

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 25/03/2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” - UNESP

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bruna Santa Rosa da Silva

**Avaliação da segurança e eficácia *in vitro* do extrato hidroalcoólico liofilizado
da casca de jaboticaba (*Plinia jaboticaba*)**

Araraquara

2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” - UNESP

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bruna Santa Rosa da Silva

**Avaliação da segurança e eficácia *in vitro* do extrato hidroalcoólico liofilizado
da casca de jaboticaba (*Plinia jaboticaba*)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Vera Lucia Borges Isaac

Araraquara

2021

S696a

Silva, Bruna Santa Rosa da.

Avaliação da segurança e eficácia in vitro do extrato hidroalcoólico liofilizado da casca de jaboticaba (*Plinia jaboticaba*) / Bruna Santa Rosa da Silva. – Araraquara: [S.n.], 2021.
105 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Vera Lucia Borges Isaac.

1. Jaboticaba. 2. Atividade antioxidante. 3. Citotoxicidade. 4. Atividade antimicrobiana. 5. Produção de colágeno. 6. Cicatrização. I. Isaac, Vera Lucia Borges, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030078P6

Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Avaliação da segurança e eficácia *in vitro* do extrato hidroalcoólico liofilizado da casca de jaboticaba (*Plinia jaboticaba*)

AUTORA: BRUNA SANTA ROSA DA SILVA

ORIENTADORA: VERA LUCIA BORGES ISAAC

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. VERA LUCIA BORGES ISAAC (Participação Virtual)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

Profa. Dra. MARIA JOSÉ VIEIRA FONSECA (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Farmacêuticas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

Prof. Dr. MARCOS ANTONIO CORREA (Participação Virtual)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

Araraquara, 25 de março de 2021

Dedicatória

A Deus, por sempre me orientar nas minhas tomadas de decisão.

*À minha mãe, Cida, pelo esforço e dedicação para
me guiar nesta caminhada, além de compreensão
em todos os momentos e por me ensinar a nunca
desistir dos meus sonhos.*

*Dedico este trabalho à minha avó materna, vó Nica,
“In Memoriam”, pois sem ela este trabalho e, muitos
dos meus sonhos, não se realizariam.*

*Ao Bruno, meu namorado, por ter
acompanhado cada passo desta nova
jornada, com todo amor e muita paciência.*

Agradecimentos

À Prof.^a Dr.^a Vera Lucia Borges Isaac, pela orientação neste trabalho, pelos ensinamentos, correções e pela sua paciência. Por sua disposição em ajudar, pelo aprendizado e por ter compartilhado comigo todas as dificuldades desde meu primeiro ano na faculdade.

Às professoras Dr^a Regina Maria Barreto Cicarelli e Dr^a Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues por terem disponibilizado equipamentos e material de fundamental importância nesse trabalho.

Ao professor Dr. Marcos Antonio Corrêa pelas valiosas dicas.

À Eduarda Soler por me acompanhar e colaborar nos dias de experimento.

Ao Sítio do Belo pelo fornecimento das cascas da jabuticaba.

À GELITA, em especial, a Marcia Costola do Prado pela doação do colágeno Verisol®, muito importante para realização de alguns ensaios.

À técnica do laboratório de Cosmetologia, Ilza Yogui, por sempre estar disposta a ajudar durante o dia a dia no laboratório.

A todos os alunos do Laboratório de Cosmetologia pelos conhecimentos e prontidão em ajudar.

A todos os funcionários da faculdade sempre disponíveis.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela oportunidade.

À CAPES, pela bolsa concedida.

“Tudo vem dos sonhos. Primeiro sonhamos, depois fazemos”.

Monteiro Lobato

Resumo

A busca pela diminuição dos danos causados pelo envelhecimento extrínseco, ou seja, aquele causado por agentes externos, como a radiação ultravioleta, tem sido alvo de estudo. Atualmente, consumidores buscam produtos que, além da função antienvelhecimento, sejam multifuncionais e que supram todas as suas necessidades. Novas moléculas, ativos, misturas e sinergias têm buscado satisfazer um mercado cada dia mais informado. Não só a redução do envelhecimento precoce, mas, também, a solução deste problema com o uso de ativos considerados naturais e pouco agressivos. Além disso, é sabido que a busca pela segurança e eficácia deixou de ser um luxo, para se tornar parte fundamental e conduzida por leis, como a RDC 07 de 2015, por exemplo. A jabuticaba possui estudos amplos na área alimentícia, e vem sendo estudada devido seu elevado valor nutritivo e composição rica, em cosmetologia. Sua aplicabilidade tem se mostrado assertiva. Este trabalho tem o objetivo de avaliar a segurança e eficácia *in vitro* do uso do extrato da casca da jabuticaba, que poderá ser indicada como um novo ativo antienvelhecimento, antisséptico e multifuncional. Para isso, o trabalho foi realizado em fases: obtenção do extrato das cascas da jabuticaba e sua avaliação em parâmetros como solubilidade, varredura espectrofotométrica e quantificação de biomarcadores. Depois disso, foram avaliados o potencial de irritação cutânea e citotoxicidade *in vitro* (potencial de irritação epidérmica, dérmica e hepatotoxicidade). Assim, foi obtida uma faixa considerada segura de uso do extrato, sem causar danos às células da pele e fígado, caso os ativos do extrato penetre a barreira cutânea e adentrem na corrente sanguínea. Com valores seguros estabelecidos, foi avaliado o potencial de atividade antimicrobiana em microrganismos comensais e patogênicos, além da capacidade de indução da produção de colágeno e cicatrização em células HDFa. O extrato da casca da jabuticaba mostrou-se muito próspero para uso em fitocosméticos, atuando com vários efeitos benéficos, como elevada atividade antioxidante e elevada concentração de antocianinas, citotoxicidade com IC50 superiores a 6,0 mg/mL, capacidade antimicrobiana em todas as cepas testadas, além de efeito de indução na produção de colágeno *in vitro*.

Palavras-Chave: jabuticaba, atividade antioxidante, citotoxicidade, atividade antimicrobiana, produção de colágeno, cicatrização.

Abstract

The search for the reduction of damage caused by extrinsic aging, that is, this phenomenon by external agents, such as ultraviolet radiation, has been the subject of study. Currently, consumers are looking for products that, in addition to the anti-aging function, are multifunctional and meet all their needs. New molecules, assets, mixtures and synergies have sought to satisfy a market more and more. Not only the reduction of premature aging, but also the solution of this problem with the use of assets considered natural and not very aggressive. In addition, it is known that the search for safety and efficacy provided to be a luxury, to become a fundamental part and guided by laws, such as RDC 07 of 2015, for example. Jabuticaba has extensive studies in the food area, and has been studied due to its high nutritional value and rich composition, in cosmetology. Its applicability has to be declared assertive. This work has the objective of evaluating an in vitro safety and efficacy of the use of jabuticaba bark extract, which can be chosen as a new anti-aging, antiseptic and multifunctional active. For this, the work was carried out in phases: obtaining the extract of the jabuticaba bark and its evaluation in parameters such as solubility, spectrophotometric scanning and quantification of biomarkers. After that, the skin irritation potential and in vitro cytotoxicity (potential for epidermal, dermal irritation and hepatotoxicity) were taken. Thus, it was obtained a band considered safe to use the extract, without causing damage to the skin and liver cells, if the extract's assets penetrate the skin barrier and enter the bloodstream. With safe values, the potential for antimicrobial activity in commensal and pathogenic microorganisms was evaluated, in addition to the ability to induce collagen production and healing in HDFa cells. The extract of the bark of the jabuticaba proved to be very successful for use in phytocosmetics, acting with several beneficial effects, such as high antioxidant activity and high concentration of anthocyanins, cytotoxicity with IC₅₀ above 6.0 mg / mL, antimicrobial capacity in all strains tested, in addition to the induction effect on collagen production in vitro.

Keywords: jabuticaba, antioxidante activity, cytotoxicity, antimicrobial activity, collagen production, healing.

Lista de Figuras

- Figura 1.** Layout da análise por varredura espectrofotométrica, em placa de 96 poços.....página 33
- Figura 2.** Cascas da jabuticaba secas e em processo de maceração.....página 44
- Figura 3.** Extrato da casca da jabuticaba liofilizado.....página 44
- Figura 4.** Análise da solubilidade do extrato liofilizado da casca de jabuticaba com diferentes tipos de solventes.....página 46
- Figura 5.** Placa de 96 poços contendo a diluição seriada, do extrato liofilizado da casca da jabuticaba, para análise espectrofotométrica de varredura (UVA e UVB).....página 47
- Figura 6.** Gráficos de Absorção X Comprimento de onda (nm) das soluções contendo extrato de jabuticaba nas concentrações 100 – 12,5 mg/mL em diluição seriada.....página 48
- Figura 7.** Gráficos de Absorção X Comprimento de onda (nm) das soluções contendo extrato de jabuticaba nas concentrações 6,25 – 0,78 mg/mL em diluição seriada.....página 49
- Figura 8.** Gráficos de Absorção X Comprimento de onda (nm) das soluções contendo extrato de jabuticaba nas concentrações 0,39 – 0,05 mg/mL em diluição seriada.....página 50
- Figura 9.** Espectro de varredura do extrato de jabuticaba (100 mg/mL).....página 51
- Figura 10.** Curva analítica do radical DPPH°.....página 55
- Figura 11.** Absorbâncias estabilizadas do extrato em conjunto com o radical DPPH°.....página 56
- Figura 12.** Curva analítica do Trolox.....página 57
- Figura 13.** Diluição seriada do extrato de jabuticaba que reagiu com o radical ABTS^{o+}.....página 58
- Figura 14.** Curva de reação das diluições do extrato liofilizado da casca de jabuticaba com o radical ABTS^{o+}.....página 58
- Figura 15.** Viabilidade celular da linhagem HepG2 em diferentes concentrações de extrato da casca da jabuticaba utilizando o corante MTT.....página 64
- Figura 16.** Viabilidade celular da linhagem HepG2 em diferentes concentrações de extrato da casca da jabuticaba utilizando o corante NRU.....página 66

Figura 17. Delineamento utilizado para análise de atividade antimicrobiana das cepas bacterianas.....	página 70
Figura 18. Delineamento utilizado para análise de atividade antimicrobiana da <i>C. albicans</i>	página 71
Figura 19. Concentração inibitória mínima (CIM) e Concentração bactericida mínima (CBM), obtidos no ensaio de atividade antimicrobiana, utilizando cepas <i>E. coli</i>	página 73
Figura 20. Concentração inibitória mínima (CIM) e Concentração bactericida mínima (CBM), obtidos no ensaio de atividade antimicrobiana, utilizando cepas <i>P. auruginosa</i>	página 74
Figura 21. Concentração inibitória mínima (CIM) e Concentração bactericida mínima (CBM), obtidos no ensaio de atividade antimicrobiana, utilizando cepas <i>S. aureus</i>	página 76
Figura 22. Concentração inibitória mínima (CIM) e Concentração bactericida mínima (CBM) obtidos no ensaio de atividade antimicrobiana, utilizando cepas <i>S. epidermidis</i>	página 77
Figura 23. Concentração inibitória mínima (CIM) e Concentração fungicida mínima (CFM), obtidos no ensaio de atividade antimicrobiana, utilizando cepas <i>C. albicans</i>	página 78
Figura 24. Porcentagem de produção de colágeno utilizando diferentes concentrações do extrato da casca da jabuticaba comparando com o controle negativo (CN).....	página 80
Figura 25. Concentração de colágeno produzido (mg/mL) utilizando diferentes concentrações do extrato da casca da jabuticaba comparando com o controle negativo (CN).....	página 81
Figura 26. Avaliação do processo de cicatrização pela largura do arranhão de diferentes concentrações de tratamento em função do tempo.....	página 83
Figura 27. Porcentagem de células vivas em relação à concentração dos tratamentos utilizados no ensaio de avaliação do potencial de cicatrização utilizando células HDFa.....	página 84
Figura 28. Perfil de cicatrização do controle negativo (A – tempo 0 hora e B – tempo 48 horas) e do extrato da casca da jabuticaba com concentração de 2,5 mg/mL (C- tempo 0 hora e D – tempo 48 horas).....	página 85

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Avaliação da solubilidade do extrato liofilizado de jabuticaba.....página 45
- Tabela 2.** Doseamento de AA em solução a 1% (massa teórica= 0,10007g).....página 53
- Tabela 3.** Doseamento de AA presente na solução contendo extrato da casca da jabuticaba liofilizado.....página 54
- Tabela 4.** Avaliação do potencial de irritação cutânea (Concentração do extrato X Transmitância).....página 61
- Tabela 5.** Análise comparativa de IC 50 das linhagens celulares e corantes (valores expressos em mg/mL).....página 68

Lista de Quadros

- Quadro 1.** Fases do processo de cicatrização.....página 25
- Quadro 2.** Descrição da solubilidade de acordo com a quantidade de partes de solvente adicionados à amostra.....página 32
- Quadro 3.** Tipos de solventes avaliados quanto ao parâmetro solubilidade.....página 32

Lista de Abreviaturas

AA – ácido ascórbico

ATP – adenosina trifosfato

°C – graus Celsius

DNA – ácido desoxirribonucleico

ERO – Espécies reativas de oxigênio

g – grama

GL – Gay Lussac

HaCat – queratinócitos humanos imortalizados

HDFa – fibroblastos da derme humana

HepG2 – células de hepatoma humano

IC 50 – concentração inibitória de 50%

KI – iodeto de potássio

M – molar

mg – miligrama

mL – mililitro

mM – milimolar

N – normalidade

nm – nanometro

pH – potencial hidrogeniônico

RNA – ácido ribonucleico

SOD – superóxido desmutase

UV – ultravioleta

UVA – ultravioleta A

UVB – ultravioleta B

μL – microlitro

μM – micromolar

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1. Aspectos mercadológicos da Indústria Cosmética	19
2.2. Jabuticaba	20
2.3. Pele	21
2.4. Princípios fisiológicos e funções da pele	23
2.4.1. Função barreira da pele	23
2.4.2. Suor e sebo	23
2.4.3. Proteção UV	24
2.4.4. Cicatrização	24
2.4.5. Envelhecimento da pele	26
2.5. Avaliação da segurança em cosméticos	28
2.6. Atividade antimicrobiana em cosméticos	29
3. OBJETIVOS	30
3.1. Objetivo Geral	30
3.2. Objetivos específicos	30
4. MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1. Obtenção do extrato	31
4.2. Análise de solubilidade	31
4.3. Avaliação do espectro de absorção ultravioleta (UV) – Varredura	32
4.4. Análise de marcadores	34
4.4.1. Cianidina-3-glicosídeo	34
4.4.2. Doseamento do ácido ascórbico (Vitamina C)	34
4.5. Determinação da atividade antioxidante total	35
4.5.1. Captura do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH ^o)	35
4.5.2. Captura do radical 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6- ácido sulfônico) (ABTS ^{o+})	35
4.6. Irritação cutânea	36
4.7. Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i>	36

4.7.1. Avaliação do potencial citotóxico pelo uso do corante 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT).....	36
4.7.2. Avaliação do potencial citotóxico pelo uso do corante Vermelho Neutro (Neutral Red – NRU).....	38
4.8. Avaliação da atividade antimicrobiana.....	39
4.8.1. Preparo das soluções estoque antimicrobianas.....	39
4.8.2. Preparo da solução estoque do extrato de jabuticaba.....	39
4.8.3. Preparo das suspensões bacterianas e de leveduras.....	39
4.8.4. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e avaliação da Concentração Bactericida Mínima (CBM).....	40
4.8.5. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e avaliação da Concentração Fungicida Mínima (CFM).....	41
4.9. Análise da produção de colágeno em células HDFa.....	41
5.0. Avaliação do potencial de cicatrização em células HDFa.....	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
5.1. Obtenção do extrato.....	44
5.2. Análise de solubilidade.....	45
5.3. Avaliação do espectro de absorção ultravioleta (UV) – Varredura.....	46
5.4. Análise de marcadores.....	52
5.4.1. Cianidina-3-glicosídeo.....	52
5.4.2. Doseamento do ácido ascórbico (Vitamina C).....	53
5.5. Determinação da atividade antioxidante total.....	54
5.5.1. Captura do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH°).....	54
5.5.2. Captura do radical 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6- ácido sulfônico) (ABTS°+)......	57
5.5.3. Diferentes metodologias para quantificação da atividade antioxidante.....	59
5.6. Irritação cutânea.....	60
5.7. Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i>	62
5.7.1. Avaliação do potencial citotóxico pelo uso do corante 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT).....	62
5.7.1.1. Em células HepG2.....	63
5.7.1.2. Em células HaCat.....	64

5.7.1.3.	Em células HDFa.....	65
5.7.2.	Avaliação do potencial citotóxico pelo uso do corante Vermelho Neutral (Neutral Red – NRU).....	65
5.7.2.1.	Em células HepG2.....	65
5.7.2.2.	Em células HaCat.....	66
5.7.2.3.	Em células HDFa.....	67
5.7.3.	Comparação entre corantes e linhagens celulares.....	67
5.8.	Avaliação da atividade antimicrobiana.....	69
5.8.1.	<i>Escherichia coli</i>	72
5.8.2.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	73
5.8.3.	<i>Staphylococcus aureus</i>	75
5.8.4.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	76
5.8.5.	<i>Candida albicans</i>	78
5.9.	Análise da produção de colágeno em células HDFa.....	79
5.10.	Avaliação do potencial de cicatrização em células HDFa.....	81
6.	CONCLUSÃO.....	87
7.	REFERÊNCIAS.....	88
	Apêndices.....	103

1. INTRODUÇÃO

O setor cosmético está em constante crescimento, mesmo diante de toda crise. Possui elevado poder de reinventar-se, adequando-se às necessidades transitórias dos consumidores. Nos dias atuais, vemos que, praticamente, toda a população, se não, de fato, toda ela, utiliza algum tipo de cosmético, diariamente, o que impulsiona a Indústria Cosmética a sempre elaborar pesquisas e aumentar seu portfólio de vendas.

Os consumidores buscam por produtos de origem mais natural possível, com os selos: livre de crueldade animal, veganos, produtos naturais, ativos “verdes”, ecológicos, entre outros. Assim, pesquisa por novos ativos de origem natural e também, oriundo da biodiversidade brasileira, cresce. Com o advento das redes sociais, ocorreu um “boom” de lançamentos de novos cosméticos, muitas vezes, apenas repaginados, mantendo as funções. Há sempre, o contato com alguma propaganda ou publicidade sobre algo, que impulsiona a comprar o produto da moda.

Entretanto, ao contrário do que é imaginado, cosméticos podem apresentar reações adversas ao usuário, resultantes do uso inadequado ou de características intrínsecas. Mesmo os cosméticos com ativos “naturais” ou também chamados fitocosméticos. O risco cosmético avalia a probabilidade de ocorrência de irritação, sensibilização, sensações de desconforto e até efeito sistêmico através da passagem, de algum componente da formulação, para a corrente sanguínea. A segurança do cosmético é de inteira responsabilidade do responsável que o coloca no mercado. Para tal segurança, são necessários: formular produtos com matérias-primas reconhecidamente seguras, avaliar a segurança dos ativos e dos produtos acabados, seguir a legislação vigente para a fabricação e o controle, além de fornecer informações ao consumidor sobre o uso adequado, entre outros parâmetros.

Por muito tempo, o modelo animal foi utilizado para a realização de testes visando à segurança de produtos cosméticos. Foi introduzido o conceito de substituição e/ou redução do uso de animais por ensaios *in vitro*, o que levou ao desenvolvimento de alternativas *in vitro*. A dificuldade encontrada nestes métodos deriva da necessidade de vários ensaios para poder oferecer, com propriedade

científica, resultados que se assemelham aos ensaios *in vivo*. Dentre os ensaios biológicos aplicados a cosméticos, podem ser destacados os de avaliação da irritação ocular e cutânea, além da toxicidade, em cultura celular. Com estes ensaios, é possível avaliar o índice ou relação de segurança esperado para o ativo.

Outro ponto importante da pesquisa por novos ativos cosméticos é a busca por multibenefícios. Neste ponto, os ativos naturais se destacam. Normalmente, ativos naturais podem apresentar vários benefícios, sendo decorrentes da sua composição rica e variada; porém, ativos de origem natural sofrem alterações de composição conforme intemperanças do clima, tipo de solo, temperatura, tempo de colheita, entre outros fatores, que merecem atenção por parte do pesquisador.

Observando estes aspectos, o enfoque deste trabalho foi avaliar os benefícios cosméticos que o extrato da casca da jabuticaba possui, sendo abordada a extração de ativos de cascas obtidas de resíduos industriais, avaliação de marcadores fitoquímicos padrões para a espécie, avaliação da citotoxicidade, atividade antimicrobiana, avaliação da produção de colágeno, entre outros ensaios *in vitro*.

2. CONCLUSÃO

O uso do extrato da casca da jabuticaba, considerado um resíduo industrial, apresentou resultados promissores como ativo cosmético multifuncional. Obteve elevada solubilidade em solventes compatíveis com a pele. Ampla absorbância nas regiões referentes às radiações UVA e UVB na varredura espectrofotométrica. Elevada concentração de marcadores fitoquímicos, cianidina-3-glicosídeo e vitamina C. Também apresentou elevada taxa de atividade antioxidante, se comparada a outras frutas pertencentes à mesma família.

Além disso, apresentou excelentes parâmetros de irritação cutânea, citotoxicidade cutânea, dermatotoxicidade e hepatotoxicidade *in vitro* importantes para o uso seguro do extrato em formulações cosméticas. Apresentou um relevante potencial hepatoprotetor, resultado pertinente para evitar intoxicações caso o ativo chegue à corrente sanguínea e seja processado no fígado.

Pôde-se estabelecer CIM, CBM e CFM das cepas comensais e patogênicas mais comuns presentes na pele, sendo considerável no tratamento coadjuvante e prevenção de diversas disfunções de pele.

E, também, estabelecer a potencialidade do extrato na indução da produção de colágeno, fator importante na redução dos dados do envelhecimento cronológico e no fotoenvelhecimento.

Foi avaliado o potencial de cicatrização *in vitro*, obtendo resultados relevantes para pesquisas futuras.

3. REFERÊNCIAS

ABDUL KARIM, A.; AZLAN, A.; ISMAIL, A.; HASHIM, P.; ABD GANI, S. S.; ZAINUDIN, B. H.; ABDULLAH, N. A. Phenolic composition, antioxidant, anti-wrinkles and tyrosinase inhibitory activities of cocoa pod extract. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, Article number: 381, 2014. doi:10.1186/1472-6882-14-381

AHMED, Idris Adewale et al. Natural anti-aging skincare: role and potential. **Biogerontology**, v. 21, n. 3, p. 293-310, 2020.

ALBUQUERQUE, B. R.; PEREIRA, C.; CALHELHA, R. C.; JOSÉ ALVES, M.; ABREU, R. M. V.; BARROS, L.; FERREIRA, I. C. F. R. Jaboticaba residues (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg) are rich sources of valuable compounds with bioactive properties. **Food Chemistry**.v. 309, 125735, 2019. doi:10.1016/j.foodchem.2019.

AL-MADHAGI, Wafa M. et al. Chemical profiling and biological activity of *Peperomia blanda* (Jacq.) Kunth. **Peer J**, v. 6, p. e4839, 2018.

ALMEIDA-CINCOTTO, Maria Gabriela José de. **Extrato de folhas de *Morus nigra* L.: prospecção de novo ativo e sua aplicação em produto cosmetodermatológico**. Tese (Doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unesp, Araraquara, 2016.

ALMEIDA-CINCOTTO, Maria Gabriela José et al. FM. Avaliação do potencial citotóxico e do potencial em estimular a biossíntese de colágeno de extrato de folhas de *Morus nigra* L. em cultura celular. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 1, 2016.

ALVES, Natália Cristina. Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica. **Amazônia: Science & Health**, v. 3, n. 4, p. 36-43, 2015.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010b.

ARAUJO, V. F. P. **Desenvolvimento de bebidas lácteas com polpa de abacaxi e farinha da casca de jabuticaba**. Dissertação (Mestrado) - Instituto Federal Goiano – Campus Rio Verde, 2016.

ARTEM ATAIDE, Janaína et al. Natural actives for wound healing: A review. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 9, p. 1664-1674, 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMEARIA E COSMÉTICOS. Panorama do setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos – Caderno de Tendências para 2019 e 2020. São Paulo, 2018. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/publicacao/caderno-de-tendencias-2019-2020/>>. Acesso em: 20 de janeiro de 2020.

ATES, G.; VANHAECKE, T.; ROGIERS, V.; RODRIGUES, R. M. Assaying Cellular Viability Using the Neutral Red Uptake Assay. **Cell Viability Assays**, p. 19–26, 2017. doi:10.1007/978-1-4939-6960-9_2

BACANLI, Merve et al. Assessment of cytotoxicity profiles of different phytochemicals: comparison of neutral red and MTT assays in different cells in different time periods. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 95, 2017.

BAILÃO, E.; DEVILLA, I.; DA CONCEIÇÃO, E.; BORGES, L. Bioactive Compounds Found in Brazilian Cerrado Fruits. **International Journal of Molecular Sciences**, v.16, n.10, p. 23760–23783, 2015. doi:10.3390/ijms161023760.

BALASUBRAMANIAN, D.; HARPER, L.; SHOPSIN, B.; TORRES, V. J. Staphylococcus aureus pathogenesis in diverse host environments. **Pathogens and Disease**, v. 75, n.1, ftx005, 2017. doi:10.1093/femspd/ftx005.

BARROS, H. D. F. Q.; BASEGGIO, A. M.; ANGOLINI, C. F. F.; PASTORE, G. M.; CAZARIN, C. B. B.; MAROSTICA-JUNIOR, M. R. Influence of different types of acids and pH in the recovery of bioactive compounds in Jabuticaba peel (*Plinia cauliflora*). **Food Research International**. v. 124, p. 16-26, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.01.010>.

BENJATIKUL, K.; MAHAMONGKOL, H.; WONGTRAKUL, P. Sunscreen Properties of Marl. **Journal of Oleo Science**, v. 69, n. 1, p. 73–82, 2020. doi:10.5650/jos.ess19232.

BERUBE, B. J.; RANGEL, S. M.; HAUSER, A. R. *Pseudomonas aeruginosa*: breaking down barriers. **Current Genetics**, v. 62, n. 1, p. 109–113, 2015. doi:10.1007/s00294-015-0522-x

BLACK, J. **Biological performance of material**: Fundamentals of Biocompatibility. 4th. ed. New York: Marcel Dekker, 1992.

BORELLO, E.; DOMENICI, V. Determination of Pigments in Virgin and Extra-Virgin Olive Oils: A Comparison between Two Near UV-Vis Spectroscopic Techniques. **Foods**, v. 8, n. 1, p. 18, 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/foods8010018>.

BORGES, F. D. S.; SCORZA, F. A. **Terapêutica em Estética**: conceitos e técnicas. 1 .ed. São Paulo: Phorte, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Guia para avaliação da segurança de produtos cosméticos. 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+para+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Seguran%C3%A7a+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/ab0c660d-3a8c-4698-853a-096501c1dc7c>.> Acesso em: 20 de janeiro de 2020.

BUCCI, P.; PRIETO, M. J.; MILLA, L.; CALIENNI, M. N.; MARTINEZ, L.; RIVAROLA, V.; MONTANARI, J. Skin penetration and UV-damage prevention by nanoberries. **Journal of Cosmetic Dermatology**. v. 17, n. 5, p. 889-899, 2017. doi:10.1111/jocd.12436.

CALLONI, C.; SILVA SANTOS, L. F.; MARTÍNEZ, L. S.; SALVADOR, M. Data on cell viability of human lung fibroblasts treated with polyphenols-rich extract from *Plinia trunciflora* (O. Berg) Kausel). **Data in Brief**, v. 6, p. 728–731, 2016. doi:10.1016/j.dib.2016.01.028.

CHAMBERS, E. S.; VUKMANOVIC-STEJIC, M. Skin Barrier Immunity and Ageing. **Immunology**. v. 160, n. 2, p. 116-125, 2019. doi:10.1111/imm.13152

CHANG, S. K.; ALASALVAR, C.; SHAHIDI, F. Superfruits: Phytochemicals, antioxidant efficacies, and health effects – A comprehensive review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 10, p. 1580-1604, 2018. doi:10.1080/10408398.2017.1422111.

CHIARI, B. G. et al. Use of HepG2 cells to assay the safety of cosmetic active substances. **International Journal of Research in Cosmetic Science**, v. 2, n. 2, p. 8-14, 2012.

CHIARI, B. Estudo da segurança de cosméticos: Presente e futuro. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33 n. 3, p. 323-330, 2012.

CHIARI, Bruna Galdorfini. **Desenvolvimento, avaliação da eficácia e segurança de fitocosmético contendo extrato de *Psidium guajava* L.** 2011. 137 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2011.

CIANCIOSI, Danila et al. Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2322, 2018.

CITADIN, I.; DANNER, M. A.; SASSO, S. A. Z. Jabuticabeiras. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 32, p. 0-1, 2010.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, informational supplement M7-A10.** Wayne, PA: CLSI, 2015.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, informational supplement M27-A3.** CLSI, Wayne,PA: CLSI, 2008.

CORRÊA, Gabriela de Oliveira Prado. **Avaliação in vitro da citotoxicidade e potencial de irritação de conservantes antimicrobianos utilizados em cosméticos.** 2018. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas 2018.

DAYAN, G. H.; MOHAMED, N.; SCULLY, I. L.; COOPER, D.; BEGIER, E.; EIDEN, J.; ANDERSON, A. S. *Staphylococcus aureus*: the current state of disease, pathophysiology and strategies for prevention. **Expert Review of Vaccines**, v. 15, n. 11, p.1373–1392, 2016. doi:10.1080/14760584.2016.1179583

DELONINCK, S.; BLANPAIN, C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. **Nature Cell Biology**, 21(1), 18–24, 2019. doi:10.1038/s41556-018-0237-6.

DONADIO, L. C. **Jaboticaba [*Myrciaria jaboticaba (vell.) Berg*]**. Jaboticabal: Funep, 2000. 55 p.

FARSHORI, N.N.; AL-SHEDDI, E.S.; AL-OQAIL, M.M.; MUSARRAT, J.; AL-KHEDHAIRY, A.A.; SIDDIQUI, M.A. Cytotoxicity assessments of *Portulaca oleracea* and *Petroselinum sativum* seed extracts on human hepatocellular carcinoma cells (HepG2). **Asian Pacific Journal of Cancer Prev**, v. 15, n. 16, p. 6633-6638, 2014. doi:10.7314/apjcp.2014.15.16.6633

FU, L.; Lu, W.; Zhou, X. Phenolic Compounds and In Vitro Antibacterial and Antioxidant Activities of Three Tropic Fruits: Persimmon, Guava, and Sweetsop. **BioMed Research International**, p. 1–9, 2016. doi:10.1155/2016/4287461.

GASPAROTTO JUNIOR, A.; de SOUZA, P.; dos REIS LÍVERO, F. A. *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel: A comprehensive ethnopharmacological review of a genuinely Brazilian species. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 245, 112169, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112169>.

GAWRON, Grzegorz et al. Nigella sativa seed extract applicability in preparations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and effects on human dermal fibroblasts viability. **Journal of ethnopharmacology**, v. 244, p. 112135, 2019.

GOMEZ PEREZ, M.; FOURCADE, L.; MATEESCU, M. A.; PAQUIN, J. Neutral Red versus MTT assay of cell viability in the presence of copper compounds. **Analytical Biochemistry**, v. 535, p. 43–46, 2017. doi:10.1016/j.ab.2017.07.027

GOW NAR, Yadav B. Microbe Profile: *Candida albicans*: a shape-changing, opportunistic pathogenic fungus of humans. **Microbiology**, v. 163, n. 8, p. 1145-1147, 2017. doi:10.1099/mic.0.000499

GU, Y.; HAN, J.; JIANG, C.; ZHANG, Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. **Ageing Research Reviews**, v. 59, 101036, May 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101036>.

GULATI, M.; NOBILE, C. J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. **Microbes and Infection**, v.18, n. 5, p. 310–321, 2016. doi:10.1016/j.micinf.2016.01.002.

GUO, X.; MEI, N. Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. **Journal of Environmental Science and Health, Part C**, v. 34, n. 2, p. 77–96, 2016. doi:10.1080/10590501.2016.1166826

HAGHDOOST, N. S.; SALEHI, T. Z.; KHOSRAVI, A.; SHARIFZADEH, A. Antifungal activity and influence of propolis against germ tube formation as a critical virulence attribute by clinical isolates of *Candida albicans*. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 26, n. 4, p. 298–305, 2016. doi:10.1016/j.mycmed.2015.11.004

HALL, John E. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia**. Elsevier Brasil, 2017.

HECKER, H.; Johannisson, R.; Koch, E.; Siegers, C.-P. *In vitro* evaluation of the cytotoxic potential of alkylphenols from *Ginkgo biloba* L. **Toxicology**, v. 177, n. 2-3, 167–177, 2002. doi:10.1016/s0300-483x(02)00189-0.

HON, K. L.; TSANG, Y. C. K.; PONG, N. H.; LEUNG, T. F.; IP, M. Exploring *Staphylococcus epidermidis* in atopic eczema: friend or foe? **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 41, n. 6, p. 659–663, 2016. doi:10.1111/ced.12866.

INÁCIO, Maria Raquel Cavalcanti et al. Total anthocyanin content determination in intact açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) and palmitero-juçara (*Euterpe edulis* Mart.) fruit using near infrared spectroscopy (NIR) and multivariate calibration. **Food chemistry**, v. 136, n. 3-4, p. 1160-1164, 2013.

INADA, K. O. P.; DUARTE, P. A.; LAPA, J.; MIGUEL, M. A. L.; MONTEIRO, M. Jabuticaba (*Myrciaria jaboticaba*) juice obtained by steam-extraction: phenolic compound profile, antioxidant capacity, microbiological stability, and sensory acceptability. **Journal of Food Science and Technology**, v. 55, n. 1, p. 52–61, 2017. doi:10.1007/s13197-017-2769-3

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA/MS) PRÓ-ONCO. Estimativas 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/referencias>>. Acesso em: 1 de março de 2021.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, “Biological evaluation of medical devices”. Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods”. 3rd. ed. ISO 10993-5, 2009.

JAKASA, I.; THYSSEN, J. P.; KEZIC, S. The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. **Experimental Dermatology**. v. 49, p. 135-43. 2018. doi:10.1111/exd.13704

JANG, J.; Hur, H.-G.; SADOWSKY, M. J.; BYAPPANAHALLI, M. N.; YAN, T.; ISHII, S. Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications-a review. **Journal of Applied Microbiology**, v. 123, n. 3, p. 570–581, 2017. doi:10.1111/jam.13468

KAMONWANNASIT, S.; NANTAPONG, N.; KUMKRAI, P.; LUECHA, P.; KUPITTAYANANT, S.; CHUDAPONGSE, N. Antibacterial activity of *Aquilaria crassna* leaf extract against *Staphylococcus epidermidis* by disruption of cell wall. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**. v. 12, 20, 2013. doi:10.1186/1476-0711-12-20

KASHEM, S. W.; KAPLAN, D. H. Skin Immunity to *Candida albicans*. **Trends in Immunology**, v. 37, n. 7, p. 440–450, 2016. doi:10.1016/j.it.2016.04.007.

KHEZRI, Keyvan; FARAHPOUR, Mohammad Reza; MOUNESI RAD, Shokoofeh. Accelerated infected wound healing by topical application of encapsulated Rosemary essential oil into nanostructured lipid carriers. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 47, n. 1, p. 980-988, 2019.

KLEINSCHMIDT, S.; HUYGENS, F.; FAOAGALI, J.; RATHNAYAKE, I. U.; HAFNER, L. M. Staphylococcus epidermidis as a cause of bacteremia. **Future Microbiology**, v. 10, n. 11, p. 1859–1879, 2015. doi:10.2217/fmb.15.98

KOHL, E.; STEINBAUER, J.; LANDTHALER, M.; SZEIMIES, R.-M. Skin ageing. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 8, p. 873–884, 2011. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x.

KUMAR, P.; NAGARAJAN, A.; UCHIL, P. D. Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. **Cold Spring Harbor Protocols**, volume 2018, n. 6, pdb.prot095505, 2018. doi:10.1101/pdb.prot095505

KUSKOSKI, E.M.; ASUERO, A.G.; TRONCOSO, A.M.; MANCINI-FILHO, J.; FETT, R. Aplicação de diversos métodos químicos para determinar atividade antioxidante em pulpa de frutos. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.25, n.4, p.726-732, 2005.

LEITHARDT, D. R. F.; YAMASHITA, A. N.; BELÉIA, A. D. P. Determinação de isoflavonas e antocianinas em soja preta. **Brazilian Journal of Food Research**, v. 9 n. 3, p. 112-124, jul./set. 2018.

LERI, Manuela et al. Healthy effects of plant polyphenols: molecular mechanisms. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1250, 2020.

LI, H.; COLANTONIO, S.; DAWSON, A.; LIN, X.; BEECKER, J. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 23, n. 4, p. 357-369, 2019. doi:10.1177/1203475419856611.

LI, S.-X.; LI, M.-F.; BING, J.; WU, X.-F.; PENG, F.; MA, M.-G. Preparation of organic acid lignin submicrometer particle as a natural broad-spectrum photo-protection agent. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 132, p. 836-843, 2019. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.03.177

LIMA, Anete de Jesus Boari et al . Anthocyanins, pigment stability and antioxidant activity in jaboticaba [*Myrciaria cauliflora* (Mart.) O. Berg]. **Rev. Bras. Frutic.**, Jaboticabal , v. 33, n. 3, p. 877-887, Sept. 2011.

LIN, Tzu-Kai; ZHONG, Lily; SANTIAGO, Juan Luis. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 1, p. 70, 2018.

LIZIERO, Daniele Franquini Perez et al. Metodologia simplificada para doseamento de ácido ascórbico em extratos vegetais. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 20, n. 2, p. 80-87, 2017.

LORDANI, T. V. A.; DE LARA, C. E.; FERREIRA, F. B. P.; DE SOUZA TERRON MONICH, M.; MESQUITA DA SILVA, C.; FELICETTI LORDANI, C. R.; LONARDONI, M. V. C. Therapeutic Effects of Medicinal Plants on Cutaneous Wound Healing in Humans: A Systematic **Review. Mediators of Inflammation**, 2018, 1–12, 2018. doi:10.1155/2018/7354250.

LOURENÇÃO BRIGHENTI, F.; SALVADOR, M. J.; VIDAL LACERDA GONTIJO, A.; BOTAZZO DELBEM, A. C.; BOTAZZO DELBEM, Á. C.; SOARES, C. P.; KOGA-ITO, C. Y. Plant extracts: initial screening, identification of bioactive compounds and effect against *Candida albicans* biofilms. **Future Microbiology**, v. 12, 1, p. 15–27, 2017. doi:10.2217/fmb-2016-0094

MA, R.-J.; YANG, L.; BAI, X.; LI, J.-Y.; YUAN, M.-Y.; WANG, Y.-Q.; ZHOU, J. Phenolic Constituents with Antioxidative, Tyrosinase Inhibitory and Anti-aging Activities from *Dendrobium loddigesii* Rolfe. **Natural Products and Bioprospecting**. v. 9, 5, p. 329-336, 2019. doi:10.1007/s13659-019-00219-y

MACHADO, Gustavo Henrique Andrade et al. Antibacterial activity and in vivo wound healing potential of phenolic extracts from jaboticaba skin. **Chemical biology & drug design**, v. 92, n. 1, p. 1333-1343, 2018.

MENDONÇA de ASSIS, P.; CYPRIANO DUTRA, R.; AMARANTE, C. B.; AFONSO MIRANDA CHAVES, M. DAS G. et al. *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel: toxicological assays, biological activities, and elemental analysis of organic compounds. **Natural Product Research**, p. 1–5, 2019. doi:10.1080/14786419.2019.1633642

MORADALI, M. F.; GHODS, S.; REHM, B. H. A. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, 2017. doi:10.3389/fcimb.2017.00039

MORAND, A.; MORAND, J.-J. *Pseudomonas aeruginosa* en dermatologie. **Annales de Dermatologie et de Vénéréologie**, v. 144, n. 11, p. 666–675, 2017. doi:10.1016/j.annder.2017.06.015

MOSTAFA, E.; FAYED, M. A. A.; RADWAN, R. A.; BAKR, R. O. *Centaurea pumilio* L. Extract and Nanoparticles: A Candidate for Healthy Skin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 182, 110350. (2019. doi:10.1016/j.colsurfb.2019.110350

NERI-NUMA, I. A.; SORIANO SANCHO, R. A.; PEREIRA, A. P. A.; PASTORE, G. M. Small Brazilian wild fruits: Nutrients, bioactive compounds, health-promotion properties and commercial interest. **Food Research International**, v. 103, p. 345–360, 2018. doi:10.1016/j.foodres.2017.10.053

NEVES, N. A.; STRINGHETA, P. C.; GÓMEZ-ALONSO, S.; HERMOSÍN-GUTIÉRREZ, I. Flavonols and ellagic acid derivatives in peels of different species of jabuticaba (*Plinia* spp.) identified by HPLC-DAD-ESI/MS n. **Food Chemistry**, v. 252, p. 61–71, 2018. doi:10.1016/j.foodchem.2018.01.078

NGUYEN, T. H.; PARK, M. D.; OTTO, M. Host Response to *Staphylococcus epidermidis* Colonization and Infections. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, 2017. doi:10.3389/fcimb.2017.00090

NOHYNEK, L. J.; ALAKOMI, H.-L.; KÄHKÖNEN, M. P.; HEINONEN, M.; HELANDER, I. M.; OKSMAN-CALDENTY, K.-M., et al. Berry Phenolics: Antimicrobial Properties and Mechanisms of Action Against Severe Human Pathogens. **Nutrition and Cancer**, v. 54, n. 1, p. 18–32, 2006. doi:10.1207/s15327914nc5401_4

OLIVEIRA, Bárbara Cunha Tesch de. **Produção de etanol de segunda geração a partir de resíduos industriais da jabuticaba utilizando líquidos iônicos para a quebra da celulose**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

OLIVEIRA, D.; BORGES, A.; SIMÕES, M. Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. **Toxins**, v. 10, n. 6, p. 252, 2018. doi:10.3390/toxins10060252

OSÓRIO, R.M; HEFTI, A.; VERTUCCI F.J.; SHAWLEY AL. Cytotoxicity of Endodontic Materials. **Journal of Endodontics**. v. 24, p. 91-96, 1998.

OTTO, M. Staphylococcus epidermidis: a major player in bacterial sepsis? **Future Microbiology**, v. 12, n. 12, p. 1031–1033, 2017. doi:10.2217/fmb-2017-0143

OZGOK KANGAL, MK.; REGAN, JP. Wound Healing. 2020 Jul 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30571027.

PACKER, JANAINA F.; LUZ; MARISA M.S. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa , v. 17, n. 1, p. 102-107, Mar. 2007.

PATHAK, A., MOHAN, R.; ROHRICH, R. J. Chemical Peels. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 145, n. 1, p. 58e–66e, 2020. doi:10.1097/prs.0000000000006346

PETRUK, G.; DEL GIUDICE, R.; RIGANO, M. M.; MONTI, D. M. (2018). Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2018, 1–11, 2018. doi:10.1155/2018/1454936

PITZ, H. da S.; PEREIRA, A.; BLASIUS, M. B.; VOYTENA, A. P. L.; AFFONSO, R. C. L.; FANAN, S.; MARASCHIN, M. In Vitro Evaluation of the Antioxidant Activity and Wound Healing Properties of Jaboticaba (Plinia peruviana) Fruit Peel Hydroalcoholic Extract. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016, 1–6. doi:10.1155/2016/3403586.

PULLAR, JM.; CARR, AC.; VISSERS, MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. **Nutrients**. 2017, v. 9, n. 8, p. 866. doi: 10.3390/nu9080866. PMID: 28805671; PMCID: PMC5579659.

REPETTO, G., PESO, A.; ZURITA, J. L. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. **Nature Protocols**, v. 3, 7, p. 1125–1131, 2008. doi:10.1038/nprot.2008.75

RIGOLON, Thaís Caroline Buttow. **Predição do conteúdo de antocianinas, fenólicos totais e capacidade antioxidante dos frutos de amora (*Rubus* sp.), mirtilo (*Vaccinium* sp.) e casca de jaboticaba (*Plinia jaboticaba*) usando parâmetros colorimétricos**. 2017. 56f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2017.

RITTIE, L.; FISHER, G. J. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 1, p. a015370–a015370, 2015. doi:10.1101/cshperspect.a015370

ROGERO, Sizue Ota et al . Teste *in vitro* de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Mat. Res.**, São Carlos , v. 6, n. 3, p. 317-320.

RUFINO, M. S. M. et al. **Metodologia científica**: determinação da atividade antioxidante total em frutas pela captura do radical livre ABTS•+ Embrapa. Trop. Comun. Técn, 2007.

RUFINO, M. S. M., et al. Bioactive compounds and antioxidant capacities of eighteen non-traditional tropical fruits from Brazil. **Food Chemistry**, v. 121, n. 15, p. 996–1002, 2010.

RUFINO, M.S.M.; ALVES, R.E.; BRITO, E.S.; MORAIS, S.M.; SAMPAIO, C.G.; JIMÉNEZ, J.P.; CALIXTO, F.D.S. **Metodologia Científica**: Determinação da atividade antioxidante total em frutas pela captura da radical livre DPPH. EMBRAPA. 2007.

SADDIQ AA, Al-Ghamdi H. Aloe vera extract: A novel antimicrobial and antibiofilm against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Pak J Pharm Sci**. v. 31, n. 5, (Supplementary), p. 2123-2130, 2018.

SAKKAS, Hercules; PAPADOPOULOU, Chrissanthy. Antimicrobial activity of basil, oregano, and thyme essential oils. **Journal of microbiology and biotechnology**, v. 27, n. 3, p. 429-438, 2017.

SHARMA, V.; ANDERSON, D.; DHAWAN, A. Zinc Oxide Nanoparticles Induce Oxidative Stress and Genotoxicity in Human Liver Cells (HepG2). **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 7, n. 1, p. 98–99, 2011. doi:10.1166/jbn.2011.1220

SIRIVIBULKOVIT, K.; NOUANTHAVONG, S.; SAMEENOI, Y. Paper-based DPPH Assay for Antioxidant Activity Analysis. **Analytical Sciences**, v. 34, n. 7, p. 795–800, 2018. doi:10.2116/analsci.18p014

SOLAI PRAKASH, Ashwin Kumar; DEVARAJ, Ezhilarasan. Cytotoxic potentials of *S. cumini* methanolic seed kernel extract in human hepatoma HepG2 cells. **Environmental Toxicology**, v. 34, n. 12, p. 1313-1319, 2019.

SOUZA, D. G. **Caracterização da farinha da casca de jabuticaba e uso em bebidas lácteas saborizadas com mamão**. 2016. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Instituto Federal Goiano, Rio Verde, 2016.

SOUZA, Tatiana Maria de. **Estudo farmacognóstico e avaliação da atividade antimicrobiana e citotóxica de preparações cosméticas contendo o extrato de folhas de *Myrciaria cauliflora* O. Berg.(Myrtaceae) e de casca de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.)**. 2007. Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de ciências Farmacêuticas, Unesp, 2007.

SRIVASTAVA, R.; ALAM, M. S. Effect of pH and surfactant on the protein: A perspective from theory and experiments. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 1519–1527, 2018. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.10.019

SZUSTER, Magdalena et al. Evaluation of the localization and biological effects of PAMAM G3 dendrimer-biotin/pyridoxal conjugate as HaCaT keratinocyte targeted nanocarrier. **Acta Biochimica Polonica**, 2018. DOI: 10.18388/abp.2018_2767.

TACO. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos versão 4. Campinas: Unicamp, 2011. Disponível em:< https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf>. Acesso em: 27 de janeiro de 2020.

TAKEO, M.; LEE, W.; ITO, M. Wound Healing and Skin Regeneration. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5n. 1, p. a023267–a023267, 2015. doi:10.1101/cshperspect.a023267

TAOFIQ, Oludemi et al. Mushroom ethanolic extracts as cosmeceuticals ingredients: Safety and ex vivo skin permeation studies. **Food and Chemical Toxicology**, v. 127, p. 228-236, 2019.

THRING, T. S.; HILI, P.; NAUGHTON, D. P. Antioxidant and potential anti-inflammatory activity of extracts and formulations of white tea, rose, and witch hazel on primary human dermal fibroblast cells. **Journal of Inflammation**, v. 8, 1, 27, 2011. doi:10.1186/1476-9255-8-27

TUTTIS, K.; COSTA, D. L. M. G.; NUNES, H. L.; SPECIAN, A. F. L.; SERPELONI, J. M.; SANTOS, L. C.; SYLLOS CÓLUS, I. M. Pouteria ramiflora (Mart.) Radlk. extract: Flavonoids quantification and chemopreventive effect on HepG2 cells. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 81, 16, p. 792–804, 2018. doi:10.1080/15287394.2018.1491911

UD-DIN S, BAYAT A. Non-animal models of wound healing in cutaneous repair: In silico, in vitro, ex vivo, and in vivo models of wounds and scars in human skin. **Wound Repair Regen**. 2017, v. 25, 2, 164-176, 2017. doi: 10.1111/wrr.12513. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28120405.

WALLACE, HA.; BASEHORE, BM.; ZITO, PM. Wound Healing Phases. 2020 Sep 29. In: StatPearl]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29262065.

WALTER, Merlin NM et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: an in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. **Experimental cell research**, v. 316, n. 7, p. 1271-1281, 2010.

WANG, P.-H.; HUANG, B.-S.; HORNG, H.-C.; YEH, C.-C.; CHEN, Y.-J.; Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 81, n. 2, p. 94–101, 2018. doi:10.1016/j.jcma.2017.11.002

WESTFALL, Alexandra; SIGURDSON, Gregory T.; GIUSTI, M. Mónica. Antioxidant, UV Protection, and Antiphotaging Properties of Anthocyanin-Pigmented Lipstick Formulations. **Journal of cosmetic science**, v. 70, n. 2, p. 63-76, 2019.

YEO, J.; SHAHIDI, F. Critical re-evaluation of DPPH assay: Presence of pigments affects the results. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 67, n. 26, p. 7526–7529 2019. doi:10.1021/acs.jafc.9b02462

ZHANG, S., & Duan, E. (2018). Fighting against Skin Aging. **Cell Transplantation**, 27(5), 729–738. doi:10.1177/0963689717725755

ZHANG, Shi-lin et al. Quantification and analysis of anthocyanin and flavonoids compositions, and antioxidant activities in onions with three different colors. **Journal of Integrative Agriculture**, v. 15, n. 9, p. 2175-2181, 2016.

ZIDA, A.; BAMBA, S.; YACOUBA, A.; OUEDRAOGO-TRAORE, R.; GUIGUEMDÉ, R. T. Anti- Candida albicans natural products, sources of new antifungal drugs: A review. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 27, n. 1, p. 1–19, 2017. doi:10.1016/j.mycmed.2016.10.002

ZUCCO, Alba; DE SOUSA, Francisco Santana; DO CARMO ROMEIRO, Maria. Cosméticos naturais: uma opção de inovação sustentável nas empresas. **Brazilian Journal of Business**, v. 2, n. 3, p. 2684-2701, 2020.

