

Edital CNPq N °18/2024 –  
Bolsa de Produtividade do CNPq

PROJETO

FERRAMENTAS METABOLÔMICAS INTEGRADAS À PROSPECÇÃO E ISOLAMENTO BIOGUIADO DE COMPOSTOS ANTIOXIDANTES DAS FOLHAS DE *Syzygium malaccense* E *Myrciaria tenella*, COM DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO COSMÉTICA ADICIONADA DE NANOEMULSÃO

Coordenador: Tatiane Luiza Cadorin Oldoni  
UTFPR Campus Pato Branco

**a) Identificação e caracterização do problema**

O Brasil apresenta-se como um país rico em recursos biológicos renováveis e as florestas brasileiras possuem enorme biodiversidade, o que torna a medicina popular uma ferramenta de grande importância na descoberta de novos medicamentos (Newman e Cragg, 2023). Devido à importância do uso das plantas medicinais, é essencial comprovar o saber de uso, minimizando seu uso indevido e abusivo.

O Brasil tem desenvolvido ações para promover o uso responsável e a valorização dos recursos naturais. No ano de 2008 o “Programa Nacional de Plantas Medicináveis e Fitoterápicos” foi formalizado e possibilitou a disponibilização desses produtos, em diferentes formas, nas Unidades Básicas de Saúde (Brasil, 2009). Adicionalmente, a “Política Nacional de Plantas Medicináveis e Fitoterápicos (PNPMF), lançada no ano de 2016 (Brasil, 2016), e recentemente revisitada (Villas Bôas et al., 2023), estabeleceu diretrizes para fomentar pesquisas e desenvolvimento tecnológico, destacando a importância de utilizar a biodiversidade brasileira para atender às necessidades epidemiológicas da população.

Entre as plantas medicinais exóticas encontradas no Brasil, relata-se o uso de infusões com folhas de Jambo-vermelho (*Syzygium malaccense*) para tratamento de úlceras de pele e infecções de boca e garganta. Ainda, estudos têm indicado as propriedades antiglicêmica, anti-inflamatória e antioxidante da planta (Batista et al., 2017), que pertence à família Myrtaceae. A árvore não é nativa do Brasil, porém se adaptou às condições edafoclimáticas das regiões norte, nordeste e sudeste do país. Alguns estudos indicam que o extrato padronizado de folhas de *S. malaccense* apresenta propriedades antiglicêmicas significativas por sua capacidade de inibir a enzima  $\alpha$ -glicosidase, além de demonstrar efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (Arumugan et al., 2014), e melhorar os níveis de colesterol em ratos (Bairy et al., 2005). Entre os principais compostos identificados nas folhas de *S. malaccense* estão os derivados do flavonoide miricetina em forma aglicona e glicosilada (Arumugan et al., 2016).

O grupo de pesquisa liderado pela proponente tem realizado estudos com a planta *S. malaccense* e obtido resultados promissores (Savi et al., 2020; Prasiewicz et al., 2021) com relação às atividades biológicas propostas no presente projeto. Ainda, resultados obtidos com relação à composição química, indicam a presença dos flavonoides glicosilados mearnsetrina, miricitrina e quercitrina como componentes majoritários. Um amplo espectro de atividades biológicas tem sido relatado aos flavonóides glicosilados, destacando atividades imunomoduladoras, anticancerígenas, antiglicêmicas, antidepressivas e antioxidantes (Perdomo et al., 2020; Meyer et al., 2017). Diante do exposto, vislumbra-se a possibilidade de utilizar o extrato e compostos ativos da planta no desenvolvimento de formulação cosmética com potencial antioxidante.

Entre as espécies nativas brasileiras pouco conhecidas e estudadas encontra-se o cambuí (*Myrciaria tenella* O. Berg) que também pertence à família das Mirtáceas. As espécies do gênero *Myrciaria* estão distribuídas em vários biomas brasileiros como Floresta Amazônica, Caatinga, Cerrado, Floresta Atlântica e Pampa (IPNI, 2012). Borges et al. (2014), em estudo de revisão publicado sobre o gênero *Myrciaria* evidenciam o potencial do gênero como fonte para obtenção de compostos bioativos, no entanto, poucos são os estudos publicados sobre a composição química e atividades biológicas das espécies pertencentes a este gênero. Segundo os autores, os estudos estão concentrados nas espécies *M. cauliflora*, *M. dúbia* e *M. vexator* e indicam potencial antioxidante, anti-inflamatório, hipoglicêmico e hipolipidêmico, além de atividade antifúngica e antiproliferativa. Desta forma, estudos com outras espécies tornam-se promissores devido à similaridade quimiotaxonômica dentre as espécies. Em estudo recente, Antonelo et al. (2023) indicam o potencial antioxidante do óleo essencial obtido das folhas de *M. tenella*.

A busca por intervenções farmacológicas baseadas em antioxidantes naturais, como as proporcionadas por espécies dessas plantas, reflete uma abordagem inovadora para minimizar o estresse oxidativo e com isso diminuir a incidência de doenças (Arumugan et al., 2014). Estudos têm demonstrado uma correlação positiva entre a atividade antioxidante e outras atividades biológicas importantes, como a anti-

inflamatória e anticâncer (Ebrahimi et al., 2020; Ukaegbu et al., 2018). Patra e Singh (2018) sugerem que alguns extratos de plantas reduzem processos inflamatórios por eliminar espécies reativas de oxigênio que participam do recrutamento de células polimorfonucleares presentes em tecidos inflamados. Com relação à atividade anticâncer, pesquisadores sugerem que células tumorais são dependentes de GSH (glutaciona reduzida) e que elas a utilizem para se proteger contra o dano causado durante o estresse oxidativo induzido pelos fármacos quimioterápicos (Gupta et al., 2014).

Adicionalmente, além da definição do potencial biológico, a caracterização química dos produtos naturais, bem como a identificação dos marcadores químicos são desafios na padronização dos extratos naturais devido à complexidade e a variabilidade de composição dessas matrizes. Neste contexto, a metabolômica proporciona uma análise aprofundada dos metabólitos presentes nas plantas em estudo, permitindo um entendimento abrangente das interações metabólicas. Ainda, permite a identificação e definição de compostos que estão intimamente relacionados às atividades biológicas de interesse (Gowda e Djukovic, 2014).

Com base nesses avanços e considerando-se o interesse em utilizar produtos naturais para a produção de fitoterápicos, formulações cosméticas/farmacêuticas ou aditivos em alimentos, é crucial definir suas atividades biológicas e relacioná-las aos compostos responsáveis por essas ações. Nesse contexto, a abordagem de fracionamento e isolamento bio guiado pode ser utilizado de forma complementar, pois permite monitorar a atividade biológica durante o processo de purificação e isolar os compostos bioativos de interesse. Essa estratégia facilita o trabalho e minimiza perdas de atividade ao longo do processo (Rashmi et al., 2023, Oldoni et al., 2019).

Os antioxidantes têm ampla aplicação na indústria cosmética, principalmente no desenvolvimento de produtos antissinais, auxiliando na prevenção e retardamento do envelhecimento cutâneo. Além disso, a crescente preferência por cosméticos veganos e naturais impulsiona a busca por matérias-primas vegetais eficientes, seguras e acessíveis a um maior número de pessoas (Mitterer-Daltoé et al., 2023). Após a definição dos marcadores químicos com potencial antioxidante e integrando abordagens químicas, bioquímicas, farmacológicas e tecnológicas é possível contribuir com o desenvolvimento de formulações cosméticas, o que representa uma abordagem inovadora e promissora para a pesquisa de plantas medicinais no Brasil.

A formulação de um cosmético enfrenta desafios na busca pela qualidade e desempenho ideais, tanto em termos físico-químicos quanto na aplicação na pele. O conhecimento desses parâmetros é crucial para garantir a eficácia e segurança dos produtos. Compostos naturais, por sua vez, são frequentemente instáveis, o que pode afetar sua eficácia nos produtos cosméticos. Para contornar esse problema, o encapsulamento do princípio ativo tem se mostrado uma alternativa eficiente, permitindo utilizar plenamente os benefícios dos ativos (Silva et al., 2023).

O encapsulamento de bioativos utilizando nanoemulsões é uma estratégia valiosa pois, melhora a estabilidade e solubilidade, bem como permite a liberação controlada dos compostos bioativos e maior probabilidade de alcance das camadas mais profundas da pele (Rani et al., 2023;). As emulsões são sistemas metaestáveis compostos por líquidos imiscíveis, como óleo e água, e podem ser classificadas em macroemulsões, microemulsões e nanoemulsões de acordo com o tamanho das gotículas formadas. A eficácia das emulsões depende de diversos fatores, incluindo composição da formulação, tamanho das gotículas, concentração de surfactantes e outros aditivos, exigindo um estudo minucioso para garantir sua efetividade e segurança (Mushtaq et al., 2023)

Dentre as formulações cosméticas que apresentam potencial e apelo mercadológico, os sérums ou soros faciais surgem como uma alternativa viável para cuidados com a pele, tratando problemas como linhas finas, manchas escuras e poros dilatados. Esses produtos costumam conter antioxidantes, anti-inflamatórios

e hidratantes, com ingredientes ativos altamente concentrados que proporcionam uma aparência mais saudável à pele. (Bom et al., 2019).

## **b) Justificativa**

O desenvolvimento do projeto em questão justifica-se devido à riqueza biológica e biodiversidade encontradas nas florestas brasileiras, que oferecem um vasto potencial para a descoberta de novos medicamentos e inovações na formulação cosmética. A medicina popular, destaca-se como uma ferramenta valiosa na identificação de compostos bioativos e pode impulsionar a pesquisa farmacológica e tecnológica no país. A implementação de políticas públicas reflete o compromisso do Brasil em promover o uso responsável e sustentável dos recursos naturais, fornecendo diretrizes para pesquisas e desenvolvimento tecnológico alinhados com as necessidades epidemiológicas da população.

O estudo das propriedades terapêuticas do Jambo-Vermelho (*Syzygium malaccense*) e do cambuí (*Myrciaria tenella* O. Berg) destaca-se como uma iniciativa significativa, explorando o potencial bioativo dessas plantas pouco conhecidas. Os resultados promissores obtidos pelo grupo de pesquisa, especialmente em relação às atividades biológicas e à composição química do jambo, evidenciam o valor terapêutico desses recursos naturais. A pesquisa visa não apenas contribuir para a compreensão da interação metabólica desses compostos por meio da metabolômica, mas também propõe uma abordagem de fracionamento e isolamento bioguiado para otimizar a obtenção de compostos bioativos, facilitando a padronização dos extratos naturais.

Ao considerar a aplicação prática desses compostos, a proposta de desenvolver formulações cosméticas inovadoras, especialmente séruns faciais, atende à crescente demanda do mercado por produtos naturais e veganos. A introdução do encapsulamento de bioativos utilizando nanoemulsões ressalta a busca por maior estabilidade e eficácia na aplicação na pele, destacando um compromisso com a excelência na qualidade e desempenho dos produtos cosméticos desenvolvidos.

Dessa forma, o projeto apresenta não apenas um valor científico e tecnológico significativo, mas também se alinha com os princípios de sustentabilidade, responsabilidade ambiental e atendimento às demandas do mercado por produtos inovadores e naturais. O desenvolvimento dessas pesquisas e formulações cosméticas não apenas contribuirá para o avanço do conhecimento científico, mas também terá impacto direto na promoção da saúde e bem-estar da população.

## **c) Objetivo e Metas**

### **c.1 Objetivo geral**

O objetivo deste projeto é identificar marcadores químicos, utilizando ferramentas metabolômicas, e realizar o isolamento de compostos com potencial antioxidante das folhas de jambo vermelho (*Syzygium malaccense*) e cambuí (*Myrciaria tenella*) por meio de procedimento bioguiado. Além disso, busca-se produzir um sérum contendo os componentes bioativos nanoemulsificados, visando potencializar suas propriedades terapêuticas e antioxidantes.

### **c.2 Objetivos específicos**

**Objetivo 1 (O1):** Otimizar e validar metodologia analítica por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-DAD-FL) para a determinação da composição fenólica e avaliação quali/quantitativa dos marcadores químicos a partir dos extratos hidroalcoólicos das folhas de *S. malaccense* e *M. tenella*;

**Objetivo 2 (O2):** Realizar o isolamento bioguiado, a partir das técnicas de cromatografia planar, em coluna aberta e de alta eficiência, dos marcadores químicos presentes nos extratos de *S. malaccense* e *M. tenella*;

Objetivo 3 (O3): Acompanhar a etapa de isolamento bioguiado pelo monitoramento do potencial antioxidante dos extratos e frações obtidos durante todas as etapas cromatográficas. Serão utilizados métodos *in vitro* baseados na estabilização de radicais sintéticos e de oxigênio pela doação de átomos de hidrogênio e elétrons;

Objetivo 4 (O4): Realizar análise de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HPLC-ESI-QTOF-MS/MS) dos extratos, frações e compostos isolados. Com o auxílio de ferramentas metabolômicas, realizar a completa identificação química das amostras;

Objetivo 5 (O5): Realizar a identificação dos compostos isolados, por meio de técnicas espectroscópicas (Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensional e espectroscopia de infravermelho médio com transformada de Fourier);

Objetivo 6 (O6): Avaliar o potencial citotóxico (células de melanoma cutâneo) e anti-inflamatório (inibição NF- $\kappa\beta$ ) dos extratos, frações e compostos isolados que apresentarem elevado potencial antioxidante.

Objetivo 7 (O7): Produzir nanoemulsões, como forma de proteger os ativos, utilizando extrato e fração de *S. malaccense* e *M. tenella* com elevado potencial antioxidante. Na sequência, realizar a caracterização das nanoemulsões produzidas.

Objetivo 8 (O8): Desenvolver o sérum antioxidante utilizando as nanoemulsões. O sérum será avaliado quanto a estabilidade; perfil ideal e aceitação por meio de análise sensorial. Adicionalmente, será avaliada a permeabilidade cutânea das formulações cosméticas, utilizando métodos *in vitro* com membrana epidérmica e células de difusão de Franz.

Objetivo 9 (O9): Publicação dos resultados do trabalho por meio de artigos científicos, trabalhos apresentados em Congressos da área, publicação de artigos técnicos e registros de patentes.

### **c.3 Metas**

#### Prazo de 12 meses:

Coletar as folhas de *S. malaccense* e *M. tenella* e realizar o processo de extração dos compostos bioativos por meio de metodologia de extração exaustiva sólido-líquido. Na sequência, desenvolver e validar metodologia analítica por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-DAD-FL) para a determinação da composição fenólica e avaliação quali/quantitativa dos marcadores químicos. Realizar o isolamento bioguiado de compostos antioxidantes das folhas de *S. malaccense* e *M. tenella* utilizando técnicas cromatográficas: cromatografia planar, em coluna aberta e de alta eficiência preparativa. A etapa de isolamento será acompanhada pelo monitoramento do potencial antioxidante dos extratos e frações obtidos durante todas as etapas cromatográficas. Serão utilizados métodos *in vitro* baseados na estabilização de radicais sintéticos e de oxigênio pela doação de átomos de hidrogênio e elétrons.

#### Prazo de 24 meses:

Realizar a análise de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HPLC-ESI-QTOF-MS/MS) para, juntamente com ferramentas metabolômicas, identificar a composição química dos extratos e frações. Os compostos isolados serão analisados adicionalmente, por meio de técnicas espectroscópicas (Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensional, espectroscopia de infravermelho médio com transformada de Fourier. Os extratos, frações e compostos isolados (que apresentarem maior atividade antioxidante) serão avaliados quanto ao potencial citotóxico em células de melanoma cutâneo e potencial anti-

inflamatório (inibição NF- $\kappa$ B). As amostras serão submetidas aos ensaios de migração e viabilidade celular, ensaios de estresse oxidativo para avaliar a peroxidação lipídica, a presença da enzima mieloperoxidase e de nitrito orgânico, além do conteúdo de ácido ascórbico nas células de melanoma cutâneo.

**Prazo de 36 meses:**

Produzir e caracterizar nanoemulsões, a partir dos extratos e/ou frações mais bioativos, para posterior produção da formulação cosmética (sérum). Produzir o sérum adicionado das nanoemulsões e avaliar a estabilidade e perfil de aceitação por meio de análise sensorial. Adicionalmente, em todas as etapas do projeto serão submetidos artigos científicos em revistas especializadas, resumos/trabalhos em congressos específicos da área, publicação de artigos técnicos e, ao final da proposta, será realizada a submissão de pedido de proteção de propriedade intelectual da formulação cosmética desenvolvida e do processo de isolamento dos compostos com potencial antioxidante.

**c.4 Cronograma**

Tabela 1: Cronograma das atividades de pesquisa.

Atividades	2025		2026				2027				2028	
	trimestre		trimestre				trimestre				trimestre	
	2	3	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Coleta, identificação botânica, secagem e preparo das folhas para os experimentos	x											
Otimização e validação da metodologia analítica por CLAE-DAD-FL para identificação e quantificação dos compostos fenólicos/marcadores químicos	x	x										
Preparo dos extratos hidroalcoólicos a partir das folhas de <i>S. malaccense</i> e <i>M. tenella</i> ; fracionamento e isolamento bioguiado (por meio da atividade antioxidante)		x	x	x	x							
Análises de HPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS e utilização de ferramentas metabolômicas para a determinação da composição química dos extratos, frações e compostos isolados					x	x	x					
Análises espectroscópicas para a elucidação estrutural dos compostos isolados						x	x					
Análises de citotoxicidade em células de melanoma cutâneo e potencial anti-inflamatório dos extratos, frações e isolados com maior potencial antioxidante							x	x				
Produção da nanoemulsão utilizando os extratos e/ou frações (mais bioativos) e posterior caracterização									x	x		

Produção do sérum adicionado da nanoemulsão e avalia�o da estabilidade, permeabilidade cutânea e perfil de aceita�o									X	X	X	X
Orienta�o de IC, mestrado e doutorado	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elabora�o de Artigos e Resumos Científicos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

#### d) Metodologia

As metodologias que são utilizadas no desenvolvimento da etapa experimental são apresentadas de forma sucinta, considerando que, em sua maioria, estão otimizadas e descritas de forma ampla na literatura científica especializada. Alguns resultados preliminares, outros em andamento, sugerem que será possível realizar o trabalho de isolamento e identifica o de marcadores químicos para o extrato de *S. malaccense* e *M. tenella*, bem como, será possível relacionar estes marcadores com as atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticâncer.

1) **Coleta das folhas e Extra o de compostos fenólicos bioativos por meio de extra o exaustiva:** As folhas de *S. malaccense* e *M. tenella* são coletadas na cidade de Jacupiranga-SP, secas em estufa com circula o de ar a 40 C, trituradas e armazenadas em freezer até o momento das análises. Para identifica o das plantas, exsicatas dos exemplares são preparadas e identificadas pela botânica Dra. Giovana Faneco Pereira. Os exemplares são depositados no Herbário da Universidade Tecnológica Federal do Paraná *campus* Pato Branco. Na primeira etapa do estudo, são produzidos os extratos hidroalcoólicos por meio do procedimento de extra o exaustivo sólido-líquido: I) as folhas são submetidas ao processo de extra o sólido-líquido com a mistura de solventes etanol:água: 80:20 (v/v). Os extratos filtrados são submetidos   evapora o utilizando evaporador rotativo, para elimina o do etanol e, na sequência, a água será removida por liofiliza o. Os extratos obtidos das folhas de *S. malaccense* (EBSM) e *M. tenella* (EBMT) são avaliados quanto   atividade antioxidante e composi o fenólica por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-DAD-FL) (Oldoni et al., 2019).

2) **Valida o de metodologia analítica por (CLAE-DAD-FL):** o método cromatográfico para a identifica o e quantifica o da composi o fenólica será validado por meio de parâmetros analíticos como: precisão, exatidão (recupera o), linearidade, sensibilidade, limite de detec o e quantifica o (Kebal et al., 2022).

3) **Determina o da Atividade Antioxidante:** O potencial antioxidante do extrato bruto, fra es e compostos isolados será avaliado por métodos antioxidantes com princípios reacionais distintos. São utilizados os seguintes métodos: I) Métodos baseados em transferência de átomos de hidrogênio (HAT): radical peroxil (ROO) e ensaios de capacidade de absor o de radicais de oxig nio (ORAC) e (II) ensaios baseados na de transferência de elétrons simples (SET): teor fenólicos totais (CFT), ensaio de poder redutor do ferro (FRAP), sequestro do radical DPPH e capacidade antioxidante equivalente de Trolox (TEAC) (Oldoni et al., 2021).

4) **Fracionamento e Isolamento Bioguiado:** Os extratos obtidos conforme descrito no item 1, que apresentarem os melhores resultados na determina o da atividade antioxidante, são purificados por meio de técnicas cromatográficas, afim de obter fra es mais puras e concentradas em potencial biológico. Para os ensaios de fracionamento são utilizadas técnicas cromatográficas como: coluna aberta de sílica gel utilizando baixa e média pressão. A depender dos resultados, poderá ser utilizada resina para cromatografia de exclusão molecular por meio do Gel Sephadex LH-20. As fra es purificadas são avaliadas quanto   atividade antioxidante e composi o fenólica por Cromatografia

Líquida de Alta Eficiência. As frações mais bioativas serão recromatografadas em coluna aberta e em equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência semi-preparativo para obtenção dos compostos puros. Todas as etapas de purificação serão acompanhadas por técnica de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) (Oldoni et al., 2021)

5) **Caracterização Química dos Extratos, Frações e dos Compostos Isolados por meio de análises químicas e ferramentas de metabolômica:** para o trabalho de identificação química serão utilizadas as técnicas de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HPLC-ESI-QTOF-MS/MS). Após a obtenção dos resultados da análise, os dados brutos serão processados para corrigir distorções e remover ruídos. Caso necessário, serão normalizados e ajustados. Após os devidos ajustes, os dados serão analisados utilizando o software DataAnalysis (Bruker), banco de dados de espectros de massas (GNPS, HMDB, METLIN), além de comparação com a literatura especializada (Oldoni et al., 2019; Xie et al., 2019). Adicionalmente, para os compostos isolados, serão realizados ensaios de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensional e espectroscopia de infravermelho médio com transformada de Fourier para elucidação estrutural.

6) **Determinação da atividade citotóxica e estresse oxidativo:** Para a determinação do potencial citotóxico serão avaliadas células de melanoma cutâneo SK-MEL-28 cultivadas em meio de cultura DMEM – High Glucose, soro fetal bovino (10%) e antibiótico (1%). Os extratos, frações e compostos isolados serão submetidos aos ensaios de migração e viabilidade celular. O teste de migração será realizado por imagem com auxílio de microscópio, para obtenção das fotografias, antes e após a formação das feridas em placas com 100% de confluência. O teste de viabilidade celular será realizado pelo ensaio de MTT (brometo de 3-metil-[4-5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio). Também serão realizados ensaios de estresse oxidativo para avaliar a peroxidação lipídica, a presença da enzima mieloperoxidase e de nitrito orgânico, além do conteúdo de ácido ascórbico nas células de melanoma cutâneo (Pelinson et al., 2019).

7) **Determinação da atividade anti-inflamatória:** A avaliação da viabilidade celular será realizada pelo ensaio do MTT em que serão utilizados macrófagos da linhagem celular de macrófago murino RAW 264.7 (ATCC® TIB-71™) transfectados com gene p-luc. Esta linhagem será utilizada pois emite luminescência na presença do reagente luciferina quando o fator de transcrição NF- $\kappa$ B é ativado (Lazarini, et al. 2022).

Destaca-se que a partir desta etapa e considerando-se os resultados obtidos anteriormente, será escolhido o extrato ou 1 (uma) fração de cada planta para a formulação cosmética. A escolha será realizada a partir dos resultados obtidos nos ensaios de atividade antioxidante.

8) **Preparo e caracterização das nanoemulsões:** O preparo das nanoemulsões será realizado por meio de duas fases (A e B). Inicialmente os extratos e frações serão solubilizados em propilenoglicol em banho ultrassônico. Em seguida, será preparada a Fase A, que consiste na mistura do extrato e frações previamente solubilizados, Olivem 300, Tween 80 e Span 80, Optiphen e parte da água. Após a mistura, a Fase A será ultrassonificada em sonificador ultrassônico (Sonificador de Ponteira Ultrassônico, marca Eco-Sonics) com potência de 90% por 4 min, em banho de gelo, seguindo metodologia descrita por Araújo (2020), com modificações. Em seguida, na fase A serão adicionados os ingredientes que compõe a fase B, que consistem no ácido hialurônico, glicerina, natrosol e o restante da água. Após a junção das duas fases a formulação permanecerá sob agitação contínua em mesa agitadora à 60 rpm por 20 horas. As emulsões serão caracterizadas por meio dos ensaios: 1. Determinação do diâmetro médio e do índice de polidispersão; 2. Determinação do potencial zeta, 3. Eficiência de encapsulação (Jafari et al., 2017) e 4. Ensaios reológicos.

9) **Formulação cosmética adicionada de nanoemulsão com potencial antioxidante:**

Serão desenvolvidas III formulações cosméticas em forma de sérum: I. 1 (uma) formulação padrão (sem bioativo); II. 1 (uma) formulação contendo o extrato ou fração bioativo obtido das folhas de *S. malaccense*; III. 1 (uma) formulação contendo o extrato ou fração bioativo obtido das folhas de *M. tenella*. Para a formulação base serão homogeneizados os agentes: tensoativo, umectante, emoliente, solubilizante, espessante, conservante e veículo (Tabela 2) em condições de temperatura e luz adequadas. Na sequência, o ativo antioxidante será incorporado em concentração adequada (Ribeiro et al., 2015). Se necessário, para ajuste de pH (5,0 - 6,0), será utilizado ácido cítrico ou trietanolamina.

Tabela 2: Formulação cosmética base

Ingredientes	Composição (%)	Função
Extrato/fração das plantas	0,5 - 5	Ativo antioxidante
Olivem 300	5 - 15	Emoliente
Tween 80 e Span 80	5 - 10	Tensoativos
Propilenoglicol	20	Solvente
Glicerina	1 - 10	Umectante
Ácido hialurônico	0,1 - 5	Umectante
Optiphen®	0,75 – 1,5	Conservante
Natrosol	0,1 – 1	Espessante
Água	Qsp*	Veículo

10) **Estudo de estabilidade e permeabilidade cutânea da formulação cosmética:** Será aplicado o método de estabilidade acelerada adaptado do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (BRASIL, 2004). Após 24 horas do preparo, as amostras serão submetidas às seguintes condições de armazenagem: temperatura elevada: 45 °C, temperatura baixa: 5 °C, por 12 dias de ciclos de estresse térmico - ciclos de gelo e degelo, 24 horas a 45°C e 24 horas a 5°C, totalizando 6 ciclos completos. Os ensaios organolépticos, físico-químicos realizados para cada amostra serão: cor, aspecto, odor, pH, densidade, viscosidade, espalhabilidade, teste de centrifuga e atividade antioxidante (sequestro do radical DPPH) (Fries et al., 2013). O ensaio de permeabilidade cutânea será realizado em parceria com a pesquisadora Maria Filomena Barreiro, do Instituto Politécnico de Bragança (IPB-Portugal), seguindo as diretrizes da *Cosmetics Europe: Guidelines for Percutaneous Absorption/Penetration* (1997). O método empregará modelos in vitro com membrana epidérmica (estrato córneo) e células de difusão de Franz.

A membrana epidérmica será obtida de pele humana ou animal, conforme normas éticas internacionais. As células de difusão de Franz avaliarão o fluxo de permeação e a retenção dos compostos em diferentes camadas cutâneas. Parâmetros como coeficiente de permeabilidade, fluxo de absorção e retenção serão analisados, com identificação e quantificação dos compostos bioativos por CLAE-DAD e espectrometria de massa. O ensaio validará a eficácia das formulações no transporte de compostos pela barreira cutânea, destacando seu potencial como agentes terapêuticos e antioxidantes em cosméticos.

11) **Ensaio sensoriais:** As formulações cosméticas serão submetidas à análise sensorial por avaliadoras do sexo feminino entre 18 e 60 anos, usuárias de cosméticos para cuidados faciais, sem propensão a alergias e problemas de pele e saúde e não grávidas, seguindo o protocolo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (CEP-UTFPR). Para todas as voluntárias será apresentado o projeto e as mesmas deverão assinar um termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Serão realizados os seguintes testes: Seleção e reconhecimento de atributos - Serão apresentadas duas formulações de sérum com características opostas, ou seja, uma com a percepção dos atributos bem intensos e outra pouco intensas. As avaliadoras serão orientadas a aplicar as amostras, uma amostra no antebraço direito e uma no antebraço esquerdo e descrever as similaridades e diferenças de acordo com os atributos apresentados. Avaliação sensorial das amostras: Cada participante receberá as amostras e deverão aplicar na parte interna dos antebraços duas gotas

para cada amostra, massageando a pele de forma a espalhar bem o produto até sua completa absorção, e realizar o preenchimento das fichas de avaliação (teste Perfil Ideal, teste de aceitação e frequência de uso de cosméticos para cuidados faciais). Perfil ideal e aceitação: Os avaliadores descreveram os atributos sensoriais para cada amostra e marcaram em escala não estruturada de 9 cm a ordem da intensidade percebida de cada atributo para cada amostra, e o nível ideal ou preferência de cada atributo para cada amostra. A aceitação das amostras será avaliada através da escala hedônica de 9 pontos, variando do desgostei muitíssimo ao gostei muitíssimo. O índice de aceitação será calculado de acordo com Dutcosky (2011). O valor mínimo de aceitação considerado pelas autoras igual ou maior a 70% (Mitterer-Daltoé et al., 2023; Bordim et al., 2021).

12) **Análise de dados:** As análises dos resultados serão realizadas utilizando o Software XLSTAT (versão 2018 Free, Microsoft Excel, Adinsoft, Paris, França). Os dados de Perfil Ideal serão tratados utilizando GPA (*Generalized Procrustes Analysis*). As diferenças entre as notas médias atribuídas para cada amostra para os índices de aceitação serão realizadas aplicando-se o teste Tukey com intervalo de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ).

### e) Resultados esperados

Em suma, espera-se que o conjunto de resultados obtidos nesta pesquisa possa fornecer uma abordagem abrangente para a pesquisa e aplicação de compostos naturais encontrados em plantas medicinais com implicações importantes para a indústria de cosméticos e saúde humana. Destacam-se os seguintes resultados:

1) Utilizar o isolamento bioguiado como estratégia eficiente para isolar compostos com potencial antioxidante e que poderão ser definidos como marcadores químicos das plantas em estudo. A definição de marcadores é de extrema importância para padronizar extratos vegetais utilizados na produção de fitoterápicos, cosméticos e alimentos. Espera-se obter informações valiosas sobre os compostos ativos presentes nas folhas de *S. malaccense* e *M. tenella*.

2) Realizar a caracterização química dos extratos, frações e compostos isolados por meio de técnicas cromatográficas, espectroscópicas e espectrométricas. A utilização de ferramentas metabolômicas permitirá uma análise abrangente do perfil metabólico das plantas e sua correlação com as atividades biológicas.

3) Espera-se conhecer as propriedades farmacológicas dos compostos isolados por meio dos ensaios biológicos. A determinação de atividades antioxidantes, citotóxicas e anti-inflamatórias pode revelar o potencial terapêutico dos compostos para aplicações nas indústrias farmacêuticas, cosméticas e de alimentos.

4) O preparo da formulação cosmética representa uma aplicação prática para os extratos, frações purificadas ou compostos isolados. O desenvolvimento de um sérum com antioxidantes naturais encapsulados em nanoemulsão pode aumentar a eficácia e estabilidade desses compostos, tornando-os adequados para uso em produtos cosméticos.

### f) Relevância e impacto do projeto para o desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação

#### f.1 Contribuições científicas

As seguintes publicações científicas são vislumbradas na vigência de 36 meses:

- 6 trabalhos científicos em anais de eventos qualificados da área, como o *Brazilian Congress on Natural Products, International Conference on Polyphenols, Medicinal & Pharmaceutical Sciences Congress, Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química*. Essas publicações visam divulgar os principais resultados obtidos com as pesquisas.

- 4 artigos científicos em periódicos especializados com elevado impacto, explorando os aspectos relacionados à extração dos compostos antioxidantes, definição dos marcadores químicos e caracterização das atividades biológicas, e desenvolvimento de formulação cosmética adicionada de nanoemulsão. Esses artigos serão publicados em revistas como a *Journal of Ethnopharmacology*, *Separation and Purification Technology*, *Food Research International*, *International Journal of Cosmetic Science*, *Food Chemistry and Cosmetics*.

Outros artigos explorando as características químicas, biológicas e procedimentos de extração de compostos fenólicos a partir de plantas serão divulgados em periódicos que possuem esse escopo como *Journal of the Brazilian Chemical Society* e *Anais da Academia Brasileira de Ciências*.

- A proponente também objetiva divulgar os resultados da pesquisa em revista tecnológica, jornal ou revista de divulgação, além de utilizar plataformas digitais (LinkedIn, Instagram, Twitter) e seu canal do youtube (<https://www.youtube.com/@ProfeTatiOldoni>) para divulgar materiais e vídeos informativos curtos e acessíveis. Estas ações podem proporcionar o alcance de um público amplo e diversificado.

## **f.2 Contribuições tecnológicas, de inovação e formação de recursos humanos**

Este projeto inova ao determinar quais compostos químicos são responsáveis pelas atividades antioxidante, citotóxica e anti-inflamatória presentes nas folhas de *S. malaccense* e *M. tenella*. Desta forma, em etapa posterior, será possível propor a utilização das plantas em formulação cosmética. Além disso, o conhecimento do potencial uso dessas plantas como nutracêutico, fitoterápico, produto alimentício ou cosmético poderá contribuir com populações menos favorecidas que podem fazer uso da planta com finalidade curativa ou nutritiva. É importante destacar que além das contribuições à saúde, estes compostos também apresentam significativa importância para a esfera industrial, já que os antioxidantes sintéticos mais usados pela indústria de alimentos como o BHA (butil-hidroxianisol), o BHT (butil-hidroxitolueno) e o TBHQ (tercbutilhidroquinona) têm despertado preocupação quanto às doses de segurança e toxicidade.

Na indústria cosmética, a produção de formulação cosmética com compostos antioxidantes nanoemulsificados é uma inovação tecnológica que pode impulsionar o setor. Essa abordagem avançada oferece benefícios significativos aos produtos cosméticos, proporcionando maior estabilidade, eficácia e proteção antioxidante à pele. Além disso, espera-se desenvolver soluções inovadoras para atender às necessidades e expectativas dos consumidores em relação à beleza e cuidado pessoal a partir de produtos naturais

Na esfera prática, a inovação emerge do seu modelo de padronizar a produção de extratos e/ou extração e isolamento de compostos com potencial bioativo a partir do estudo bioguiado. Assim, é possível sugerir como resultado, o depósito de 2 (dois) pedidos de proteção de propriedade intelectual: **I)** padronização do método de extração e ou isolamento dos compostos fenólicos bioativos e **II)** desenvolvimento de formulação cosmética com compostos antioxidantes nanoemulsificados. Ressalta-se que a proponente realizou depósito semelhante ao descrito em I. Tal informação pode ser verificada em seu currículo *lattes* e na descrição do item g.1 deste documento.

Outra contribuição importante é a formação de recursos humanos em nível de graduação (iniciação científica) e mestrado no Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da UTFPR para atuar na pesquisa científica, contribuindo assim para o desenvolvimento da Universidade. Além disso, espera-se estimular a criação de *Spin-offs* com o objetivo de avaliar a viabilidade técnica, econômica e de mercado das inovações tecnológicas que possam ser geradas a partir dos resultados deste estudo. Como por exemplo, desenvolvimento de formulação cosmética com compostos antioxidantes nanoemulsificados.

## **g) Compilação sucinta das atividades de pesquisa desenvolvidas (Súmula Curricular)**

### **g.1) Qualificação da proponente:**

A proponente está vinculada ao Departamento Acadêmico de Química (DAQUI) da UTFPR campus Pato Branco, e concluiu o doutoramento em 2011 no Centro de Energia Nuclear na Agricultura (CENA-USP). Atualmente, é docente permanente do PPG em Processos Químicos e Bioquímicos (PPGTP), cuja migração para a área de Química foi recentemente autorizada. No programa, desenvolve pesquisas na linha de Química de Produtos Naturais e, além de atuar como docente, desempenhou, entre 2022 a 2024, a função de vice coordenadora, contribuindo para a gestão acadêmica e administrativa do PPG.

Entre 2013 e 2023, a docente foi supervisora do Laboratório Multiusuário Institucional, conhecido como Central de Análises (<https://www.utfpr.edu.br/pesquisa-e-pos-graduacao/laboratorios-multiusuarios/laboratorios/central-de-analises-ca>). Nessa função, coordenou e gerenciou as atividades do laboratório onde consolidou o laboratório como um importante recurso para pesquisadores vinculados aos PPG's da UTFPR, e demais Instituições de ensino e pesquisa do país.

Entre 2019 a 2023, a docente integrou o Comitê de Laboratórios Multiusuários (ClabMult), com o objetivo de institucionalização dos Laboratórios Multiusuários da Universidade, estruturando-os como unidades de apoio à pesquisa e desenvolvimento tecnológico. Recentemente, assumiu a função de Assessora da Diretoria de Pesquisa da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. Essas funções de gestão destacam seu compromisso com o fortalecimento da infraestrutura acadêmica e científica da UTFPR e com a promoção de processos institucionais que consolidam a universidade como um polo de pesquisa e inovação.

### **g.2) Produção científica**

A proponente concluiu o doutorado em 2011 e, desde o início de sua carreira científica, publicou 63 artigos em periódicos. Nos últimos cinco anos, publicou 35 artigos científicos, totalizando um fator de impacto (FI) acumulado de 87,4, com uma média de 3,0 por artigo qualificado. Atualmente, seu índice H na base SCOPUS é 19 (<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=18437684400>). Na base Web of Science o índice H é 16 (<https://www.webofscience.com/wos/author/record/202796>), e, segundo o AD Scientific Index, a proponente está entre os 10 cientistas de maior destaque em ciências químicas e naturais da UTFPR (<https://www.adscientificindex.com/scientist/tatiane-luiza-cadorin-oldoni/857922>). Adicionalmente, no ano de 2024, a proponente obteve aprovação na Chamada Pública 23/2023 – Programa de Bolsas de Produtividade em Pesquisa da Fundação Araucária, garantindo uma bolsa na área de Ciências Exatas e da Terra.

Ressalta-se que a pesquisadora participa de eventos para divulgação científica, incluindo a realização de palestras que abordam os temas de sua especialidade. Link para acesso à palestra: <https://youtu.be/fvlfl9Enbps>. Destaca-se ainda a participação em congressos com seis premiações e menção honrosa em diferentes eventos, o que demonstra a qualidade do material que vem sendo apresentado.

A pesquisadora depositou um pedido de proteção de propriedade intelectual junto ao INPI (BR102018014571), intitulado "*Processo de Extração, Fracionamento e Isolamento Bioguiado de Substâncias Antioxidantes Presentes nas Folhas de Moringa oleifera*". O trabalho desenvolveu um método padronizado para a extração de bioativos, visando a comercialização segura de folhas e extratos da planta. Os resultados também foram divulgados em rede nacional, no programa Bem-estar da Rede Globo. Assim, percebe-se a transferência de conhecimento produzido na Universidade para a sociedade brasileira. Link para acesso à reportagem: <https://globoplay.globo.com/v/5811974/>

### **g.3) Formação de Recursos humanos**

Desde que concluiu seu doutoramento e iniciou sua carreira como docente e pesquisadora na UTFPR, a proponente orientou 72 trabalhos, com outros 9 em andamento, perfazendo um total de 81 orientações, categorizadas conforme a Tabela 3.

Tabela 3: Volume das orientações

Orientações concluídas					
Mestrado (O)	Mestrado (CO)	Iniciação Científica	Conclusão de curso de graduação	Doutorado (CO)	Total
11	6	24	28	3	72
Orientações em andamento					
Mestrado (O)	Mestrado (CO)	Iniciação Científica	Conclusão de curso de graduação	Doutorado (CO)	Total
5	0	1	2	1	9

(O) orientação (CO) coorientação

Desde 2014, quando ingressou na Pós-Graduação, a proponente concluiu 20 orientações de alunos, mantendo uma média de 2 pós-graduandos formados por ano. A primeira defesa ocorreu em 2016, e os mestres e doutores formados têm produção científica, vinculada aos projetos desenvolvidos, em periódicos qualificados. Nos últimos cinco anos, a docente concluiu 4 orientações e 3 coorientações (2 de mestrado e 1 de doutorado), além disso, possui 6 orientações de mestrado e 1 (uma) coorientação de doutorando vinculado à UNICENTRO, em andamento.

Na graduação, desde 2012, concluiu 52 orientações de Iniciação Científica e Trabalhos de Conclusão de Curso, com uma média de 4,3 alunos formados por ano, reforçando sua contribuição na formação acadêmica e científica.

#### g.4) Perfil de captação de recursos

Nos últimos cinco anos, as atividades científicas da proponente foram financiadas pelo PPG de vínculo e outras fontes de fomento, conforme descrito abaixo:

Edital anual da UTFPR para despesas com pesquisas: Coordenadora, R\$ 17.000,00 (custeio anual de R\$ 3.000,00 de 2020 a 2024).

Chamada Pública Nº 09/2021 - Fundação Araucária: Colaboradora, R\$ 48.054,67.

Chamada Pública Nº 02/2022 - Programa Mulheres Paranaenses: Colaboradora, R\$ 40.000,00.

A proponente também participa do Novo Arranjo de Pesquisa e Inovação (NAPI) Sudoeste do Paraná, com um subprojeto de biotecnologia e bioprospecção, no qual os recursos totais somam R\$ 624.500,00 divididos entre três IES envolvidas <https://www.iaraucaria.pr.gov.br/napi-sudoeste-2/>.

Colaborou na Chamada Pública MCTI/FINEP/Ambientes Controlados e Salas Limpas, com proposta de R\$ 1.524.154,48, aprovada por mérito e aguardando complementação de recursos. Além disso, colaborou no projeto submetido à Chamada Pública MCTI/FINEP/FNDCT/AT/Centros Nacionais Multiusuários 2023. A proposta, com valor solicitado de R\$ 15.000.000,00, foi aprovada e classificada em 9º lugar entre sete contempladas.

#### g.5) Cooperação nacional e internacional

A proponente tem fortalecido e estabelecido atividades de cooperação com universidades brasileiras e internacionais. No Brasil, destaca-se a colaboração com grupos de pesquisa da USP, UEM, UFFS, UNICAMP e UNIFAL, resultando em publicações e projetos conjuntos. Essas parcerias geraram importantes resultados, com publicações em periódicos como *Separation and Purification Technology*, *Food Chemistry*, *Food Research International*.

Internacionalmente, destaca-se a cooperação com a pesquisadora Maria Filomena Filipe Barreiro, do Instituto Politécnico de Bragança, Portugal, que coorienta uma dissertação de mestrado, e com a pesquisadora Gabriela Verónica Díaz, do CONICET na Universidade Nacional de Misiones, Argentina, focada no isolamento de compostos ativos a partir de resíduos agroindustriais.

Além disso, a proponente tem revisado artigos para periódicos renomados, como Arabian Journal of Chemistry, Industrial Crops and Products, Food Analytical Methods, Food Research International, Food Chemistry Advances, e atuou como editora nas revistas ORBITAL-The Electronic Journal of Chemistry e Horticulturae. Também coordenou projetos com fomento e estabeleceu parcerias com o setor público (EPAGRI-SC) e privado (Breyer Naturais e Orgânicos, Proteios Nutrição Funcional e Magtech Brasil).

#### **h) Demais informações relevantes sobre o projeto a ser desenvolvido.**

O projeto que está sendo proposto será interdisciplinar e conta com o auxílio de pesquisadores renomados em suas áreas de pesquisa. Tal condição fortalece e viabiliza o alcance dos objetivos do projeto na vigência de 24 meses. Abaixo está descrita a equipe de execução e os colaboradores da proposta. Vale destacar que a equipe de colaboradores atua em parceria há algum tempo, comprovação possível por meio de artigos publicados em parceria. Para a execução da proposta no que diz respeito ao desenvolvimento da formulação cosmética, foram estabelecidas parcerias com: I) empresa Magtech Brasil (<http://www.magtechbrasil.com.br/index.php/pt/>), que é especializada no desenvolvimento de nanopartículas multifuncionais para diversas aplicações biotecnológicas; II) Instituto Politécnico de Bragança (IPB), por meio da pesquisadora Maria Filomena Filipe Barreiro que irá auxiliar na caracterização das nanoemulsões e definir a permeabilidade cutânea das formulações cosméticas desenvolvidas.

#### **Equipe de execução**

- Tatiane Luiza Cadorin Oldoni (Coordenadora)
- Marcel Guimarães Martins (CEO&CTO da Magtech Brasil)
- Suellen dos Santos (doutoranda em Química UNICENTRO, bolsista Capes)
- Talia Pereira (mestranda em Processos Químicos e Bioquímicos UTFPR, bolsista CNPq)
- Ana Carla Meneghetti (mestranda em Processos Químicos e Bioquímicos UTFPR)
- Fernanda Carolina Knob (mestranda em Processos Químicos e Bioquímicos UTFPR)
- Deysi Antunes (mestranda em Processos Químicos e Bioquímicos UTFPR, bolsista CAPES)
- Nicoli Gabrieli Jablonski Pereira de Lima (graduanda em Química UTFPR, bolsista CNPq Iniciação Científica)

#### **Colaboradores**

- Dr. Eduardo Jorge Pilau (Universidade Estadual de Maringá)
- Dra. Jociani Ascari (Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Santa Helena)
- Dra. Margarte Dulce Bagatini (Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó)
- Dra. Marina Leite Mitterer Daltoé (Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Pato Branco)
- Dr. Severino Matias de Alencar (Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz - USP, Piracicaba)
- Dra. Solange Teresinha Carpes (Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Pato Branco)
- Dr. Vanderlei Aparecido de Lima (Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Pato Branco)
- Dra. Elisângela Dusman (Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Francisco Beltrão)
- Dra. Maria Filomena Filipo Barreiro (Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, Portugal)

#### **h) Referências**

ANTONELO, F. A., RODRIGUES, M. S., CRUZ, L. C., PAGNONCELLI, M. G., CUNHA, M. A. A., BONATTO, S. J. R., BUSSO, C., JÚNIOR, A. W., MONTANHER, P. F. (2023). Bioactive compounds derived from Brazilian Myrtaceae species: Chemical composition and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 48, 102629. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2023.102629>.

ARAÚJO, S. V. F. (2020). Desenvolvimento de nanoemulsões contendo extrato hidroetanólico das folhas de *Kalanchoe laciniata* (L.) DC. e avaliação *in vitro* da atividade antioxidante. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN.

ARUMUGAM, B.; MANAHARAN, T.; HENG, C. K.; KUPPUSAMY, U. R.; PALANISAMY, U. D. (2014). Antioxidant and antiglycemic potentials of a standardized extract of *Syzygium malaccense*. **LWT - Food Science and Technology**, v. 59, p. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.06.041>.

ARUMUGAM, B.; PALANISAMY, U. D.; CHUA, K. H.; KUPPUSAMY, U. R. (2016). Potential antihyperglycaemic effect of myricetin derivatives from *Syzygium malaccense*. **Journal of Functional Foods**, v. 22, p. 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.01.038>.

BAIRY, K. L.; SHARMA, A.; SHALINI, A. (2005). Evaluation of the hypoglycemic, hypolipidemic and hepatic glycogen-raising effects of *Syzygium malaccense* upon streptozotocin induced diabetic rats. **Journal of Natural Remedies**, v. 5, p. 46–51. <https://doi.org/10.18311/jnr/2005/414>.

BATISTA, Â. G.; DA SILVA, J. K.; BETIM CAZARIN, C. B.; BIASOTO, A. C. T.; SAWAYA, A. C. H. F.; PRADO, M. A.; MARÓSTICA JÚNIOR, M. R. (2017). Red-jambo (*Syzygium malaccense*): Bioactive compounds in fruits and leaves. **LWT - Food Science and Technology**, v. 76, p. 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.05.013>

BOM, S.; JORGE, J.; RIBEIRO, H. M.; MARTO, J. (2019). A step forward on sustainability in the cosmetics industry: A review. **Journal of Cleaner Production**, v. 225, p. 270-290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.03.255>

BORDIM, J.; LISE, C.C.; MARQUES, C.; OLDONI, T. L. C.; VARELA, P.; MITTERER DALTOÉ, M. L. (2021) Potential use of naturally colored antioxidants in the food industry-A study of consumers' perception and acceptance. **Journal of Sensory Studies**, v. 36, p. 1-15. <https://doi.org/10.1111/joss.12657>.

BORGES, L. L.; CONCEIÇÃO, E. C.; SILVEIRA, D. (2014). Active compounds and medicinal properties of *Myrciaria* genus. **Food Chemistry**, v. 153, p. 224–233. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.064>.

BRASIL. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, DF: Agência Nacional da vigilância Sanitária, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Série C. Projetos, Programas e Relatórios. 2009. [acessado 2023 julho 10]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa\\_nacional\\_plantas\\_medicinais\\_fitoterapicos.p df](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.p df).

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Política e programa nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. livro BRASIL. n.1, p. 1-190, 2016.

COSMETICS EUROPE. (1997). *Guidelines for percutaneous absorption/penetration*.

EBRAHIMI, S. O.; REISI, S.; SHAREEF, S. (2020). miRNAs, oxidative stress, and cancer: A comprehensive and updated review. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, p. 8812-8825. <https://doi.org/10.1002/jcp.29724>.

FRIES, A. T. (2010). Avaliação da atividade antioxidante de cosméticos anti-Idade. **Revista Contexto & Saúde**, v. 10, n. 19, p. 17–23, 2013. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2010.19.17-23>.

GOWDA, G. A. N., DJUKOVIC, D. (2014). Overview of Mass Spectrometry-Based Metabolomics: Opportunities and Challenges. *Methods in Molecular Biology*, v. 1198, p. 3–12. DOI:10.1007/978-1-4939-1258-2\_1.

GUPTA, R. K.; PATEL, A. K.; SHAH, N.; CHAUDHARY, A.K.; JHA, U.K.; YADAV, U.C.; GUPTA, P.K.; PAKUWAL, U. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: A review. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, p. 4405-4409. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4405>.

IPNI (2012). The International Plant Name Index. The Royal Botanic Gardens, Kew: The Harvard University Herbaria; Australian National Herbarium. Disponível em: <http://www.ipni.org/>

JAFARI, S. M.; FARIDI ESFANJANI, A.; KATOZIAN, I.; ASSADPOUR, E. (2017). Release, Characterization, and Safety of Nanoencapsulated Food Ingredients. In S. M. Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation of Food Bioactive Ingredients* (pp. 401–453). Academic Press. ISBN 978-0-12-809740-3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809740-3.00010-6>.

JASMINA, H., D'ZANA, O., ALISA, E., EDINA, V., OGNJENKA, R. (2017). Preparation of nanoemulsions by high-energy and low energy emulsification methods. In *Proceedings of the CMBEBIH Badnjevic, A., Ed.*, Springer: Singapore, pp. 317–322. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-4166-2\\_48](https://doi.org/10.1007/978-981-10-4166-2_48).

KEBAL, L.; POKAJEWICZ, K.; DJEBLI, N.; MOSTEFA, N.; POLIWODA, A.; WIECZOREK, P. P. (2022). HPLC-DAD profile of phenolic compounds and In vitro antioxidant activity of *Ficus carica* L. fruits from two Algerian varieties. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 155, 113738. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113738>.

LAZARINI, J.G.; MASSARIOLI, A.P.; SOARES, J.C.; NANI, B.D.; CHARO, N.; OLIVEIRA, D.S.; CAMARGO, L.; ALVAREZ-FLORES, M.P.; BATISTA, I.F.C.; CHUDZINSKI-TAVASSI, A.M.; ALENCAR, S.M.; FRANCHIN, M.; ROSALEN, P.L. (2022). The phytoactive constituents of *Eugenia selloi* B.D. Jacks (pitangatuba): Toxicity and elucidation of their anti-inflammatory mechanism(s) of action. **Food Chemistry: Molecular Sciences**, v. 4, 100093. <https://doi.org/10.1016/j.fochms.2022.100093>.

MEYER, E., MORI, M.A., CAMPOS, A.C., ANDREATINI, R., GUIMARÃES, F.S., MILANI, H., DE OLIVEIRA, R.M.W. (2017). Myricitrin induces antidepressant-like effects and facilitates adult neurogenesis in mice. **Behavioural Brain Research**, 316, 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.048>.

MITTERER-DALTOÉ, M. L. M.; MARTINS, V. B.; PARBOCZ, C. R. B.; CUNHA, M. A. A. (2023). Use of cosmetic creams and perception of natural and eco-friendly products by women: The role of sociodemographic factors. **Cosmetics**, v.10, p. 78-x. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030078>.

MUSHTAQA, A.; WANIA, S. M.; MALIK, A. R.; GULLC, A.; RAMNIWASD, S.; NAYIKE, G. A.; ERCISLIF, S.; MARCG, R. A.; ULLAHH, R.; BARI, A. (2023). Recent insights into Nanoemulsions: Their preparation, properties and applications. **Food Chemistry Advances**, v. 18, 100684. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100684>.

NEWMAN, D.J., CRAGG, G.M. (2023). Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, p. 3670-3695. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>

OLDONI, T.L.C.; MERLIN, N.; KARLING, M.; CARPES S.T.; ALENCAR, S.M.; MORALES, R.G.F.; SILVA, E.A.; PILAU, E.J. (2019). Bioguided extraction of phenolic compounds and UHPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS characterization of extracts of *Moringa oleifera* leaves collected in Brazil. **Food Research International**, v. 125, p. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108647>.

OLDONI, T.L.C.; MERLIN, N.; BICAS, T.C.; PRASNIEWSKI, A.; CARPES, S.T.; ASCARI, J.; ALENCAR, S.M.; MASSARIOLI, A.P.; BAGATINI, M.D.; MORALES, R.; THOMÉ, G. (2021). Atihyperglycemic activity of crude extract and isolation of phenolic compounds with antioxidant activity from *Moringa oleifera* Lam. Leaves grown in southern Brazil. **Food Research International**, v. 141, p. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.110082>.

PATRA, A.; SINGH, S.K. (2018). Evaluation of phenolic composition, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of *Polygonatum verticillatum* (L.). **Journal of Integrative Medicine**, v. 16, p. 273-282. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.04.005>.

PERDOMO, R.T., DEFENDE, C.P., DA SILVA MIROWSKI, P., FREIRE, T.V., WEBER, S.S., GARCEZ, W.S., DA ROSA GUTERRES, Z., DE FÁTIMA CEPA MATOS, M., GARCEZ, F.R. (2020). Myricitrin from *Combretum lanceolatum* exhibits inhibitory effect on DNA-Topoisomerase type II $\alpha$  and protective effect against *in vivo* doxorubicin-induced mutagenicity. **Journal of Medicinal Food**, 24, 273–281. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0033>.

PELINSON, L.P.; ASSMANN, C.E.; PALMA, T.V.; CRUZ, I.B.M.; PILLAT, M.M.; MANICA, A.; STEFANELLO, N.; WEIS, G.C.C.; ALVES, A.O.; ANDRADE, C.M.; ULRICH, H.; MORSCH, V.M.M.; CHITOLINA, M.R.; BAGATINI, M.D. (2019). Antiproliferative and apoptotic effects of caffeic acid on SK-Mel-28 human melanoma cancer cells. *Molecular biology reports*, v. 1, p. 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04658-1>.

PRASNIEWSKI, A.; DA SILVA, C.; AYRES, B. R. B.; SILVA, E.A.; PILAU, E.J.; NANI, B.D.; ROSALEN, P.L.; OLDONI, T.L.C. (2021). Characterization of phenolic compounds by UHPLC-QTOF-MS/MS and functional properties of *Syzygium malaccense* leaves. **South African Journal of Botany**, v. 139, p. 418–426. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.01.036>.

RANI, N.; SINGH, P.; KUMAR, S.; KUMAR, P.; BHANKAR, V.; KUMAR, K. (2023). Plant-mediated synthesis of nanoparticles and their applications: A review. **Materials Research Bulletin**, v. 163, 112233. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2023.112233>.

RASHMI, H. B.; BETTADIAH, B. K.; NEGI, P. S. (2023). Bioassay guided fractionation of anthelmintic bioactive compounds from surinam cherry (*Eugenia uniflora* L.) fruits. **Food Bioscience**, v. 54, 102872. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102872>.

RIBEIRO, R.C.A., BARRETO, S.M.A.G., OSTROSKY, E.A., ROCHA-FILHO, P.A., VERÍSSIMO, L.M., FERRARI, M. (2015). Production and characterization of cosmetic nanoemulsions containing *Opuntia ficus-indica* (L.) mill extract as moisturizing agent. **Molecules**, v.20, p. 2492–2509. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20022492>.

SAVI, A.; CALEGARI, M. A.; CALEGARI, G. C.; SANTOS, V.A.Q.; WERMUTH, D.; CUNHA, M. A.A., OLDONI, T.L.C. (2020). Bioactive compounds from *Syzygium malaccense* leaves: Optimization of the extraction process, biological and chemical characterization. **Acta Scientiarum - Technology**, v. 42, n. 1. <http://dx.doi.org/10.4025/actascitechnol.v42i1.46773>.

SILVA, A. M.; LUÍS, A. S.; MACEDO, C.; FERREIRA, A. S.; COSTA, P. C.; DELERUE-MATOS, C.; RODRIGUES, F. (2023). Cosmetic applications of herbal products and encapsulated herbal active extracts.

**Nanotechnology in Herbal Medicine Applications and Innovations.** chapter 17, p. 447-490.  
<http://dx.doi.org/10.1016/C2021-0-01789-2>.

UKAEGBUA, C.I.; SHAHA, S.A.; HAZRULRIZAWATIA, A.H.; ALARA, O.R. (2018). Acetone extract of *Flammulina velutipes* caps: A promising source of antioxidant and anticancer agents. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 7, p 675-682.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2018.07.012>.

VILLAS BÔAS, G. K., SANTOS, J. P. C. S., REZENDE, M. A. (2023). Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos Revisitada. Rio de Janeiro: CIBS, 2023.  
<https://doi.org/10.32712/978-65-980644-0-2>

XIE, L. LIN, Q.; GUO, K.; TONG, C.; SHI, S.; SHI, F. (2019). HPLC–DAD–QTOF-MS/MS based comprehensive metabolomic profiling of phenolic compounds in *Kalimeris indica* anti-inflammatory fractions. **Industrial Crops & Products**, v. 140, 111636.  
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111636>.