



REVISTA ELETRÔNICA
CIENTÍFICA DA UERGS

Avaliação da fotoestabilidade do ácido rosmarínico: efeito da radiação ultravioleta, pH e peróxido de hidrogênio

Thiane Deprá Saravalle

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

E-mail: thianedepra@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/2989128901697289>

Brenda Bopp Baptista

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

E-mail: bren dabaptista02@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/0144364048326519>

Carmen Luisa Kloster

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

E-mail: carmenluisakloster@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/3218958424322612>

Clarissa Piccinin Frizzo

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

E-mail: clarissafizzo@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/0029279904716491>

Marcos Antonio Villetti

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

E-mail: mvilletti@ufsm.br, <http://lattes.cnpq.br/8504489050993642>

ISSN 2448-0479. Submetido em: 29 jul. 2022. Aceito: 25 out. 2022.

DOI: <http://dx.doi.org/10.21674/2448-0479.83.228-235>

Resumo

As espécies reativas de oxigênio são essenciais em vários processos biológicos, porém, quando em excesso causam estresse oxidativo levando a doenças neurodegenerativas e cardiovasculares e ao envelhecimento precoce. Os antioxidantes atuam de forma a prevenir os danos oxidativos a nível celular. O ácido rosmarínico é um antioxidante, além de apresentar atividade antiviral, antibacteriana, anti-inflamatória e neuroprotetora. Contudo, informações sobre a fotoestabilidade deste composto fenólico são limitadas. Este trabalho visa avaliar a cinética de decomposição fotolítica do ácido rosmarínico frente à radiação UVA e UVC, em diferentes pHs, e na presença e na ausência do peróxido de hidrogênio (H_2O_2). As amostras foram irradiadas com lâmpadas UVA ou UVC, ambas de 15 W de potência. A cinética de decomposição do antioxidante foi determinada no comprimento de onda (λ) de 326 nm, utilizando-se um espectrofotômetro UV-Vis (Cary 50 Bio-Varian). Além disso, foi verificado o efeito do pH e do H_2O_2 na fotoestabilidade. O ácido rosmarínico mostrou maior estabilidade à radiação UVA do que UVC, e a decomposição seguiu uma cinética de primeira ordem. Na presença da radiação UVC, o antioxidante é mais estável em pHs mais elevados, ao passo que com radiação UVA a estabilidade diminui com o aumento do pH. Ademais, a fotoestabilidade é 40 vezes menor na presença do H_2O_2 . Os resultados indicaram que o ácido rosmarínico atua de maneira eficiente na captura do radical hidroxil ($OH\cdot$), sendo mais estável frente à radiação de menor energia e a estabilidade é dependente do pH.

Palavras-chave: Ácido rosmarínico; antioxidante; cinética; fotoestabilidade.

Abstract

Evaluation of rosmarinic acid photostability: effect of ultraviolet radiation, pH and hydrogen peroxide



Reactive oxygen species are essential in several biological processes, but, when in excess, they cause oxidative stress that can lead to neurodegenerative and cardiovascular diseases and premature aging. Antioxidants act to prevent oxidative damage at the cellular level. Rosmarinic acid has antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, neuroprotective and antioxidant activity. However, there is a lack of information in the literature on the photostability of this phenolic compound. This work aims to evaluate the kinetic of photolytic decomposition of rosmarinic acid against UVA and UVC radiation, at different pHs, and in the presence or absence of hydrogen peroxide (H_2O_2). The samples were irradiated with UVA or UVC lamps, both with 15 W power. The decomposition of the antioxidant was determined at a wavelength (λ) of 326 nm, using a UV-Vis spectrophotometer (Cary 50 Bio-Varian). In addition, the effect of pH and H_2O_2 on photostability was verified. Rosmarinic acid showed greater stability against UVA radiation than UVC, and the decomposition followed first-order kinetic. In the presence of UVC radiation, the antioxidant is more stable at higher pHs, whereas for UVA radiation the stability decreases with increasing pH. Furthermore, photostability is 40 times lower in the presence of H_2O_2 . The results indicated that rosmarinic acid acts efficiently in capturing the hydroxyl radical (OH^\bullet) and is more stable under low energy radiation and the stability is pH dependent.

Keywords: Rosmarinic acid; antioxidant; kinetics; photostability.

Resumen

Evaluación de la fotoestabilidad del ácido rosmarínico: efecto de la radiación ultravioleta, pH y peróxido de hidrógeno

Las especies reactivas de oxígeno son esenciales en varios procesos biológicos, sin embargo, cuando se encuentran en exceso provocan estrés oxidativo que conduce a enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y al envejecimiento prematuro. Los antioxidantes actúan para prevenir el daño oxidativo a nivel celular. El ácido rosmarínico tiene actividad antiviral, antibacteriana, antiinflamatoria, neuroprotectora y antioxidante. Sin embargo, la literatura carece de información sobre la fotoestabilidad de este compuesto fenólico. Este trabajo tiene como objetivo evaluar la cinética de descomposición fotolítica del ácido rosmarínico frente a las radiaciones UVA y UVC, a diferentes pHs, en presencia y ausencia de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Las muestras fueron irradiadas con lámparas UVA o UVC, ambas de 15 W de potencia. La descomposición del antioxidante se determinó a una longitud de onda (λ) de 326 nm, utilizando un espectrofotómetro UV-Vis (Cary 50 Bio-Varian). También se verificó el efecto del pH y H_2O_2 sobre la fotoestabilidad. El ácido rosmarínico mostró una mayor estabilidad frente a la radiación UVA que frente a la UVC, y la descomposición siguió una cinética de primer orden. En presencia de radiación UVC, el antioxidante es más estable a pH más altos, mientras que con radiación UVA la estabilidad disminuye al aumentar el pH. Además, la fotoestabilidad es 40 veces menor en presencia de H_2O_2 . Los resultados indicaron que el ácido rosmarínico actúa de manera eficiente en la captura del radical hidroxilo (OH^\bullet), siendo más estable frente a la radiación de menor energía, la estabilidad fue dependiente del pH.

Palabras clave: Ácido rosmarínico; antioxidante; cinética; fotoestabilidad.

Introdução

Atualmente, há um crescente interesse no estudo das propriedades dos antioxidantes devido às recentes descobertas relativas ao efeito das espécies reativas de oxigênio (EROs) no organismo (KHOJASTEH *et al.*, 2020). O corpo humano é continuamente exposto a EROs, a partir de fontes endógenas ou exógenas, sendo esta última devido à exposição à radiação ionizante (raios-x), luz ultravioleta, calor, pesticidas, poluição, fumaça de cigarro, etc (PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015). As EROs de origem endógena são produzidas durante o metabolismo celular e apresentam um caráter dual, sendo benéfico ou prejudicial ao organismo dependendo da sua concentração. Os efeitos salutares das EROs estão relacionados com a produção de energia, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias biológicas ativas. Dentre os efeitos deletérios das EROs, quando em excesso no organismo, podemos destacar o estresse oxidativo, o qual está associado a doenças degenerativas, como artrite, catarata, câncer, diabetes, doenças cardiovasculares e disfunções cerebrais, como Alzheimer e Parkinson, mutações e processos de envelhecimento (NICOLAI *et*

al., 2016). No organismo as EROs são derivadas do metabolismo e incluem: (i) espécies de radicais livres de oxigênio: a hidroxila ($\text{HO}\cdot$), superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$), e a hidroperoxila ($\text{HO}_2\cdot^-$), etc; (ii) espécies que não possuem elétrons desemparelhados: oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), H_2O_2 , etc (KHOJASTEH *et al.*, 2020). O radical $\text{HO}\cdot$ é o mais deletério devido ao seu curto tempo de meia-vida no organismo, o qual é formado majoritariamente por duas vias, a saber, quebra da molécula de água pela radiação ultravioleta nas células da pele ($\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{UV}} \text{HO}\cdot + \text{H}\cdot$) ou pela reação do H_2O_2 com metais de transição, como exemplificada na reação de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}\cdot + \text{OH}^-$) (RUTELY *et al.*, 2018).

Os EROs no organismo são combatidos por enzimas como a superóxido dismutases, catalase, glutathione peroxidases, etc, (IGHODARO; AKINLOYE, 2018). Outra maneira, é utilizar os compostos antioxidantes provenientes da dieta alimentar (vitaminas C e E, β -caroteno, licopeno, selênio, carotenóides e compostos fenólicos como ácido rosmarínico, resveratrol, curcumina, rutina e eugenol) (CHUNG *et al.*, 2020). O desequilíbrio na quantidade de EROs no organismo pode ocorrer devido a um grande aumento na geração de EROs, diminuição das defesas antioxidantes do organismo ou dieta inadequada. Os compostos fenólicos desempenham um importante papel como antioxidantes celulares devido as suas propriedades redutoras, que surgem devido a sua estrutura, atuando como sequestradores de radicais livres e como quelantes de metais, agindo tanto na etapa de iniciação como na de propagação dos processos oxidativos química (HUERTA-MADROÑAL *et al.*, 2021).

O ácido rosmarínico (Figura 1b) é um composto fenólico e tem como função principal um éster derivado do ácido cafeico (3,4-ácido dihidroxicinâmico) e do ácido 3,4-dihidroxifenililático (PETERSEN, 2013). Esse composto é encontrado como metabólito secundário de várias espécies vegetais, tais como o alecrim (*Rosemarinus officinalis*), a sálvia (*Salvia officinalis*), a manjerona (*Majorana hortensis*), o manjeriço (*Ocimum basilicum*) e o orégano (*Origanum vulgare*) (ADOMAKO-BONSU *et al.*, 2017). A atividade biológica do ácido rosmarínico tem sido investigada intensamente nos últimos anos (BULGAKO *et al.*, 2012; MARCHEV *et al.*, 2021). Os resultados mostraram que o ácido rosmarínico tem atividade antioxidante, antibacteriana, anti-inflamatória, antiviral, hipoglicemiante, antitumoral, neuroprotetora, e fotoprotetora da radiação UV (CHUNG *et al.*, 2020; NADEEM *et al.*, 2019; SÁNCHEZ-CAMPILLO *et al.*, 2009; SANTHIAGO *et al.*, 2008). O ácido rosmarínico apresenta relevante capacidade antioxidante devido ao potencial de captação de radicais livres, inibição da formação das EROs e redução da peroxidação lipídica (GU; WU; WANG, 2009). Deste modo, as propriedades antioxidantes do ácido rosmarínico podem ser utilizadas na indústria farmacêutica, de cosméticos e de alimentos. O ácido rosmarínico estimula a expressão da tirosinase, enzima chave da melanogênese, apresentando capacidade de inibir alterações cutâneas causadas pela exposição à radiação UVA, podendo atuar como um agente fotoprotetor (SÁNCHEZ-CAMPILLO *et al.*, 2009). Além disso, o ácido rosmarínico é capaz de induzir a síntese de melanina através da ativação da proteína quinase A, e desta forma atua como preventivo a fotocarcinogênese epidérmica (LEE; KIM; PARK, 2007). A determinação da fotoestabilidade do ácido rosmarínico é de vital importância para futuras aplicações. No entanto, o efeito da radiação na capacidade do ácido rosmarínico de atuar como um capturador de radicais livres e como agente fotoprotetor não é conhecido. Tendo em vista o exposto acima, este trabalho visa investigar a cinética de decomposição fotolítica do ácido rosmarínico frente às radiações UVA e UVC, em diferentes pHs, e na presença e ausência do radical $\text{OH}\cdot$ gerado pela decomposição do H_2O_2 .

Material e Métodos

O reagente ácido rosmarínico (96 %) foi adquirido da Sigma-Aldrich. O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (30 % v/v), o ácido cloroacético ($\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}_2$) e fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4) foram obtidos da Vetec. O ácido succínico ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$), o ácido clorídrico (HCl) e hidróxido de sódio (NaOH) foram adquiridos da Proquimios. Os reagentes $\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}_2$, KH_2PO_4 e $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ foram utilizados no preparo das soluções tampão, pois os ensaios de fotodegradação do ácido rosmarínico foram realizadas em diferentes pHs. As soluções de ácido rosmarínico foram armazenadas ao abrigo de luz.

A determinação do pKa do ácido rosmarínico foi realizada através de titulação potenciométrica de uma solução de ácido rosmarínico 0,02 M com uma solução padrão de NaOH 0,1 M. As titulações foram feitas em triplicata e utilizou-se o pHmetro DM-20 (Digimed).

O estudo cinético de decomposição fotolítica do ácido rosmarínico foi realizado utilizando espectrofotometria.

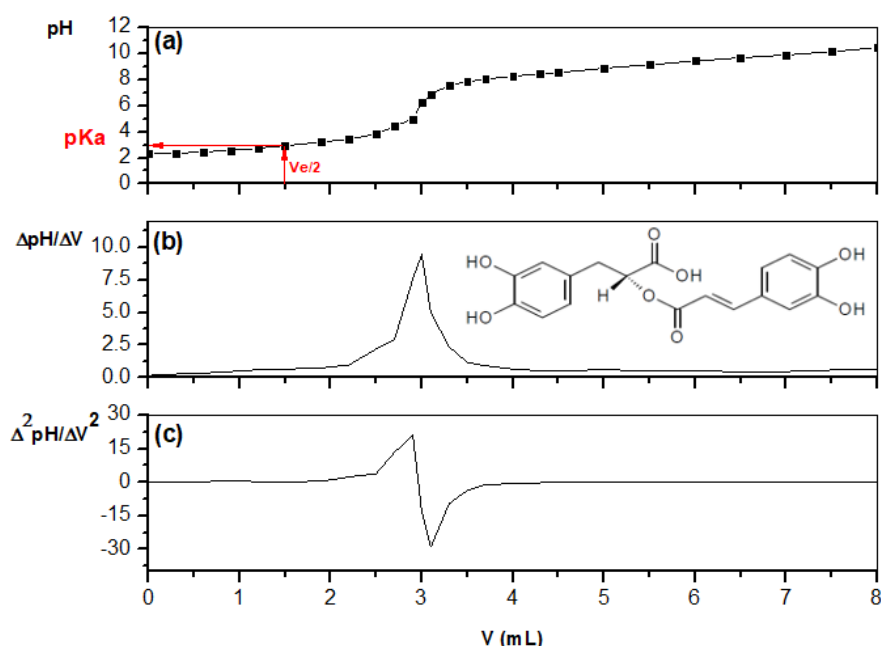
metria UV-Vis (espectrofotômetro Cary 50 Bio -Varian), medindo-se a absorvância no comprimento de onda de 326 nm. As medidas foram realizadas em triplicata ($n=3$), na temperatura de 25 °C. A quantificação da concentração do ácido rosmarínico durante a fotólise foi feita a partir de uma curva de calibração medida no intervalo de $1 \cdot 10^{-5}$ a $1 \cdot 10^{-4}$ mmol \cdot L $^{-1}$. Primeiramente investigou-se o efeito da fotólise do ácido rosmarínico ($1 \cdot 10^{-4}$ mmol \cdot L $^{-1}$), utilizando radiação UVA e UVC, em diferentes pHs (1,95, 2,95 e 3,95). Posteriormente, foi investigada a fotólise na presença do radical HO \cdot , gerado pela decomposição fotolítica do H $_2$ O $_2$. Para este fim, foi adicionado 30 μ L de peróxido de hidrogênio 30 % (29 mmol \cdot L $^{-1}$) a 10 mL da solução de ácido rosmarínico ($1 \cdot 10^{-4}$ mmol \cdot L $^{-1}$). Os experimentos de fotólise foram realizados numa caixa retangular com dimensões de 53 cm de comprimento, 22 cm de largura, 24 cm de altura, com um sistema de resfriamento por circulação forçada de ar, posicionado na parte superior do sistema, o qual foi acionado durante os experimentos. Foram utilizadas como fonte de irradiação as lâmpadas UVA (Sylvania $\lambda = 320$ a 400 nm) e UVC (Philips; $\lambda = 200$ a 290 nm), ambas de 15 W, as quais foram ligadas 15 minutos antes do início dos experimentos. Nos experimentos de irradiação, a amostra de ácido rosmarínico foi colocada numa cubeta retangular de quartzo com 10 mm de aresta, 4,5 cm de altura e capacidade para 3,5 mL. A cubeta de quartzo foi posicionada horizontalmente na caixa de fotólise e colocada a uma distância de 14,8 cm da lâmpada UV. A análise estatística dos dados foi realizada utilizando a análise de variância simples (ANOVA). Utilizou-se o teste Tukey nas comparações que foram realizadas com um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

Resultados e Discussões

Determinação do pKa do ácido rosmarínico

Inicialmente foi determinado o valor de pKa do ácido rosmarínico utilizando a titulação potenciométrica, com objetivo de estudarmos a fotoestabilidade no valor de pH igual ao pKa, onde temos 50 % das espécies protonadas e 50 % desprotonadas, e também no valor de pH uma unidade acima e uma unidade abaixo do pKa. O valor de pKa foi obtido como o valor de pH quando o volume do titulante é a metade do volume no ponto de equivalência ($V_{e/2}$) na qual a metade da concentração da base reagiu com metade da concentração do ácido. A figura 1a mostra a curva de pH versus o volume de base adicionada e as figuras 1b e 1c, a primeira e segunda derivada da titulação. O ponto de equivalência foi obtido a partir da segunda derivada da curva, e o valor do pKa encontrado foi de $2,95 \pm 0,05$.

Figura 1 - pH versus volume de NaOH para titulação potenciométrica do ácido rosmarínico (a), primeira derivada (b), e segunda derivada (c). Interior da figura 1b: estrutura representativa do ácido rosmarínico.

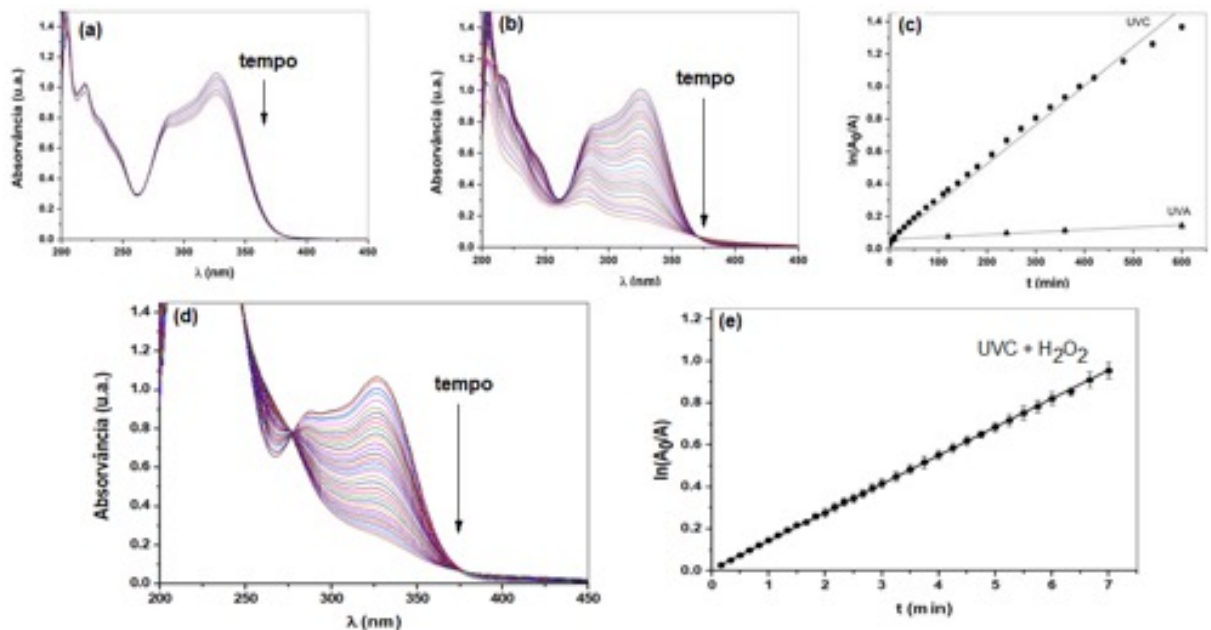


Fonte: Autores (2022).

Cinética de decomposição fotolítica do ácido rosmarínico

O ácido rosmarínico apresenta bandas de absorção na região UV do espectro eletromagnético, agindo como filtros de radiação, podendo atuar na proteção dos tecidos subjacentes expostos à radiação UVA. Os raios UVA representam 95% da radiação emitida pelo sol e chegam facilmente à superfície da terra. Inicialmente foi avaliada a fotoestabilidade do ácido rosmarínico na ausência do H_2O_2 . Na figura 2 são apresentados os espectros de absorção da solução do ácido rosmarínico no pH 2,95, em diferentes tempos de irradiação, usando a lâmpada UVA e UVC. Vemos que a banda de absorção em 326 nm (máxima absorção do ácido rosmarínico) diminui lentamente com o tempo de exposição à radiação UVA (figura 2a) e rapidamente frente à radiação UVC (figura 2b). Esse resultado mostra claramente que a fotoestabilidade do ácido rosmarínico depende da energia dos fótons incidentes na amostra. Além disso, a decomposição fotolítica do antioxidante segue uma cinética de primeira ordem como pode ser observado na figura 2c, independente da lâmpada utilizada, com coeficientes de correlação muito próximos a 1. Resultados similares foram obtidos nos pHs 1,95 e 3,95. Visto que a fotólise do ácido rosmarínico ocorre mais rapidamente na presença de fótons de maior energia, na etapa seguinte avaliamos a cinética de decomposição com a lâmpada UVC, na presença do H_2O_2 , o qual gera o radical $HO\cdot$ quando irradiado com luz ultravioleta. A concentração de peróxido de hidrogênio utilizada nos experimentos foi de $29\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, estando assim em excesso em relação à concentração do antioxidante. Utilizando apenas 7 min de tempo de irradiação foi observado um grande decréscimo da concentração do ácido rosmarínico na presença do H_2O_2 (figura 2d), indicando uma eficiente captura dos radicais hidroxila gerado no meio. Estes resultados comprovam o caráter antioxidante deste composto fenólico. De maneira similar, a cinética de decomposição fotolítica do ácido rosmarínico na presença do peróxido de hidrogênio segue uma cinética de pseudo-primeira ordem (figura 2e). O mesmo comportamento cinético foi observado nos pHs 1,95 e 3,95. Resultados similares foram obtidos por nosso grupo de pesquisa para a decomposição de líquidos iônicos farmacologicamente ativos (líquidos iônicos baseados em ibuprofeno), na presença de radiação UVC e peróxido de hidrogênio, mostrando que esse é um método alternativo, rápido e eficiente para a fotooxidação de fármacos descartados em meio aquoso (Wust et al., 2019).

Figura II - Absorbância versus comprimento de onda, em diferentes tempos de fotólise para o ácido rosmarínico no pH=2,95: radiação UVA (a), UVC (b), cinética de decomposição do antioxidante (c), radiação UVC na presença do H_2O_2 (d) e cinética de decomposição do antioxidante, na presença do H_2O_2 (e)



Fonte: Autores (2022).

A Tabela I apresenta os valores das constantes cinéticas e os tempos de meia-vida para a decomposição fotolítica do antioxidante frente à radiação UVA e UVC, nos diferentes pHs (1,95, 2,95 e 3,95), na presença e na ausência do H₂O₂. Os pHs das soluções foram medidos antes e depois das fotólises e mantiveram-se constantes. A estabilidade fotolítica do ácido rosmarínico frente à radiação UVA, UVC e UVC na presença H₂O₂, é dependente do pH (ANOVA, $p < 0,05$). Sob a radiação UVA, o aumento do pH leva ao aumento da constante de decomposição fotolítica, diminuindo o tempo de meia-vida do antioxidante, ao passo que frente à radiação UVC, em pHs mais elevados a constante cinética diminui indicando que o antioxidante é mais estável, como comprovado pelo aumento do tempo de meia-vida. Sob a radiação UVC na presença do H₂O₂, a maior estabilidade do ácido rosmarínico foi observada no valor de pH igual ao pKa. Ao comparar as radiações UVA e UVC no pH 2,95, na ausência do H₂O₂, observa-se que a constante cinética tem diferenças significativas (ANOVA $p < 0,05$), sendo maior sob a radiação de maior energia. A partir destes valores, podemos concluir que o ácido rosmarínico é 26,4 vezes mais estável à radiação UVA do que UVC. Além disso, fazendo a análise estatística verifica-se que existe diferença significativa entre as constantes cinéticas para os sistemas UVC e UVC/H₂O₂, nos diferentes pHs (ANOVA $p < 0,05$). A título de ilustração, no pH 2,95 o antioxidante é aproximadamente 40 vezes mais estável na ausência do H₂O₂ do que na sua presença. Portanto, na presença de radiação UVC e H₂O₂ ocorre uma grande produção de radicais OH•, os quais aceleram a decomposição do ácido rosmarínico. Em vista disso, podemos concluir que o ácido rosmarínico mostra uma alta atividade antioxidante na presença dos radicais OH•, comprovando o seu potencial para o tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Cabe ainda salientar que o antioxidante rutina foi protegido da radiação ultravioleta através do encapsulamento em nanocapsulas de poli-ε-caproalacona e nanoemulsão (Tween e Span) (Almeida *et al.*, 2010). O efeito das nanopartículas poliméricas na fotoproteção do ácido rosmarínico frente à radiação UVA e UVC serão objeto das nossas próximas investigações.

Tabela I – Parâmetros cinéticos da decomposição fotolítica do ácido rosmarínico, em diferentes pHs, e na presença e ausência do H₂O₂.

	pHs	k (min ⁻¹)	r	t _{1/2} (min)
UVA	1,95	(1,26±0,01)·10 ⁻⁴	0,9949	5481
	2,95	(1,32±0,01)·10 ⁻⁴	0,9934	5250
	3,95	(1,61±0,01)·10 ⁻⁴	0,9970	4315
UVC	1,95	(5,06±0,11)·10 ⁻³	0,9988	137
	2,95	(3,48±0,03)·10 ⁻³	0,9916	199
	3,95	(1,81±0,12)·10 ⁻³	0,9988	384
UVC + H ₂ O ₂	1,95	(3,39±0,14)·10 ⁻¹	0,9991	2
	2,95	(1,38±0,05)·10 ⁻¹	0,9998	5
	3,95	(1,80±0,07)·10 ⁻¹	0,9991	4

Considerações Finais

Neste trabalho avaliamos a estabilidade fotolítica do ácido rosmarínico sob a radiação UVA e UVC, em diferentes pHs, e na presença e ausência do H₂O₂. O ácido rosmarínico mostrou maior estabilidade à radiação UVA do que UVC, a decomposição seguiu uma cinética de primeira ordem, e a fotoestabilidade foi dependente do pH. Ademais, o ácido rosmarínico foi 40 vezes mais instável na presença do H₂O₂, indicando que o antioxidante atua de maneira eficiente na captura do radical hidroxil (OH•). Podemos concluir que o ácido rosmarínico tem potencial para atuar como filtro de radiação, agir na proteção dos tecidos da pele sequestrando os radicais livres gerados pela exposição à radiação ultravioleta, e no tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao apoio financeiro do CNPq (projeto n° 403134/2021-8) e Fapergs (projeto n° 21/2551-0002118-7) e bolsa CNPq (n° 308001/2020-6).

Referências

- ADOMAKO-BONSU, A. G. et al. Antioxidant activity of rosmarinic acid and its principal metabolites in chemical and cellular systems: Importance of physico-chemical characteristics. **Toxicology in Vitro**, v. 40, p. 248-255, Apr 2017.
- ALMEIDA, J. S. et al. Nanostructured Systems Containing Rutin: In Vitro Antioxidant Activity and Photostability Studies. **Nanoscale Research Letters**, v. 5, n. 10, p. 1603-1610, July 2010.
- BULGAKOV, V. P.; INYUSHKINA, Y. V.; FEDOREYEV, S. A. Rosmarinic acid and its derivatives: biotechnology and applications. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 32, n. 3, p. 203-217, Aug 2011.
- CHUNG, C. H. et al. Nanoparticles Derived from the Natural Antioxidant Rosmarinic Acid Ameliorate Acute Inflammatory Bowel Disease. **ACS Nano**, v. 14, n. 6, p. 6887-6896, May 2020.
- GU, L.; WU, T.; WANG, Z. TLC bioautography-guided isolation of antioxidants from fruit of *Perilla frutescens* var. *acuta*. **LWT - Food Science and Technology**, v. 42, n. 1, p. 131-136, 2009.
- HUERTA-MADROÑAL, M. et al. Chitosan – Rosmarinic acid conjugates with antioxidant, anti-inflammatory and photoprotective properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 273, p. 118619-118631, Dec 2021.
- IGHODARO, O. M.; AKINLOYE, O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 54, n. 4, p. 287-293, 2018. Alexandria University Faculty of Medicine.
- KHOJASTEH, A. et al. Powerful Plant Antioxidants: A New Biosustainable Approach to the Production of Rosmarinic Acid. **Antioxidants**, v. 9, n. 12, p. 1273-1304, Dec 2020.
- LEE, J.; KIM, Y. S.; PARK, D. Rosmarinic acid induces melanogenesis through protein kinase A activation signaling. **Biochemical Pharmacology**, v. 74, n. 7, p. 960-968, Oct 2007.
- MARCHEV, A. S. et al. Rosmarinic acid - From bench to valuable applications in food industry. **Trends in Food Science & Technology**, v. 117, p. 182-193, Nov 2021.
- NADEEM, M. et al. Therapeutic Potential of Rosmarinic Acid: A Comprehensive Review. **Applied Sciences**, v. 9, n. 15, p. 3139-3162, Aug 2019.
- NICOLAI, M. et al. Antioxidant activity and rosmarinic acid content of ultrasound-assisted ethanolic extracts of medicinal plants. **Measurement**, v. 89, p. 328-332, July 2016.
- PETERSEN, M. Rosmarinic acid: new aspects. **Phytochemistry Reviews**, v. 12, n. 1, p. 207-227, Mar 2013.
- PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 1, p. 11-26, Jan-Mar 2015.
- RUTELY C., B. C. et al. Towards reliable quantification of hydroxyl radicals in the Fenton reaction using chemical probes. **RSC Advances**, v. 8, n. 10, p. 5321-5330, Jan 2018.
- SÁNCHEZ-CAMPILLO, M. et al. Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, n. 2, p. 386-392, Feb 2009.

SANTHIAGO, M. et al. Rosmarinic acid determination using biomimetic sensor based on purple acid phosphatase mimetic. **Analytica Chimica Acta**, v. 613, n. 1, p. 91-97, Apr 2008.

WUST, K. M. et al. Thermal and oxidative decomposition of ibuprofen-based ionic liquids. **Journal of Molecular Liquids**, v. 284, p. 647-657, June 2019.