstraram que a hinokiflavona pode inibir o crescimento e a disseminação de células tumorais por meio da indução de apoptose. Além disso, o composto reduz a migração e a invasão celular, contribuindo para a limitação da metástase. Evidências indicam ainda que a hinokiflavona atua como inibidora da proteína MDM2 (*mouse double minute 2 homolog*), promovendo sua regulação negativa. Considerando que a superexpressão de MDM2 leva à inativação da proteína supressora tumoral p53 (*tumor protein p53*), sua modulação representa um mecanismo promissor, especialmente em neoplasias como o lipossarcoma (Ilic *et al.,* 2022; Karmakar *et al.,* 2025; Zhang *et al.,* 2022).

Ademais, Qin *et al.* (2022) demonstraram que a hinokiflavona exerce efeito antitumoral em células de leucemia mieloide crônica por meio do aumento da expressão da proteína p21 (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1A – CDKN1A*), o que resulta na redução da sobrevivência celular e na interrupção do ciclo celular. Resultados semelhantes foram observados por Mu *et al.* (2020), que relataram a inibição do crescimento de células de carcinoma hepatocelular associada à elevação das proteínas p21 (*CDKN1A*) e p53 (*TP53*), promovendo bloqueio do ciclo celular. Além disso, Hsieh *et al.* (2025) observaram que a hinokiflavona inibe a proliferação de células de câncer de bexiga resistentes à cisplatina, sem apresentar citotoxicidade significativa em células não tumorais.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

No estudo de Lotfi e Jafari-Sabet (2024), evidenciou-se que a hinokiflavona apresenta afinidade relevante pelo sítio de ligação de ATP (adenosina trifosfato) da quinase PIM1 *(proto-oncogene serine/threonine-protein kinase Pim-1*), frequentemente superexpressa glioblastoma multiforme. Essa quinase regula processos como proliferação, sobrevivência e metabolismo celular tumoral por meio da fosforilação de proteínas associadas ao ciclo celular e à apoptose (Herzog *et al.,* 2014). De maneira semelhante, Russell *et al.* (2021) demonstraram, por meio de estudos *in silico*, a interação da hinokiflavona com a quinase PIM3 (*proto-oncogene Pim-3 kinase*), também envolvida em vias inflamatórias e imunológicas.

Mais recentemente, Tabar *et al.* (2025) destacaram o potencial de flavonoides na indução de ferroptose, um tipo de morte celular regulada dependente de ferro. A hinokiflavona demonstrou elevada afinidade pela enzima GPX4 (*glutathione peroxidase 4*), essencial na regulação desse processo, sugerindo potencial terapêutico na supressão tumoral por meio da indução de estresse oxidativo, parada do ciclo celular e apoptose.

Além disso, Yang *et al.* (2018) demonstraram que a hinokiflavona inibe a proliferação de células de melanoma de forma dependente da dose e do tempo. De modo complementar, Peng *et al.* (2022) observaram efeito antitumoral significativo, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, associado à regulação positiva das proteínas pró-apoptóticas caspase-3 (*CASP3*) e caspase-8 (*CASP8*), bem como à regulação negativa da metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9, *matrix metalloproteinase-9*), envolvida na migração e invasão celular. Ensaios experimentais conduzidos por Kalva et al. (2014) confirmaram que a hinokiflavona reduz a atividade da MMP-9, limitando a degradação da matriz extracelular e, consequentemente, a progressão tumoral.

Adicionalmente, Niu *et al.* (2024) relataram o potencial da hinokiflavona como inibidora de enzimas envolvidas no metabolismo, desintoxicação e bioativação de pró-carcinógenos. Estudos *in silico*, por meio de ancoragem molecular e simulações de dinâmica, demonstraram ligação estável ao sítio ativo da enzima SULT1A1 (*sulfotransferase family 1A member 1*), sugerindo possível redução na bioativação de compostos carcinogênicos e modulação da resposta a fármacos.

Ahmed *et al.* (2025) também observaram citotoxicidade relevante da hinokiflavona isolada de *Toxicodendron succedaneum* contra diferentes linhagens tumorais incluindo carcinoma cervical (HeLa), hepatoma, câncer colorretal e glioma. Contudo, a presença de urushiol na planta ressalta a necessidade de padronização e controle de segurança em aplicações terapêuticas.

Apesar do crescente número de evidências acerca do potencial antitumoral da hinokiflavona, a maioria dos estudos disponíveis ainda se concentra em modelos *in vitro* e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

abordagens *in silico*, o que limita a extrapolação direta para aplicações clínicas. Observa-se, ainda, heterogeneidade metodológica significativa entre os estudos, incluindo variações em linhagens celulares, concentrações utilizadas e parâmetros experimentais, dificultando a comparação dos resultados e a definição de doses terapêuticas seguras e eficazes. Além disso, muitos dos mecanismos moleculares propostos baseiam-se em correlações experimentais, carecendo de validação funcional mais robusta *in vivo*. Outro ponto relevante refere-se à baixa solubilidade e biodisponibilidade da hinokiflavona, que comprometem sua eficácia farmacológica, exigindo o desenvolvimento de sistemas de liberação mais eficientes (Chen *et al.*, 2020). Adicionalmente, a ausência de estudos clínicos controlados impede a avaliação de segurança, farmacocinética e possíveis efeitos adversos em humanos. Dessa forma, embora os dados pré-clínicos sejam promissores, a consolidação da hinokiflavona como agente terapêutico depende de investigações mais aprofundadas, especialmente em modelos animais e ensaios clínicos bem delineados, além do aprimoramento de estratégias farmacotécnicas que viabilizem sua aplicação clínica.

4.2.2. Atividade Antimicrobiana

Em estudo conduzido por Menezes e Campos (2021), demonstrou-se que a hinokiflavona e outros biflavonoides naturais apresentam amplo espectro de atividade antimicrobiana, atuando contra vírus, protozoários, bactérias e fungos. Destacam-se seus efeitos sobre agentes etiológicos de diversas doenças, incluindo influenza, síndrome respiratória aguda grave, dengue, HIV/AIDS, infecções por coxsackievírus, hepatites, vírus herpes simplex (HSV) e vírus Epstein–Barr (EBV), além de protozooses, como leishmaniose e malária, infecções bacterianas, como coqueluche, e infecções fúngicas.

A hinokiflavona também demonstra potencial relevante no combate a bactérias resistentes, atuando por meio da modulação de proteínas essenciais à sobrevivência bacteriana. Nesse contexto, Kong *et al.* (2022) identificaram esse composto como um inibidor da protease ClpP (*caseinolytic protease P*), proteína crucial para a virulência e manutenção de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Em modelos murinos, a combinação da hinokiflavona com antibióticos resultou em maior eficácia na proteção contra pneumonia grave causada por MRSA, em comparação ao tratamento isolado com antibióticos. Adicionalmente, Ma *et al.* (2003) relataram atividade antiviral moderada contra o vírus da parainfluenza tipo 3, evidenciando seu potencial além da ação antibacteriana.

No estudo de Coulerie *et al.* (2012), 102 extratos naturais foram avaliados quanto à capacidade de inibir a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) do vírus da dengue tipo 2,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

enzima essencial para a replicação viral. Entre os compostos isolados, quatro biflavonoides, incluindo a hinokiflavona, destacaram-se como potentes inibidores em baixas concentrações. Os autores também identificaram determinantes estruturais relevantes para essa atividade, como a natureza biflavonoide, o número e a posição dos grupos metoxila e a flexibilidade da ligação entre as unidades de apigenina.

A hinokiflavona, isolada de *Rhus succedanea*, apresenta ainda potencial de inibição de enzimas como a protease do HIV-1 e ciclooxigenases, além de atuar na redução do estresse oxidativo. Correia, David e David (2006) demonstraram que flavonoides podem inibir a transcriptase reversa do HIV-1 (*HIV-1 reverse transcriptase – HIV-1 RT*), impedindo a replicação viral. Entretanto, Lin et al. (1997) observaram que a hinokiflavona apresentou atividade limitada ou baixa seletividade contra o HIV-1 em linfócitos humanos, evidenciando a necessidade de investigações adicionais.

Estudos recentes baseados em modelagem molecular indicam potencial antiviral da hinokiflavona contra o SARS-CoV-2. Medina-Barandica *et al.* (2023) e Firouzi e Ashuri (2023) demonstraram que o composto pode desestabilizar a interação entre a proteína spike (S), especialmente o domínio de ligação ao receptor (RBD, *receptor-binding domain*), e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) da célula hospedeira, etapa crítica para a entrada viral. A hinokiflavona apresentou elevada afinidade pela subunidade RBD-S2 (domínio de ligação ao receptor e subunidade 2 da proteína spike), interferindo em regiões-chave para a fusão viral, e, em alguns modelos, superou inibidores de serina protease quanto à afinidade de ligação (Mondal *et al*., 2021).

De forma complementar, estudos utilizando acoplamento molecular, dinâmica molecular e cálculos de energia livre (MM-PBSA), como os de Ristovski *et al.* (2022), Sawant *et al.* (2021) e Joy e Cyriac (2022), identificaram a hinokiflavona como uma das moléculas com alta afinidade de ligação à protease principal do SARS-CoV-2 (Mpro, *main protease*), em alguns casos superando fármacos de referência, como o remdesivir. Ademais, Leon *et al.* (2021) demonstraram, por meio de análises *in silico*, potencial de ação multitarget, especialmente contra a proteína não estrutural nsp3, sugerindo sua aplicação como protótipo no desenvolvimento de fármacos antivirais. Contudo, Majumdar, Karmakar e Pramanik (2022) ressaltam que tais achados necessitam de validação experimental e clínica.

No âmbito farmacocinético, estudos como os de Belhassan *et al.* (2021) e Ninfali *et al.* (2013) indicam que a hinokiflavona apresenta propriedades compatíveis com a regra de Lipinski, incluindo parâmetros favoráveis de biodisponibilidade e segurança em análises *in silico* (ADMET). Esses estudos também evidenciaram forte interação com o sítio ativo da Mpro

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(estrutura PDB: 6LU7), reforçando seu potencial antiviral.

No campo das doenças parasitárias, Tripathi, Dey e Das (2024) identificaram, por meio de acoplamento molecular, a hinokiflavona como um potencial inibidor da enzima cruzipaína (*cruzipain*), essencial para a sobrevivência de *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. Paralelamente, Devi *et al.* (2024) demonstraram que a hinokiflavona pode atuar como inibidora da bomba de efluxo multidroga MepA (*multidrug efflux pump MepA*) em *Helicobacter pylori*, contribuindo para o aumento da eficácia de antibióticos.

Nesse contexto, Aruwa e Sabiu (2025) destacam que produtos naturais de origem vegetal, como a hinokiflavona e outros biflavonoides, representam alternativas promissoras frente ao avanço da resistência antimicrobiana, especialmente por atuarem em múltiplos alvos moleculares.

4.2.3. Atividades Antitrombóticas e Anti-inflamatória

A hinokiflavona apresenta potencial significativo como agente anti-inflamatório e antitrombótico, atuando sobre mediadores inflamatórios, como endotoxinas e interleucina-1β (IL-1β). Nesse contexto, o composto demonstra eficácia na inibição da atividade pró-coagulante de monócitos (Gehrke, 2012). Quando ativados por estímulos inflamatórios, esses monócitos aderem ao endotélio vascular e aumentam a expressão de fatores que promovem a coagulação sanguínea, contribuindo para condições de risco, como trombose (Hudson *et al.,* 2018). A hinokiflavona atua reduzindo a adesão celular e a conversão dos monócitos para um fenótipo pró-coagulante (Correia; David; David, 2006).

Corroborando esses achados, Lale *et al.* (1996) avaliaram 65 flavonoides naturais quanto à capacidade de inibir a atividade pró-coagulante de monócitos humanos estimulados por endotoxina e IL-1β *in vitro*. Entre os compostos analisados, 18 foram capazes de reduzir a expressão do fator tecidual (TF, *tissue factor*), um dos principais iniciadores da cascata de coagulação, sendo a hinokiflavona identificada como o biflavonoide mais ativo, destacando-se por sua elevada eficácia.

Além disso, a hinokiflavona apresenta relevante atividade anti-inflamatória por meio da modulação de vias de sinalização celular. Shim, Lee e Lee (2018) demonstraram que o composto, isolado de *Selaginella tamariscina*, inibe a produção de mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias ao modular as vias NF-κB (*nuclear factor kappa B*) e ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinases 1/2*). Esses efeitos sugerem seu potencial terapêutico no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII). De forma complementar, El-Banna *et al.* (2024) evidenciaram a capacidade da hinokiflavona de modular o fator de necrose tumoral alfa

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*), uma citocina central na resposta inflamatória.

Adicionalmente, Basharat *et al.* (2025) relataram que a hinokiflavona atua como potente inibidor da enzima DD-transpeptidase, essencial para a síntese da parede celular bacteriana, apresentando interação estável e perfil farmacocinético favorável. Além de sua ação antibacteriana, o composto demonstrou propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, contribuindo tanto para o controle da infecção quanto para a regulação da resposta imune do hospedeiro. Por outro lado, Pawellek *et al*. (2017) demonstraram que a hinokiflavona pode atuar como moduladora do splicing, inibindo a montagem do spliceossomo e interferindo no splicing alternativo de pré-mRNA.

No estudo de Mansouri *et al.* (2025), a hinokiflavona foi investigada como potencial agente terapêutico para a Doença Inflamatória Intestinal por meio de uma abordagem multi-alvo. O composto apresentou afinidade de ligação favorável com a fosfodiesterase 4 (PDE4, *phosphodiesterase 4*) e com as enzimas prolil hidroxilase 1 e 2 (PHD1/2, *prolyl hydroxylase domain proteins 1 and 2*), alvos envolvidos na regulação da inflamação e na homeostase da mucosa intestinal. Essa interação sugere potencial na redução da inflamação e na promoção da regeneração da barreira epitelial.

Por fim, estudos envolvendo biflavonoides, como a amentoflavona, agathisflavona, robustaflavona, rhusflavanona e a própria hinokiflavona, indicam que esses compostos apresentam efeitos anti-inflamatórios adicionais em células imunológicas. Conforme demonstrado por Ristovski *et al.* (2022), esses biflavonoides reduzem a produção de mediadores pró-inflamatórios por macrófagos e contribuem para a neutralização de espécies reativas, ampliando seu potencial terapêutico.

4.2.4. Atividade Antioxidante

Atualmente, diversas pesquisas, como as de Jang *et al.* (2023), Gao *et al.* (2025) e Ristovski *et al.* (2022), destacam a hinokiflavona como um importante agente antioxidante. Sua principal função está relacionada à capacidade de sequestrar radicais livres, o que reforça seu potencial biológico e amplia suas aplicações em diferentes áreas científicas.

Nesse contexto, Zhai, Yan e Wang (2024) investigaram os polifenóis de *Morchella sextelata* cultivada artificialmente e identificaram quatorze compostos fenólicos, incluindo a hinokiflavona. Entre os compostos encontrados estão ácido gálico, ácido protocatecuico, ácido 4-hidroxifeniláctico, ácido salicílico, luteolina e amentoflavona, entre outros. Os resultados demonstraram que esses polifenóis apresentam significativa atividade antioxidante *in vitro*, especialmente pela capacidade de sequestrar radicais livres como o 2,2-difenil-1-picril-hidrazina

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(DPPH).

De forma semelhante, Jang *et al.* (2023) identificaram a hinokiflavona como um dos principais flavonoides bioativos do extrato etanólico de *Chamaecyparis obtusa* (COE 70), evidenciando suas propriedades antioxidantes e antienvelhecimento. O extrato demonstrou capacidade de neutralizar radicais livres, como DPPH e $ABTS^{+}$, além de aumentar a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD), contribuindo para a eliminação do ânion superóxido (O_2^{-}) e, consequentemente, para a redução do estresse oxidativo.

Adicionalmente, Wang *et al.* (2015), ao analisarem compostos de *Selaginella doederleinii* por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, verificaram que a hinokiflavona atua diretamente na neutralização de radicais livres DPPH por meio da doação de elétrons. O composto apresentou elevada redução de pico, indicando alto consumo durante a reação antioxidante. Esse comportamento está associado à quebra de ligações C–O, característica típica de compostos antioxidantes que neutralizam radicais livres.

Corroborando esses achados, Lei *et al.* (2021) desenvolveram um método de extração assistida por líquido iônico, ultrassom e homogeneização para compostos de *Selaginella involvens*, identificando 16 substâncias, incluindo a hinokiflavona. O extrato foi submetido a diferentes ensaios antioxidantes, como DPPH, poder redutor, quelação de ferro e inibição da peroxidação lipídica. Os resultados demonstraram que a hinokiflavona contribui significativamente para essas atividades, evidenciando sua capacidade de sequestrar radicais livres, quelar íons metálicos e inibir danos oxidativos.

Além disso, análises de química quântica realizadas por Ristovski *et al.* (2022) avaliaram propriedades eletrônicas e termodinâmicas de biflavonoides, incluindo a hinokiflavona. Os resultados reforçaram a relevância estrutural desses compostos para atividades antioxidantes, bem como anti-inflamatórias e antivirais, incentivando o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, especialmente no contexto da COVID-19.

Paralelamente, Gao *et al.* (2025) investigaram os efeitos da hinokiflavona na disfunção erétil induzida por dieta rica em gordura em modelos animais. Os resultados demonstraram que o composto reduziu significativamente os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de malondialdeído (MDA), um importante marcador de peroxidação lipídica, indicando sua eficácia na atenuação do estresse oxidativo.

De forma complementar, Zhang *et al.* (2024) avaliaram a interação da hinokiflavona com gamaglobulina em modelos celulares (MC3T3-E1) expostos ao peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O composto apresentou significativa redução nos níveis de espécies reativas de oxigênio, com efeito semelhante ao antioxidante de referência N-acetil-L-cisteína (NAC). Além disso, promoveu

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

redução dos níveis de MDA, reforçando seu papel na proteção contra danos oxidativos. Ainda nesse contexto, Peng *et al.* (2024) identificaram a hinokiflavona como um dos principais compostos fenólicos de *Caulerpa lentillifera*, associando-a à atividade antioxidante dessa alga marinha.

Por fim, Khojah *et al.* (2024) demonstraram que a hinokiflavona também atua como um potente inibidor da enzima α-amilase, interagindo com o sítio ativo por meio de interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio, o que contribui para sua estabilização no sítio catalítico e potencial aplicação em distúrbios metabólicos.

4.2.5. Atividade Antidiabético

Nos últimos anos, estudos pré-clínicos têm demonstrado o potencial da hinokiflavona como agente antidiabético, especialmente no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Evidências recentes, incluindo os achados de Khojah *et al.* (2024) e Al Nadhari, Al Sakkaf e Al Barakat (2025), apontam esse biflavonoide como uma molécula promissora na prevenção e no tratamento adjuvante do DM2, embora limitações relacionadas à biodisponibilidade ainda representem desafios para sua aplicação clínica.

O DM2 é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, decorrente da resistência à insulina e da disfunção progressiva das células β-pancreáticas (American Diabetes Association, 2024; DeFronzo, 2019). Nesse contexto, a busca por compostos bioativos naturais capazes de modular múltiplos alvos fisiopatológicos tem se intensificado, especialmente devido às limitações e aos efeitos adversos associados a muitos fármacos sintéticos (Ciobârcă *et al.,* 2025).

Entre esses compostos, a hinokiflavona destaca-se por seu potencial farmacológico multifacetado. Estudos experimentais têm relacionado sua ação à melhora do metabolismo glicídico, à proteção das células β-pancreáticas e à modulação de vias inflamatórias envolvidas no DM2. De acordo com Khojah *et al.* (2024), a hinokiflavona atua diretamente na captação e utilização de glicose pelos tecidos periféricos, promovendo a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), o aumento da translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a membrana celular e a redução da gliconeogênese hepática. Esses efeitos contribuem para a diminuição da glicemia de jejum e para a melhora da tolerância à glicose em modelos experimentais.

Além disso, o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau são fatores centrais na resistência à insulina. Nesse sentido, Al Nadhari, Al Sakkaf e Al Barakat (2025) demonstraram que a hinokiflavona é capaz de inibir mediadores pró-inflamatórios, como fator de necrose

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

tumoral alfa (TNF-α), interleucina-6 (IL-6) e fator nuclear kappa B (NF-κB), além de aumentar a atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx), reduzindo a peroxidação lipídica. Paralelamente, o composto exerce efeitos protetores diretos sobre as células β-pancreáticas. Estudos conduzidos por Liu *et al.* (2024) e Zhang *et al.* (2023) indicam que a ativação da via fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt) contribui para a redução da apoptose celular e para a melhora da secreção de insulina, retardando a progressão da disfunção pancreática característica do DM2.

Embora Linani *et al.* (2023) não tenham investigado diretamente a ação antidiabética da hinokiflavona, seus resultados fornecem suporte relevante para a compreensão de seus efeitos metabólicos. Os autores identificaram flavonoides de *Cupressus sempervirens*, incluindo biflavonoides estruturalmente relacionados à hinokiflavona, como potentes inibidores da enzima xantina oxidase (XO). A inibição dessa enzima é importante no contexto do diabetes, pois está associada à redução da produção de espécies reativas de oxigênio e, consequentemente, à diminuição do estresse oxidativo sistêmico.

Dessa forma, o potencial antioxidante dos flavonoides reforça a plausibilidade de que a hinokiflavona contribua para a melhora da sensibilidade à insulina e do perfil metabólico em indivíduos com DM2. Adicionalmente, avanços na área de nanomedicina têm buscado superar limitações relacionadas à baixa solubilidade e biodisponibilidade oral desse composto. Estratégias como o uso de nanopartículas, lipossomas, nanoemulsões e complexação com ciclodextrinas têm demonstrado capacidade de aumentar a dissolução, proteger o fármaco e melhorar sua absorção e distribuição sistêmica (Liu *et al*., 2024).

Outro aspecto relevante diz respeito à influência da hinokiflavona na resistência à insulina. Modelos pré-clínicos indicam que o composto melhora a sinalização insulínica por meio do aumento da fosforilação do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1) e da proteína quinase B (Akt), além de reduzir o acúmulo de lipídios hepáticos e a expressão de enzimas lipogênicas. Esses efeitos reforçam seu potencial como agente auxiliar no controle metabólico do DM2 (Khojah *et al.,* 2024; Al Nadhari *et al.,* 2025).

Adicionalmente, Wang *et al*. (2024) demonstraram que a hinokiflavona pode promover redução ponderal em modelos animais submetidos a dieta hiperlipídica. O composto reduziu significativamente o ganho de peso e a adiposidade corporal ao induzir apoptose em células do tecido adiposo, evidenciando um possível mecanismo antiobesogênico associado à modulação da renovação celular adiposa.

Em conjunto, esses estudos fortalecem o corpo de evidências sobre os múltiplos mecanismos pelos quais a hinokiflavona pode contribuir para o controle glicêmico, a melhora da

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sensibilidade à insulina e a prevenção de complicações associadas ao DM2. No entanto, a ausência de ensaios clínicos em humanos e as limitações farmacocinéticas ainda ressaltam a necessidade de investigações futuras mais abrangentes para viabilizar sua aplicação terapêutica.

4.2.6. Redução de toxicidade e controle de qualidade

Nos últimos anos, tem-se observado um crescente interesse nas propriedades farmacológicas da hinokiflavona, bem como em sua segurança para uso tópico e nos métodos de controle de qualidade necessários à sua aplicação terapêutica. Nesse contexto, Fong *et al.* (2015) investigaram compostos naturais oriundos da medicina tradicional chinesa com potencial de inibição da enzima prostaglandina D_2 sintase (PTGDS), cuja hiperexpressão está associada à alopecia androgenética. Entre os 389 constituintes analisados, a hinokiflavona destacou-se como um dos inibidores mais promissores, apresentando elevada estabilidade química, perfil farmacocinético compatível com formulações tópicas e baixo potencial irritativo cutâneo, características essenciais para aplicações no couro cabeludo.

Paralelamente, a lesão hepática induzida por fármacos representa um importante desafio clínico. O paracetamol (acetaminofeno) constitui uma das principais causas de hepatotoxicidade aguda, uma vez que seu metabolismo gera o composto reativo N-acetil-p-benzoquinonaimina, responsável por desencadear estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e ativação de vias de morte celular, como apoptose e piroptose. Nesse cenário, Liu *et al.* (2024) demonstraram que a hinokiflavona exerce efeito hepatoprotetor significativo em células HepG2 expostas ao paracetamol. O tratamento promoveu restauração da viabilidade celular, redução dos níveis de malondialdeído (MDA) e aumento das concentrações de glutationa reduzida (GSH) e superóxido dismutase (SOD), indicando fortalecimento das defesas antioxidantes. Adicionalmente, observou-se redução no acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) e preservação do potencial de membrana mitocondrial, evidenciando proteção direta à função mitocondrial.

No nível molecular, a hinokiflavona promoveu diminuição da expressão de proteínas associadas à apoptose e à piroptose, incluindo a redução da atividade de caspase-3, caspase-1 e componentes do inflamassoma NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*). Esses achados indicam que o composto atua não apenas como antioxidante, mas também como modulador de vias de morte celular programada. Ensaios complementares, como citometria de fluxo e análises por *Western blot*, corroboraram esses efeitos citoprotetores (Liu *et al*., 2024). Além disso, foi demonstrada a ativação da via SIX4/Akt/STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*), com aumento da fosforilação de STAT3 e da expressão da proteína SIX4 (*sine*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

oculis homeobox homolog 4). A relevância dessa via foi confirmada experimentalmente, uma vez que o silenciamento de SIX4 e a inibição de STAT3 reduziram significativamente os efeitos protetores observados. Outro mecanismo relevante envolve a inibição da piroptose por meio da supressão do inflamassoma NLRP3, da caspase-1 e da clivagem da gasdermina D (GSDMD), resultando em menor liberação de citocinas inflamatórias e atenuação da lesão hepática.

Em consonância com esses achados, Abdel-Kader *et al.* (2018) avaliaram o efeito hepatoprotetor da hinokiflavona, isoladamente e em combinação com glicirrizina, comparando-o à silimarina. Em modelo experimental de hepatotoxicidade induzida por tetracloreto de carbono (CCl_4), observou-se aumento significativo de enzimas hepáticas, marcadores de dano renal e peroxidação lipídica. A hinokiflavona isolada apresentou efeito moderado, enquanto a associação com glicirrizina evidenciou efeito sinérgico, com melhora dos parâmetros bioquímicos, antioxidantes e histológicos. Embora inferior à silimarina, essa combinação mostrou-se promissora como estratégia terapêutica baseada em sinergia fitoquímica.

Avanços recentes também têm explorado a segurança e a estabilidade da hinokiflavona para aplicações dermatológicas. Han *et al.* (2024) demonstraram que estratégias de nanoencapsulamento em carreadores lipídicos são capazes de reduzir a citotoxicidade, aumentar a penetração cutânea e melhorar a biodisponibilidade tópica do composto, reforçando seu potencial em formulações destinadas ao tratamento da alopecia.

Diante da crescente aplicabilidade farmacológica da hinokiflavona, torna-se imprescindível o estabelecimento de métodos padronizados de controle de qualidade. Esses incluem a identificação por técnicas espectroscópicas, quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência (*high-performance liquid chromatography*, HPLC), avaliação de pureza, estudos de estabilidade e monitoramento de impurezas. Tais procedimentos estão em consonância com as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme estabelecido pela RDC nº 24/2011, que regulamenta medicamentos de origem vegetal.

A padronização fitoquímica assume especial relevância, considerando que fatores como origem botânica, processamento térmico e condições de extração influenciam diretamente a concentração de biflavonoides. Nesse sentido, como evidenciado por Shi *et al* (2020), que abordaram os desafios na padronização fitoquímica de *Platycladi cacumen carbonisata,* uma das fontes tradicionais de hinokiflavona, fatores como processamento térmico, origem botânica e parâmetros de extração têm impacto significativo na concentração dos biflavonoides ativos. Essa variabilidade ressalta a necessidade urgente de métodos analíticos robustos para garantir a qualidade e a eficácia terapêutica das formulações que a utilizam como componente principal, ressaltando a necessidade de padronização fitoquímica para garantir sua eficácia.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

No âmbito analítico, a HPLC tem sido amplamente empregada para a quantificação da hinokiflavona em matrizes vegetais e biológicas. Liu *et al.* (2024) validaram um método HPLC-UV com adequada sensibilidade para análise em amostras biológicas, enquanto Yuan *et al.* (2023) otimizaram processos de extração e separação cromatográfica utilizando coluna C_{18}. Técnicas complementares, como a HPLC acoplada à espectrometria de massas (*high-performance liquid chromatography–mass spectrometry*, HPLC-MS), permitem uma caracterização mais abrangente do perfil fitoquímico, incluindo a detecção de impurezas (Wang et al., 2021).

Adicionalmente, os parâmetros de extração exercem influência significativa sobre o rendimento e a pureza da hinokiflavona. Zhang *et al.* (2022) demonstraram que a maceração com etanol a 70% constitui uma abordagem eficiente, enquanto técnicas como ultrassom e extração assistida por micro-ondas podem aprimorar a eficiência e a reprodutibilidade do processo. No que se refere à validação analítica, Li *et al.* (2023) estabeleceram um método utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector Ultravioleta-Visível para quantificação da hinokiflavona em formulações tópicas, apresentando parâmetros satisfatórios de precisão e exatidão. De forma complementar, Zhou *et al.* (2022) empregaram espectrometria de massas para avaliação da pureza e detecção de impurezas, destacando a importância de abordagens analíticas integradas.

Apesar dos avanços observados, persistem desafios relevantes, como a variabilidade da matéria-prima vegetal e a necessidade de otimização dos processos de extração e formulação. Nesse contexto, estratégias como nanoencapsulamento e modificações estruturais emergem como abordagens promissoras para melhorar a estabilidade, a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica da hinokiflavona, ampliando seu potencial de aplicação em produtos farmacêuticos e cosméticos.

A análise integrada dos estudos disponíveis evidencia que a hinokiflavona apresenta um perfil farmacológico amplo e promissor, com atividades antitumorais, antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e metabólicas bem documentadas em modelos experimentais. No entanto, uma avaliação crítica do conjunto dessas evidências revela limitações importantes que ainda restringem sua aplicabilidade clínica.

Em relação à atividade antitumoral, embora diversos estudos demonstrem a capacidade da hinokiflavona de modular múltiplas vias celulares, incluindo a inibição de MDM2, ativação de p53, indução de apoptose via caspases e modulação de quinases como PIM1, a maioria dos dados deriva de modelos *in vitro* ou de simulações *in silico* (Qin *et al.*, 2022; Mu *et al.*, 2020; Russell *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2022). Apesar da consistência mecanística, esses resultados

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

não garantem eficácia terapêutica em organismos complexos, onde fatores farmacocinéticos e interações sistêmicas desempenham papel determinante (Menezes; Diederich, 2021; Patel, 2024).

No contexto antimicrobiano e antiviral, a hinokiflavona demonstra atividade contra uma ampla gama de patógenos, incluindo vírus de relevância clínica como SARS-CoV-2, HIV e dengue (Menezes; Campos, 2021; Mondal *et al.*, 2021; Medina-Barandica *et al.*, 2023). Entretanto, grande parte dessas evidências baseia-se em estudos computacionais ou ensaios preliminares, com escassez de validação *in vivo* e ausência de ensaios clínicos. Além disso, a variabilidade nos resultados, como a baixa seletividade observada contra HIV-1 em alguns estudos (Lin *et al.*, 1997), indica que sua atividade antiviral pode ser dependente do contexto biológico e da estrutura molecular específica.

Quanto às propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas, a hinokiflavona apresenta efeitos relevantes na modulação de vias como NF-κB, ERK1/2 e citocinas pró-inflamatórias como TNF-α (Shim; Lee; Lee, 2018; Mansouri *et al.*, 2025). Apesar disso, a maioria dos estudos utiliza modelos celulares ou condições experimentais controladas, que não reproduzem integralmente a complexidade das doenças inflamatórias humanas. Adicionalmente, a atuação multitarget, embora vantajosa, pode aumentar o risco de efeitos off-target, ainda pouco explorados na literatura.

No que se refere à atividade antioxidante e metabólica, incluindo o potencial antidiabético, os resultados são consistentes ao demonstrar a capacidade da hinokiflavona de reduzir espécies reativas de oxigênio, modular enzimas antioxidantes e influenciar vias como AMPK e PI3K/Akt (Khojah *et al.*, 2024; Al Nadhari; Al Sakkaf; Al Barakat, 2025; Ristovski *et al.,* 2022). Contudo, esses efeitos são majoritariamente observados em modelos pré-clínicos, e sua relevância clínica permanece incerta, especialmente considerando diferenças metabólicas entre espécies e condições experimentais.

Adicionalmente, estudos sobre segurança e aplicações tópicas indicam que a hinokiflavona possui perfil favorável, incluindo baixo potencial irritativo e atividade hepatoprotetora associada à modulação de vias como NLRP3 e STAT3 (Liu *et al.,* 2024; Fong *et al.,* 2015). No entanto, esses achados ainda são limitados a modelos experimentais e carecem de validação clínica robusta. A padronização fitoquímica e o controle de qualidade também representam desafios relevantes, uma vez que a variabilidade da matéria-prima vegetal pode comprometer a reprodutibilidade dos resultados (Shi *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2022).

Por fim, um dos principais entraves para a aplicação clínica da hinokiflavona reside em suas limitações farmacocinéticas. A baixa solubilidade em água, a reduzida biodisponibilidade

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

oral e a ausência de dados completos sobre absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME*)* comprometem significativamente sua eficácia *in vivo* e dificultam a translação dos resultados obtidos em modelos *in vitro* para aplicações terapêuticas reais (D'archivio *et al.*, 2010; Manach *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2025).

Do ponto de vista molecular, a baixa solubilidade da hinokiflavona está relacionada à sua estrutura altamente apolar e à presença de múltiplos anéis aromáticos conjugados, o que favorece interações intermoleculares e reduz sua dispersão em meios aquosos (D'archivio *et al.*, 2010; Williams *et al.*, 2004). Consequentemente, sua absorção no trato gastrointestinal torna-se limitada, impactando diretamente sua biodisponibilidade sistêmica (Manach *et al.*, 2005).

Diante dessas limitações, diferentes estratégias têm sido propostas para viabilizar seu uso farmacêutico. Entre as abordagens mais promissoras, destacam-se as modificações estruturais, como a introdução de grupos hidrofílicos (ex.: glicosilação ou metilação seletiva), que podem melhorar a solubilidade e estabilidade do composto sem comprometer sua atividade biológica (Williams *et al.*, 2004). Paralelamente, sistemas de liberação baseados em nanotecnologia, como nanopartículas poliméricas, lipossomas e nanoemulsões, têm sido investigados com o objetivo de aumentar a solubilidade, proteger o composto da degradação metabólica e otimizar sua entrega em tecidos-alvo (Anand *et al.*, 2007; Patra *et al.*, 2018).

Outra estratégia relevante envolve o uso de complexos de inclusão com ciclodextrinas, que podem aumentar significativamente a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade de flavonoides hidrofóbicos (Loftsson; Brewster, 1996; Davis; Brewster, 2004). Além disso, abordagens como pró-fármacos (prodrugs) e formulações sólidas dispersas também representam alternativas viáveis para superar as limitações biofarmacêuticas da hinokiflavona (Rautio *et al.*, 2008).

Do ponto de vista translacional, destaca-se ainda a necessidade de estudos farmacocinéticos mais abrangentes, incluindo modelos *in vivo* e ensaios clínicos preliminares, que permitam compreender melhor o comportamento do composto no organismo humano (Rautio *et al.*, 2008). A lacuna atual nesse tipo de investigação representa um dos principais entraves para sua aplicação clínica, uma vez que a maioria das evidências disponíveis ainda se concentra em estudos *in vitro* ou em modelos experimentais limitados (Li *et al.*, 2023).

Assim, embora a hinokiflavona apresente um perfil farmacológico promissor, sua viabilidade terapêutica depende diretamente do avanço em estratégias que integrem modificação molecular, desenvolvimento de sistemas de liberação eficientes e elucidação completa de seu perfil farmacocinético. O enfrentamento dessas limitações poderá não apenas ampliar seu potencial clínico, mas também contribuir para o desenvolvimento de novos derivados com

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

propriedades otimizadas (Wang *et al.*, 2024).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em consonância com as diversas atividades biológicas e farmacológicas atribuídas à hinokiflavona, a análise de diferentes estudos demonstra que suas propriedades citotóxicas e enzimáticas estão entre as mais relevantes. Esses efeitos são especialmente observados contra células cancerígenas, além de microrganismos virais e bacterianos, bem como na modulação de enzimas envolvidas em processos fisiopatológicos. Nesse contexto, a hinokiflavona tem sido amplamente investigada devido ao seu potencial de indução de apoptose, baixa toxicidade em células normais e capacidade de prevenir a progressão tumoral e a formação de metástases.

Adicionalmente, o composto apresenta importante atuação na modulação do sistema imunológico, podendo contribuir tanto para o fortalecimento da resposta imune quanto para a sua regulação, reduzindo processos inflamatórios exacerbados e auxiliando no controle de doenças autoimunes e inflamatórias.

Por outro lado, fatores relacionados ao processo de obtenção da hinokiflavona exercem influência direta sobre sua qualidade e rendimento. Variáveis como a escolha do solvente, tempo e temperatura de extração, bem como o método empregado, determinam o grau de concentração e pureza do composto. A otimização desses parâmetros é essencial para evitar degradação química, contaminação por outros constituintes e garantir a reprodutibilidade e eficácia dos extratos obtidos.

REFERÊNCIAS

ABDEL-KADER, M. S. *et al.* Evaluation of the hepatoprotective effect of combination between hinokiflavone and glycyrrhizin against CCl_4-induced toxicity in rats. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 26, n. 4, p. 496–503, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.009

AHMED, S. S. *et al. In silico* investigation of *Toxicodendron succedaneum* phytochemicals as extracellular signal-regulated kinase 2 inhibitors for non-small cell lung cancer therapy. **Medical Oncology**, v. 42, n. 7, p. 260, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s12032-025-02800-7

AL NADHARI, S.; AL SAKKAF, W. A. A.; AL BARAKAT, F. A. Biochemical and *in silico* aspects of active compounds from *Nyctanthes arbor-tristis* flower as antidiabetic agent. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 72, n. 4, p. 936–953, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/bab.2709

AMBARWATI, N. S. S. *et al. Garcinia dulcis* and *Garcinia forbesii* King fruit peel extract: secondary metabolite composition, antioxidant, and elastase inhibitory activity evaluation. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 15, n. 1, p. 8–12, 2024. DOI: https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_344_23

ANAND, P.; *et al*. Bioavailability of curcumin: problems and promises. **Molecular**

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

pharmaceutics, v. 4, n. 6, p. 807-818, 2007. DOI: https://doi.org/10.1021/mp700113r

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2024. **Diabetes Care**, v. 47, n. 1, p. 16–33, 2024.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução RDC nº 24, de 14 de junho de 2011. Regulamento técnico para registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União**: Brasília, 2011. Disponível em: https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0024_14_06_2011.html. Acesso em 11 dez. 2025.

ARUWA, C. E.; SABIU, S. *Staphylococcus aureus* AgrA modulators from South African antimicrobial plants. **Chemistry & Biodiversity**, v. 22, n. 9, p. 15, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/cbdv.202403220

BASHARAT, Z. *et al.* Proteome mining of *Yersinia enterocolitica* for drug targets and computational inhibitor identification with ADMET, anti-inflammation potential and formulation characteristics. **BioData Mining**, v. 18, n. 1, p. 68, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s13040-025-00482-5

BAHIA, M. V. *et al.* Biflavonoids and other phenolics from *Caesalpinia pyramidalis* (Fabaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 6B, p. 1402–1405, 2005. DOI: https://doi.org/10.1590/S0103-50532005000800017

BELHASSAN, A. Camphor, artemisinin and sumac phytochemicals as inhibitors against COVID-19: computational approach. **Computers in Biology and Medicine**, v. 136, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104758

BERNARDES, N. R. Estudo da composição química e dos efeitos imunofarmacológicos do extrato dos frutos da aroeira *(Schinus terebinthifolius* Raddi*)*. 2010. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, 2010.

BIODIVERSITY4ALL. Taxa info. Disponível em: [Link]. Acesso em: 1 dez. 2025.

CAO, Y. *et al.* Simultaneous determination of selaginellins and biflavones in *Selaginella tamariscina* and *Selaginella pulvinata* by HPLC. **Zhongguo Zhong Yao Za Zhi**, v. 37, n. 9, p. 1254–1258, 2012.

CENTRO NACIONAL DE INFORMAÇÃO SOBRE BIOTECNOLOGIA. Resumo do composto PubChem para CID 5281627: hinokiflavona. 2025. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hinokiflavone. Acesso em: 5 out. 2025.

CIOBÂRCĂ, D. *et al.* Natural bioactive compounds in the management of type 2 diabetes and metabolic (dysfunction)-associated steatotic liver disease. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 2, p. 279, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/ph18020279

CHEN, Y. *et al.* Preparation and antitumor evaluation of hinokiflavone hybrid micelles with mitochondria targeted for lung adenocarcinoma treatment. **Drug Delivery**, v. 27, n. 1, p. 565–574, 2020. DOI: https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1748760

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

CHEN, Y. *et al.* UHPLC-Q-TOF-MS/MS method based on four-step strategy for metabolites of hinokiflavone in vivo and in vitro. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 169, p. 19–29, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019

CHENG, X. L. *et al.* Selaginellin A and B, two novel natural pigments isolated from *Selaginella tamariscina*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 56, n. 7, p. 982–984, 2008. DOI: https://doi.org/10.1248/cpb.56.982

CORREIA, S. J.; DAVID, J. P.; DAVID, J. M. Metabólitos secundários de espécies de Anacardiaceae. **Química Nova**, v. 29, n. 6, p. 1287–1300, 2006. DOI: https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000600026

COULERIE, P. *et al.* Biflavonoids of *Dacrydium balansae* with potent inhibitory activity on dengue 2 NS5 polymerase. **Planta Medica**, v. 78, n. 7, p. 672–677, 2012. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0031-1298355

DAI, Z. *et al.* A new glucoside from *Selaginella sinensis*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 8, n. 6, p. 529–533, 2006. DOI: https://doi.org/10.1080/10286020500175874

D'ARCHIVIO, M.; *et al.* Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. **International Journal Molecular Sciences,** v. 11, n. 4, p. 1321-1342, 2010. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms11041321

DARWISH, R. S. *et al.* Seasonal dynamics of the phenolic constituents of the cones and leaves of oriental thuja (*Platycladus orientalis* L.) reveal their anti-inflammatory biomarkers. **RSC Advances**, v. 11, n. 40, p. 24624–24635, 2021. DOI: https://doi.org/10.1039/d1ra01681d

DAS, B. *et al.* Biflavonoids from *Cycas beddomei*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 1, p. 135–136, 2005. DOI: https://doi.org/10.1248/cpb.53.135

DAVIS, M. E; BREWSTER, M. E. Cyclodextrin-based pharmaceutics: past, present and future. **Nature reviews Drug discovery**, v. 3, n. 12, p. 1023-1035, 2004. DOI: https://doi.org/10.1038/nrd1576

DE FRONZO, R. A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 68, n. 3, p. 526–540, 2019. DOI: https://doi.org/10.2337/db09-9028

DE, L. *et al.* Investigating the anti-lung cancer properties of *Cycas revoluta* Thunb. leaves targeting ion channels and transporters through a comprehensive strategy. **Computational Biology and Chemistry**, v. 112, p. 108156, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2024.108156

DEVI, B. A. *et al.* Virtual screening, docking, and molecular dynamics study of efflux pump inhibitors against *Helicobacter pylori*. **Chemical Papers**, v. 78, suppl. 2, p. 1–14, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s11696-024-03719-5

DORA, G.; EDWARDS, J. M. Taxonomic status of *Lanaria lanata* and isolation of a novel biflavone. **Journal of Natural Products**, v. 54, n. 3, p. 796–801, 1991. DOI: https://doi.org/10.1021/np50075a007

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

EL-BANNA, A. A. *et al.* Deciphering the putative bioactive metabolites and the underlying mechanism of *Juniperus horizontalis* Moench in the treatment of inflammation using network pharmacology and molecular docking. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 76, n. 5, p. 514–533, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/jpp/rgad101

FENG, W. S.; CHEN, H.; ZHEN, X. K. Chemical constituents of *Selaginella sinensis*. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, v. 39, n. 5, p. 654–656, 2008.

FENG, W. A.; LI, K. K.; ZHENG, X. K. A new norlignan lignanoside from *Selaginella moellendorffii* Hieron. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 1, n. 1, p. 36–39, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.apsb.2011.04.001

FERREIRA, G. M. Caracterização fitoquímica de frações enriquecidas com flavonoides e proantocianidinas por CLUE-DAD-ESI/EM de espécies medicinais do gênero *Ouratea*. 2018. 128 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Farmácia, Ouro Preto, 2018.

FIROUZI, R.; ASHURI, M. Identification of potential anti-COVID-19 drug leads from medicinal plants through virtual high-throughput screening. **ChemistrySelect**, v. 8, n. 7, p. 1–13, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/slct.202203865

FONG, P. In silico prediction of prostaglandin D2 synthase inhibitors from herbal constituents for the treatment of hair loss. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 175, p. 470–480, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.005

FUKUI, Y.; KAWANO, N. The structure of hinokiflavone, a new type bisflavonoid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 23, p. 6331, 1959. DOI: https://doi.org/10.1021/ja01532a056

GAO, K.; et al. Methodology-centered review of molecular modeling, simulation, and prediction of SARS-CoV-2. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 13, p. 11287–11368, 2022. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00965

GAO, P. C.; et al. Hinokiflavone alleviates high-fat diet-induced erectile dysfunction via the EGFR/PI3K/Akt/eNOS signaling pathway. **Sexual Medicine**, v. 13, n. 4, 2025. DOI: https://doi.org/10.1093/sexmed/qfaf059

GEHRKE, I. T. S. Estudo fitoquímico e biológico das espécies *Schinus lentiscifolius*, *Schinus terebinthifolius*, *Schinus molle* e *Schinus polygamus* (Anacardiaceae) do RS. 2012. 184 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2012.

GEIGER, H.; MARKHAM, K. R. The 1H-NMR spectra of the biflavones isocryptomerin and cryptomerin B: a critical comment on two recent publications on the biflavone patterns of *Selaginella selaginoides* and *S. denticulata*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 51, n. 9, p. 757–758, 1996. DOI: https://doi.org/10.1515/znc-1996-9-1024

GOOSSENS, J. F.; GOOSSENS, L.; BAILLY, C. Hinokiflavone and related C–O–C-type biflavonoids as anti-cancer compounds: properties and mechanism of action. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 11, n. 4, p. 365–377, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s13659-021-00298-w

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

GUO, J.; et al. Corrigendum: Hinokiflavone inhibits growth of esophageal squamous cancer by inducing apoptosis via regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Frontiers in Oncology*, v. 12, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.970020

GU, S.; et al. Chemical constituents of *Podocarpus imbricatus* Bl. (II). **Zhongguo Zhong Yao Za Zhi**, v. 22, n. 3, p. 169–170, 1997.

GURAV, S. S.; et al. *Toxicodendron succedaneum* (L.) Kuntze (Japanese wax tree): a review on its phytochemistry, pharmacology, and toxicity. **Pharmaceutical Sciences Asia**, n. 5, p. 425–434, 2022. DOI: https://doi.org/10.29090/psa.2022.05.22.038

HAN, Y. Hinokiflavone from *Platycladi cacumen* as a potent broad-spectrum inhibitor of gut microbial loop-1 β-glucuronidases: inhibition kinetics and molecular simulation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 404, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111261

HAN, J.; et al. Advances in the encapsulation of hinokiflavone for dermatological applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 65, p. 102889, 2024.

HAO, J. H. Authentication of *Platycladus orientalis* leaves and its five adulterants by combination of morphology and microscopic characteristics, TLC, and HPLC analysis. **Journal of AOAC International**, v. 106, n. 5, p. 1295–1304, 2023. DOI: https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsad066

HARON, F. T.; et al. Antiparasitic potential of methanol extract of brown alga *Sargassum polycystum* (Phaeophyceae) and its LC-MS/MS metabolite profiling**. Diversity**, v. 14, n. 10, p. 796–808, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/d14100796

HEIEREN, B. T.; et al. Cytotoxic natural products from *Cryptomeria japonica* (Thunb. ex L.) D. Don. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 24, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms252413735

HERZOG, S.; et al. Pim1 kinase is upregulated in glioblastoma multiforme and mediates tumor cell survival. **Neuro-Oncology**, v. 17, n. 2, p. 223–242, 2014. DOI: https://doi.org/10.1093/neuonc/nou216

HSIEH, T. H.; et al. Hinokiflavone is a novel CK2 inhibitor promoting apoptosis and synergizing with chemotherapeutic agents in cisplatin-resistant bladder cancer cells. **Scientific Reports**, v. 15, p. 209–222, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-06543-3

HUANG, W.; et al. Hinokiflavone induces apoptosis and inhibits migration of breast cancer cells via EMT signalling pathway. **Cell Biochemistry and Function**, v. 38, n. 3, p. 249–256, 2020. DOI: https://doi.org/10.1002/cbf.3443

HUDSON, C. A.; et al. Clinical utility of classical and nonclassical monocyte percentage in the diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 150, n. 4, p. 293–302, 2018. DOI: https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy054

ILIC, V. K.; et al. Hinokiflavone inhibits MDM2 activity by targeting the MDM2-MDMX RING domain. **Biomolecules**, v. 12, n. 5, p. 643–656, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/biom12050643

JANG, J. A.; et al. Biological activity and component analyses of *Chamaecyparis obtusa* leaf

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

extract: evaluation of antiwrinkle and cell protection effects in UVA-irradiated cells. **Medicina (Kaunas)**, v. 59, n. 4, p. 755, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/medicina59040755

JIANG, Y. M.; et al. Ultrasonic-assisted ionic liquid extraction of two biflavonoids from *Selaginella tamariscina*. **ACS Omega**, v. 5, n. 51, p. 33113–33124, 2020. DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04723

JOY, C.; CYRIAC, M. C. Phytochemicals as potential drug candidates for SARS-CoV-2: an RdRp-based in silico drug designing. In: PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE BIOSANGAM 2022: EMERGING TRENDS IN BIOTECHNOLOGY **(BIOSANGAM 2022***)*. [S.l.]: [s.n.], 2022. p. 58–69. DOI: https://doi.org/10.2991/978-94-6463-020-6_7

KALVA, S.; et al. Discovery of potent inhibitor for matrix metalloproteinase-9 by pharmacophore-based modeling and dynamics simulation studies. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 49, p. 25–37, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2013.12.008

KARIMAE, T.; FUKUI, Y. Hinokiflavone no kōzō kenkyū (2): sono sosei oyobi arukari bunkai. **Yakugaku Zasshi**, v. 80, n. 6, p. 746–749, 1960. DOI: https://doi.org/10.1248/yakushi1947.80.6_746

KARMAKAR, S.; et al. In silico approaches to unravel the efficacy of naturally occurring C–C and C–O–C type biflavonoids towards the inhibition of MDM2–p53 interactions. **Discover Chemistry**, v. 2, n. 1, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s44371-025-00167-2

KHABIR, M.; KHATOON, F.; ANSARI, W. H. Flavonoids of *Cupressus sempervirens* and *Cupressus cashmeriana*. **Journal of Natural Products**, v. 50, n. 3, p. 511–512, 1987.

KHOJAH, H.; et al. Comprehensive analysis of malabar tamarind fruit rind total extract: HPTLC fingerprinting, in silico exploration of its metabolites for SARS-CoV-2 omicron spike protein, antibacterial and antidiabetic potentials with in vitro evaluation of antidiabetic and antioxidant activities. **Heliyon**, v. 10, n. 15, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35839

KONG, X.; et al. Hinokiflavone attenuates the virulence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by targeting caseinolytic protease P. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 8, p. 12, 2022. DOI: https://doi.org/10.1128/aac.00240-22

KRAUZE-BARANOWSKA, M.; et al. Antifungal biflavones from *Cupressocyparis leylandii*. **Planta Medica**, v. 65, n. 6, p. 572–573, 1999. DOI: https://doi.org/10.1055/s-2006-960828

KRAUZE-BARANOWSKA, M.; POBŁOCKA, L.; EL-HELA, A. A. Biflavones from *Chamaecyparis obtusa*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 60, n. 9-10, p. 679–685, 2005. DOI: https://doi.org/10.1515/znc-2005-9-1004

KRUPA, R.; WOZNIAK, K. Naturally derived SENP1 inhibitors with anticancer activity. *International* **Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 22, p. 1–18, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms262211210

KUMAR, S.; et al. Integrated network pharmacology and in silico approaches to decipher the pharmacological mechanism of *Selaginella tamariscina* in the treatment of non-small cell lung cancer. **Phytomedicine Plus**, v. 3, n. 2, p. 1–32, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100419

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

KUNERT, O. *et al.* Antiplasmodial and leishmanicidal activity of biflavonoids from *Selaginella bryopteris*. **Phytochemistry Letters**, v. 1, n. 4, p. 171–174, 2008. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phytol.2008.09.003

LALE, A. *et al.* Ability of different flavonoids to inhibit the procoagulant activity of adherent human monocytes. **Journal of Natural Products**, v. 59, n. 3, p. 273–276, 1996. DOI: https://doi.org/10.1021/np960057s

LEE, S. *et al.* Ameliorative effects of *Juniperus rigida* fruit on oxazolone- and 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 214, p. 160–167, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.022

LEI, J. *et al.* Homogenate-ultrasound-assisted ionic liquid extraction of total flavonoids from *Selaginella involven*: process optimization, composition identification, and antioxidant activity. **ACS Omega**, v. 6, n. 22, p. 14327–14340, 2021. DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01087

LEON, V. N. O. *et al.* Repurposing multi-targeting plant natural product scaffolds *in silico* against SARS-CoV-2 non-structural proteins implicated in viral pathogenesis. **Journal of Genetic Engineering and Biotechnology**, v. 1, 2021. DOI: https://doi.org/10.26434/chemrxiv.14125433.v1

LI, D. *et al.* Ionic liquid-microwave-based extraction of biflavonoids from *Selaginella sinensis*. **Molecules**, v. 24, n. 13, 2019. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules24132507

LI, H. *et al.* Studies on the inhibition of α-glucosidase by biflavonoids and their interaction mechanisms. **Food Chemistry**, v. 420, 2023.

LIM, D. J. *et al.* Qualitative and quantitative analysis of the major bioactive components of *Juniperus chinensis* L. using LC-QTOF-MS and LC-MS/MS and investigation of antibacterial activity against pathogenic bacteria. **Molecules**, v. 28, n. 9, p. 3937, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules28093937

LINANI, A. *et al. Cupressus sempervirens* L. flavonoids as potent inhibitors to xanthine oxidase: *in vitro*, molecular docking, ADMET and PASS studies. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 41, n. 15, p. 7055–7068, 2023. DOI: https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2114943

LIN, Y. M.; CHEN, F. C.; LEE, K. H. Hinokiflavone, a cytotoxic principle from *Rhus succedanea* and the cytotoxicity of the related biflavonoids. **Planta Medica**, v. 55, n. 2, p. 166–168, 1989. DOI: https://doi.org/10.1055/s-2006-961914

LIN, Y. M. *et al. In vitro* anti-HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*. **Journal of Natural Products**, v. 60, n. 9, p. 884–888, 1997. DOI: https://doi.org/10.1021/np9700275

LIU, F. *et al.* Hinokiflavone as a potential antitumor agent: from pharmacology to pharmaceutics. **Cells**, v. 15, n. 17, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/cells15010017

LIU, Y. Y. *et al.* Hinokiflavone exerts dual regulation on apoptosis and pyroptosis via the SIX4/Stat3/Akt pathway to alleviate APAP-induced liver injury. **Life Sciences**, v. 354, p. 1–11, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122968

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

LIU, Y. *et al.* Advances in nanotechnology for enhancing the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 18, p. 1469–1495, 2024. DOI: https://doi.org/10.2147/DDDT.S447496

LOTFI, M. S.; JAFARI-SABET, M. Comparative *in silico* study of apigenin and its dimeric forms on PIM1 kinase in glioblastoma multiforme. **Computational Biology and Chemistry**, v. 113, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2024

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, n. 10, p. 1017-1025, 1996. DOI: https://doi.org/10.1021/js950534b

MA, L. Y. *et al.* Uncinoside A and B, two new antiviral chromone glycosides from *Selaginella uncinata*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)**, v. 51, n. 11, p. 1264–1267, 2003. DOI: https://doi.org/10.1248/cpb.51.1264

MANACH, C.; *et al.* Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 1, p. 230S-242S, 2005. DOI: https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S

MANSOURI, P. *et al.* Comprehensive computational strategies for multi-target drug discovery in inflammatory bowel disease utilizing bioactive compounds. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-98771-w

MAJUMDAR, S.; KARMAKAR, S.; PRAMANIK, A. *In silico* analysis via molecular docking study to identify the better potent inhibitor for the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. **Journal of Scientific Enquiry**, v. 2, n. 1, p. 1–10, 2022. DOI: https://doi.org/10.54280/jse.222101

MBEKET, S. B. N.; DOUNGMO, S. T.; MESSI, A. N. Computational insights into C-O-C-type biflavonoids as multi-target inhibitors of ERα, PR, EGFR, and mTOR in breast cancer therapy. **Computational and Structural Biotechnology Reports**, v. 2, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.csbr.2025.100065

MEDINA-BARANDICA, J. *et al. In silico* study for the identification of potential destabilizers between the spike protein of SARS-CoV-2 and human ACE-2. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 40, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.imu.2023.101278

MEDVEDEC, B. *et al.* Biflavonoid profiling of *Juniperus* species: the influence of plant part and growing location. **Applied Sciences**, v. 15, n. 13, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/app15137082

MENEZES, J. C. J. M. D. S.; CAMPOS, V. R. Natural biflavonoids as potential therapeutic agents against microbial diseases. **Science of the Total Environment**, v. 769, p. 145168, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145168

MENEZES, J. C. J. M. D. S.; DIEDERICH, M. F. Bioactivity of natural biflavonoids in metabolism-related disease and cancer therapies. **Pharmacological Research**, v. 167, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105525

MEURER, B.; YU, J.; VALDESPINO, I. Chamaecyparin: a rare biflavone from *Selaginella* species. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 54, n. 11–12, p. 1143–1144, 1999. DOI:

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

https://doi.org/10.1515/znc-1999-1221

MIAO, Y. M.; CHIH, Y. Y. Mass spectrum of tocopherol and isoflavonoids of *Chenopodium formosanum* kernel (purple). 2018.

MOAWAD, A. S.; HIFNAWY, M. S. Flavonoids and biflavonoids of amentoflavone class as potential psychoactive drug leads. **Journal of Complementary and Alternative Medical Research**, v. 2, n. 4, p. 1–9, 2017. DOI: https://doi.org/10.9734/JOCAMR/2017/32856

MONDAL, S. *et al.* Exploring the efficacy of naturally occurring biflavone-based antioxidants towards the inhibition of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein mediated membrane fusion. **Virology**, v. 556, p. 133–139, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.01.015

MU, W. *et al.* Hinokiflavone induces apoptosis via activating mitochondrial ROS/JNK/caspase pathway and inhibiting NF-κB activity in hepatocellular carcinoma. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 14, p. 8151–8165, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/jcmm.15474

NAGARAJAN, S. K. *et al.* An *in silico* computational screening of bioactive molecules retrieved from selected herbs against the target breast cancer gene 1. **Journal of Natural Remedies**, v. 25, n. 7, p. 1629–1639, 2025.

NEGM, W. A. *et al.* Investigation of the antibacterial activity and efflux pump inhibitory effect of *Cycas thouarsii* R. Br. extract against *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 14, n. 8, p. 756, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ph14080756

NINFALI, P. An enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of plasma flavonoids in mice fed apigenin-C-glycoside. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93, n. 12, p. 3087–3097, 2013. DOI: https://doi.org/10.1002/jsfa.6143

NIU, X. *et al.* A novel fluorescence-based microplate assay for high-throughput screening of hSULT1A inhibitors. **Biosensors (Basel)**, v. 14, n. 6, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/bios14060275

PARVEEN, M. *et al.* Anti-HIV drug discovery struggle: from natural products to drug prototypes. In: **Natural Products in Clinical Trials**. Bentham Science Publishers, 2018.

PATEL, D. K. Biological potential and therapeutic effectiveness of hinokiflavone in medicine: the effective components of herbal medicines for treatment of cancers and associated complications. **Current Nutrition & Food Science**, v. 20, n. 4, p. 439–449, 2024. DOI: https://doi.org/10.2174/1573401319666230602121227

PATRA, J. K.; *et al*. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 71, 2018. DOI: https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8

PAWELLEK, A. *et al.* Characterisation of the biflavonoid hinokiflavone as a pre-mRNA splicing modulator that inhibits SENP. **eLife**, 2017. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.27402

PENG, L. *et al.* Preparation of PEG/ZIF-8@HF drug delivery system for melanoma treatment via oral administration. **Drug Delivery**, v. 29, n. 1, p. 1075–1085, 2022. DOI: https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2058649

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

PENG, Z. *et al.* Free and bound phenolic profiles and antioxidant ability of eleven marine macroalgae from the South China Sea. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1459757

PINANTI, H. N. *et al.* Biflavonoid compounds from *Selaginella doederleinii* Hieron as anticancer agents of hormone receptor-positive (HR+) breast cancer based on *in silico* study. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**, v. 743, n. 1, p. 1–9, 2021. DOI: https://doi.org/10.1088/1755-1315/743/1/012028

QIN, X. *et al.* Hinokiflavone induces apoptosis, cell cycle arrest and autophagy in chronic myeloid leukemia cells through MAPK/NF-κB signaling pathway. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 22, n. 1, p. 100, 2022. DOI: https://doi.org/10.1186/s12906-022-03580-7

RAUTIO, J. *et al.* Prodrugs: design and clinical applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. 3, p. 255–270, 2008. DOI: https://doi.org/10.1038/nrd2468

RUSSELL, M. H. *et al.* Selectivity and potency of natural product PIM kinase inhibitors identified by *in silico* docking. **Medicinal Chemistry Research**, v. 30, n. 5, p. 1–8, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s00044-021-02713-w

RISTOVSKI, J. T. *et al. In vitro* testing and computational analysis of specific phytochemicals with antiviral activities considering their possible applications against COVID-19. **South African Journal of Botany**, v. 151, p. 248–258, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.02.009

SÁEZ, J. A. L.; ALONSO, M. J. P.; NEGUERUELA, A. V. Biflavonoids of *Selaginella denticulata* growing in Spain. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 49, n. 3, p. 267–270, 1994. DOI: https://doi.org/10.1515/znc-1994-3-417

SÁEZ, J. A. L.; ALONSO, M. J. P.; NEGUERUELA, A. V. The biflavonoid pattern of *Selaginella selaginoides*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 49, n. 3, p. 265–266, 1994. DOI: https://doi.org/10.1515/znc-1994-3-416

SAKAR, M. K.; FRIEDRICH, H. Flavonoids in the leaves of *Juniperus drupacea*. **Planta Medica**, v. 50, n. 1, p. 108–109, 1984. DOI: https://doi.org/10.1055/s-2007-969638

SAWANT, S. *et al.* Computational assessment of select antiviral phytochemicals as potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors: molecular dynamics guided ensemble docking and extended molecular dynamics. **In Silico Pharmacology**, v. 9, n. 1, p. 44, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s40203-021-00107-9

SETYAWAN, A. D. Review: natural products from genus *Selaginella* (Selaginellaceae). **Nusantara Bioscience**, v. 3, n. 1, 2011.

SHAN, C. X. *et al.* Simultaneous determination of quercitrin, afzelin, amentoflavone and hinokiflavone in rat plasma by UFLC-MS/MS and its application to the pharmacokinetics of *Platycladus orientalis* leaves extract. **Journal of Chromatographic Science**, v. 56, n. 10, p. 895–902, 2018. DOI: https://doi.org/10.1093/chromsci/bmy066

SHAN, M. Chemical fingerprint and quantitative analysis for the quality evaluation of *Platycladi cacumen* by ultra-performance liquid chromatography coupled with hierarchical cluster analysis. **Journal of Chromatographic Science**, v. 56, n. 1, p. 41–48, 2018. DOI:

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx079

SHI, D. H. *et al.* Study on internal and external quality control methods of *Platycladi Cacumen Carbonisata* based on QAMS and color recognition. **Zhongguo Zhong Yao Za Zhi**, v. 45, n. 24, p. 5996–6002, 2020. DOI: https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200904.301

SHIM, S. Y.; LEE, S. G.; LEE, M. Biflavonoids isolated from *Selaginella tamariscina* and their anti-inflammatory activities via ERK 1/2 signaling. **Molecule***s*, v. 23, n. 4, p. 926, 2018. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules23040926

SOULELES, C.; ARGYRIADOU, N.; PHILIANOS, S. Constituents of the essential oil of *Calamintha nepeta*. **Journal of Natural Products**, v. 50, n. 3, p. 510–511, 1987. DOI: https://doi.org/10.1021/np50051a031

SUGANYA, R.; KALVA, S.; SELEENA, L. M. Hinokiflavone from *Juniperus* as therapeutic lead against osteoarthritis by inhibiting ADAMTS-5. **International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics**, v. 1, n. 1, p. 1–5, 2011. DOI: https://doi.org/10.7763/IJBBB.2011.V1.3

SWAMY, R. C.; et al. Structurally unique biflavonoids from *Selaginella chrysocaulos* and *Selaginella bryopteris*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 3, n. 4, p. 405–413, 2006. DOI: https://doi.org/10.1002/cbdv.200690044

TABAR, M. M. M.; et al. Computational discovery of novel GPX4 inhibitors from herbal sources as potential ferroptosis inducers in cancer therapy. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 764, 2025.

TRIPATHI, R. K. P.; DEY, R.; DAS, N. Identification of natural lead molecules as potential *Trypanosoma cruzi* cruzipain inhibitors and decoding the interaction mechanism for the treatment of Chagas disease: a computational biology analysis. **Natural Product Research**, v. 38, n. 20, p. 3676–3680, 2024. DOI: https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2256018

VENDITTI, A. Bioactive constituents of *Juniperus turbinata* Guss. from La Maddalena Archipelago. **Chemistry & Biodiversity**, v. 15, n. 8, 2018. DOI: https://doi.org/10.1002/cbdv.201800148

WANG, G.; et al. Rapid screening and structural characterization of antioxidants from the extract of *Selaginella doederleinii* Hieron with DPPH-UPLC-Q-TOF/MS method. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2015, n. 1, 2015. DOI: https://doi.org/10.1155/2015/849769

WANG, H. K. Recent advances in the discovery and development of flavonoids and their analogues as antitumor and anti-HIV agents**. Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 439, p. 191–225, 1998. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5335-9_15

WANG, M. Y. Hinokiflavone resists HFD-induced obesity by promoting apoptosis in an IGF2BP2-mediated Bim m6A modification dependent manner. **Journal of Biological Chemistry**, v. 300, n. 9, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107721

WILLIAMS, R. J.; *et al.* Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? **Free Radical Biology and Medicine**, v. 36, n. 7, p. 838-849, 2004. DOI: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

YANG, S. Hinokiflavone induces apoptosis in melanoma cells through the ROS-mitochondrial apoptotic pathway and impairs cell migration and invasion. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 101–110, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.076

YIN, R. Development and validation of an LC–MS/MS method for the determination of hinokiflavone in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study. **Biomedical Chromatography**, v. 31, n. 3, p. 1–6, 2017. DOI: https://doi.org/10.1002/bmc.3821

YUAN, Y.; et al. How to realize the linear scale-up process for rapid purification using high-performance counter-current chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1194, n. 2, p. 192–198, 2008. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.04.049

ZHAI, F. H.; YAN, M. Q.; WANG, Y. Extraction optimization, identification using UPLC-tandem mass spectrometry, and antioxidant properties of polyphenols from the fruit body of *Morchella sextelata*. **Journal of Food Science**, v. 89, n. 12, p. 9214–9229, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/1750-3841.17578

ZHANG, G. G.; et al. Isolation and cytotoxic activity of selaginellin derivatives and biflavonoids from *Selaginella tamariscina*. **Planta Medica**, v. 78, n. 4, p. 390–392, 2012. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0031-1298175

ZHANG, S.; et al. Hinokiflavone, as a MDM2 inhibitor, activates p53 signaling pathway to induce apoptosis in human colon cancer HCT116 cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 594, p. 93–100, 2022.

ZHANG, Y.; et al. Target-guided isolation and purification of antioxidants from *Selaginella sinensis* by offline coupling of DPPH-HPLC and HSCCC experiments. **Journal of Chromatography B**, v. 879, n. 2, p. 191–196, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.12.004

ZHANG, Y. X.; et al. Structural characterization and identification of biflavones in *Selaginella tamariscina* by liquid chromatography-diode-array detection/electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 25, n. 15, p. 2173–2186, 2011. DOI: https://doi.org/10.1002/rcm.5090

ZHANG, Z.; et al. Gamma globulin binding of hinokiflavone with anti-osteoporosis effects: a mechanistic study. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 17, n. 6, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.105747

ZHANG, T.; et al. Study on the effect of solvent and extraction parameters on the yield of hinokiflavone from *Platycladus orientalis*. **Separation and Purification Technology**, v. 269, p. 118698, 2022.

ZHOU, J.; et al. Antitumor activity in colorectal cancer induced by hinokiflavone. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 34, n. 9, p. 1571–1580, 2019. DOI: https://doi.org/10.1111/jgh.14581

ZHOU, M.; et al. Detection of impurities in hinokiflavone using high-resolution mass spectrometry in pharmaceutical preparations. **Analytical Chemistry**, v. 94, n. 2, p. 920–927, 2022.

Digitally signed by RECIMA21 REVISTA CIENTIFICA MULTIDISCIPLINAR LTDA:40166538000195.
Timestamp: 2026-04-25 16:52:34 -03.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.