

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 17/06/2022.

**AMANDA DA COSTA GOMES**

**POTENCIAL ANTIOXIDANTE, ANTIGLICANTE E  
ANTIENVELHECIMENTO E NANOENCAPSULAÇÃO DOS  
EXTRATOS DE *Passiflora cincinnata* Mast.**

**ARARAQUARA**

**2020**

**AMANDA DA COSTA GOMES**

**POTENCIAL ANTIOXIDANTE, ANTIGLICANTE E  
ANTIENVELHECIMENTO E NANOENCAPSULAÇÃO DOS  
EXTRATOS DE *Passiflora cincinnata* Mast.**

Tese apresentada ao Instituto de Química da  
Universidade Estadual Paulista de Araraquara para  
a obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Regildo Márcio Gonçalves da  
Silva

Coorientadora: Prof. Dra. Patrícia Santiago Soares.

**ARARAQUARA**

**2020.**

FICHA CATALOGRÁFICA

G633a Gomes, Amanda da Costa  
Avaliação do potencial antioxidante, antiglicante e antienvhecimento e nanoencapsulação dos extratos de *Passiflora cincinnata* Mast. / Amanda da Costa Gomes. – Araraquara : [s.n.], 2020  
97 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química  
Orientador: Regildo Márcio Gonçalves da Silva  
Coorientador: Patrícia Santiago Soares

1. Estresse oxidativo. 2. Produtos finais de glicosilação. 3. Pele. 4. Nanocápsulas. 5. Cosméticos. I. Título.

## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Potencial antioxidante, antiglicante e antienvhecimento e nanoencapsulação dos extratos de *Passiflora cincinnata* Mast"

**AUTORA: AMANDA DA COSTA GOMES**

**ORIENTADOR: REGILDO MÁRCIO GONÇALVES DA SILVA**

**COORIENTADORA: PATRICIA SOARES SANTIAGO**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em BIOTECNOLOGIA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. REGILDO MÁRCIO GONÇALVES DA SILVA  
Departamento de Biotecnologia / Faculdade de Ciências e Letras - UNESP - Assis



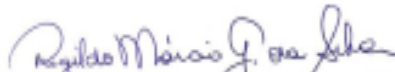
Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (videoconferência)  
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. VALDECIR FARIAS XIMENES (videoconferência)  
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru



Prof.ª Dr.ª MONICA ROSA BERTÃO (videoconferência)  
Departamento de Biotecnologia / Faculdade de Ciências e Letras - UNESP - Assis



Prof.ª Dr.ª ERIKA COSENDEY TOLEDO DE MELLO PEIXOTO (videoconferência)  
Centro de Ciências Agrárias / Universidade Estadual do Norte do Paraná - UENP - Bandeirantes

Araraquara, 17 de junho de 2020

*Dedico este trabalho à minha família.*

*Meu pai Uraci (in memoriam), meu maior incentivador! A minha mãe Rosa, exemplo de mulher forte e batalhadora, e minha irmã Aline, minha melhor amiga, que em todos os momentos estiveram ao meu lado. Ao meu sobrinho Ítalo para este siga meu exemplo.*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por permitir que eu chegasse até aqui.

Aos meus pais que tanto amo, Rosa Aparecida da Costa Gomes e Uraci Miranda Gomes (*in memoriam*) que sempre me apoiaram em tudo e não pouparam esforços para que meu sonho se realizasse.

À minha querida irmã Aline da Costa Gomes, meu cunhado Júlio Cesar Marsaro e meu sobrinho Ítalo Gomes Marsaro, que mesmo de longe sempre me apoiaram.

Ao meu orientador, o professor Dr. Regildo Márcio Gonçalves da Silva, pelos 6 anos de amizade e ensinamentos, por toda a atenção, compreensão, disponibilidade e prontidão em ajudar. Para sempre meu mestre e amigo.

À minha coorientadora Patrícia Santiago Soares, por seu apoio e atenção durante os quatro anos de doutorado.

À amiga do mestrado e doutorado, Célia Cristina Malagutti Figueiredo, pela amizade e ajuda em todos os momentos. Você foi meu braço direito, meu apoio, minha base amiga e irmã.

Aos amigos do doutorado, Anderson Lourenção, Janine Mailho Gimenis e Amanda Martins Viel, pela amizade, troca de experiências e momentos de descontração.

Aos colegas do grupo de pesquisa do FITOLAB – Laboratório de Fitoterápicos e Produtos Naturais, da FCL – UNESP – Campus Assis – SP.

À Laura Andrade Silva Cruz, minha prima e aluna do curso de Ciências Biológicas da FCL – UNESP, Campus Assis, SP, pela ajuda na coleta do material vegetal.

Aos funcionários do departamento de biotecnologia da FCL – UNESP, Campus– Assis - SP, Gilberto, Alan e Sérgio, pela amizade e ajuda sempre que foi preciso.

Ao químico João Luiz Bronzel Júnior do Instituto de Química da UNESP – Araraquara, por todo seu apoio e ensinamentos na realização das análises fitoquímicas deste trabalho.

À colega de doutorado, Carolina Reis Zambom, pela imensa ajuda e ensinamentos nas análises de estabilidade físico-química das nanocápsulas.

Aos professores Dr. Saulo Santesso Garrido do Instituto de Química – UNESP Araraquara e Dr. Marlus Chorilli da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP de Araraquara por abrirem as portas de seus laboratórios para a realização das análises físico-químicas das nanocápsulas e extratos.

Ao Prof. Dr. Valdecir Farias Ximenes, por abrir as portas de seu laboratório, na UNESP – Bauru – SP, por seus ensinamentos e participação ativa na realização das análises de fluorescência.

À Thaís Miranda Godoy, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), por seu empenho e disponibilidade na realização das análises de citotoxicidade dos extratos, no Laboratório de Bioquímica e Farmacologia Molecular da UFRJ– RJ.

Ao Prof. Dr. Luis Eduardo M. Quintas, responsável pelo Laboratório de Bioquímica e Farmacologia Molecular da UFRJ, pela disponibilidade e parceria, cedendo sua aluna Thaís Miranda Godoy e toda a infraestrutura de seu laboratório para a realização dos ensaios de citotoxicidade dos extratos.

À Prof. Dra. Mônica Rosa Bertão, por aceitar ser parte de minha banca na véspera da defesa.

À Prof. Dra. Erika Cosendey Toledo de Mello Peixoto, pelo seu apoio e contribuições valiosas para a finalização deste trabalho.

À pós-graduação em Biotecnologia do Instituto de Química da UNESP de Araraquara, e todos os funcionários e funcionárias da sessão de pós-graduação, pela atenção e prontidão sempre que foi necessário.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES - Brasil, pela bolsa de estudos a mim concedida. Código de Financiamento 001.

Enfim, a todos os amigos, familiares e conhecidos, que de alguma forma torceram por mim, meus sinceros agradecimentos.

*“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”. (Isaac Newton)*

GOMES, Amanda da Costa. **Potencial antioxidante, antiglicante e antienvhecimento e nanoencapsulação dos extratos de *Passiflora cincinnata* Mast.** 2020. Tese (Doutorado em Biotecnologia). – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2020.

## RESUMO

O estresse oxidativo e a glicação proteica causam danos celulares significativos, como o envelhecimento acelerado das células. A pele é um dos órgãos mais afetados por este processo (fotoenvelhecimento ou envelhecimento extrínseco), que resulta no aparecimento de rugas, perda da elasticidade, manchas senis e melanomas. Extratos vegetais podem conter compostos de interesse para tratar e/ou prevenir as complicações a saúde, como as causadas por danos oxidativos, com ação antioxidante, antiglicante e antienvhecimento. Neste cenário, destaca-se a *Passiflora cincinnata* Mast, espécie nativa da caatinga e cerrado brasileiro, pouco estudada quanto ao seu potencial biológico. Assim, este estudo avaliou a atividade antioxidante, antiglicante e antienvhecimento dos extratos brutos hidroetanólicos das partes aéreas e sementes de *P. cincinnata* e a produção de nanocápsulas para possível aplicação na indústria farmacêutica e de cosméticos. Foram determinados os polifenóis e flavonoides totais do extrato bruto das partes aéreas e das sementes, por HPLC-DAD-MS e espectrofotometria UV. Os extratos foram analisados quanto à atividade antioxidante pelos testes de DPPH, FRAP, sequestro do radical óxido nítrico e inibição da peroxidação lipídica e ORAC-FL. A avaliação da atividade antiglicante foi realizada pela determinação de grupo amino livres, fluorescência de AGEs e MRE. A avaliação da atividade antienvhecimento da pele foi avaliada *in vitro* por meio dos ensaios de inibição enzimática de collagenase, elastase e tirosinase. Foram produzidas nanocápsulas com os extratos e caracterizadas por DSL. A análise exploratória em HPLC-DAD-MS dos extratos mostrou fragmentos que sugerem a presença de vitexina, orientina e seu glicosídeos no EBP<sub>a</sub> H<sub>2</sub>O e derivados do ácido clorogênico no EBSe H<sub>2</sub>O. No ensaio antioxidante sequestro do radical DPPH, as melhores atividades foram apresentadas na concentração de 10 mg/mL para ambos extratos. Na atividade antiglicante, o EBSe H<sub>2</sub>O destacou-se com melhor atividade inibitória nos ensaios de determinação de grupo amino livres (13%) e inibição de fluorescência de AGEs. O EBP<sub>a</sub> H<sub>2</sub>O inibiu a collagenase em 98% na concentração de 10 mg/mL não diferindo significativamente ( $p < 0,01$ ) do controle positivo. Os melhores resultados na inibição da enzima tirosinase foram encontrados nas concentrações de 5mg/mL e 3 mg/mL para o extratos EBP<sub>a</sub> H<sub>2</sub>O e EBSe H<sub>2</sub>O respectivamente. O processo de nanoencapsulação foi satisfatório e demonstrou estabilidade físico-química de 30 dias, por meios das análises de DLS e pH. Os extratos de *P. cincinnata* não mostraram citotoxicidade em HFF1, no tempo de 48h, por meio do ensaio de viabilidade celular por MTT. Diante do exposto a espécie *Passiflora cincinnata* Mast. pode ser aplicada no desenvolvimento de novos ativos cosméticos e farmacêuticos na prevenção e combate ao envelhecimento precoce da pele.

**Palavras-chave:** Pele. Envelhecimento. Estresse oxidativo. Glicação. Nanocápsulas.

GOMES, Amanda da Costa. **Antioxidant, anti-glycation and anti-aging potential and nanoencapsulation of *Passiflora cincinnata* Mast extracts**. 2020. Tese (Doutorado em Biotecnologia). – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2020.

## ABSTRACT

Oxidative stress and protein glycation cause significant cellular damage, such as accelerated cell aging. The skin is one of the organs most affected by this process (photoaging or extrinsic aging), which results in the appearance of wrinkles, loss of elasticity, age spots, and melanomas. Plant extracts may contain compounds of interest to treat and/or prevent health complications, such as those caused by oxidative damage, antioxidant, anti-glycation, and anti-aging action. In this scenario, *Passiflora cincinnata* Mast stands out, a native species of the caatinga and cerrado Brazilian, little studied as to its biological potential. Thus, this study evaluated the antioxidant, anti-glycation, and anti-aging activity of the crude hydroethanolic extracts of the aerial parts and seeds of *P. cincinnata* and the production of nanocapsules for possible application in the pharmaceutical and cosmetics industry. The total polyphenols and flavonoids of the crude extract of aerial parts and seeds were determined by HPLC-DAD-MS and UV spectrophotometry. The extracts were analyzed for antioxidant activity by the tests of DPPH, FRAP, sequestration of the nitric oxide radicals and inhibition of lipid peroxidation and ORAC-FL. The evaluation of anti-glycation activity was performed by determining free amino groups, the fluorescence of AGEs, and MRE. The evaluation of the anti-aging activity of the skin was evaluated in vitro through enzyme inhibition tests of collagenase, elastase, and tyrosinase. Nanocapsules were produced with the extracts and characterized by DSL. The HPLC-DAD-MS exploratory analysis of the extracts showed fragments that suggest the presence of vitexin, orientin and its glycosides in EBP<sub>a</sub> HEtOH and derivatives of chlorogenic acid in EBSe HEtOH. In the DPPH radical scavenging antioxidant assay, the best activities were shown at a concentration of 10 mg / mL for both extracts. In the anti-glycation activity, EBSe HEtOH stood out with better inhibitory activity in assays for determining free amino groups (13%) and inhibiting AGEs fluorescence. EBP<sub>a</sub> HEtOH inhibited collagenase by 98% at a concentration of 10 mg / mL, which did not differ significantly ( $p < 0.01$ ) from the positive control. The best results in inhibiting the tyrosinase enzyme were found in concentrations of 5 mg / mL and 3 mg / mL for the EBP<sub>a</sub> HEtOH and EBSe HEtOH extracts, respectively. The nanoencapsulation process was satisfactory and demonstrated physical and chemical stability of 30 days, through the analysis of DLS and pH. The extracts of *P. cincinnata* did not show cytotoxicity in HFF1, within 48 hours, through the cell viability assay by MTT. Because of the above, the species *Passiflora cincinnata* Mast. it can be applied in the development of new cosmetic and pharmaceutical actives in the prevention and fight against premature skin aging.

**Keywords:** Skin. Aging. Oxidative stress. Glycation. Nanocapsules.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> <i>Passiflora cincinnata</i> Mast.  | 34 |
| <b>Figura 2.</b> Representação esquemática da estrutura de nanocápsulas e nanoesferas  | 35 |
| <b>Figura 3.</b> Cromatograma de pico base modo positivo (A) e Cromatograma UV 340nm (B) do EBP <sub>a</sub> HEtOH de <i>P. cincinnata</i> .   | 50 |
| <b>Figura 4.</b> Cromatograma de pico base modo positivo (A) do EBP <sub>a</sub> HEtOH, (B) Vitexina padrão e Cromatograma íon extraído (EIC) modo positivo de Orientina padrão (C).   | 51 |
| <b>Figura 5.</b> Fragmentação do pico número 62, m/z 595,15 [M+H] <sup>+</sup> , Rt= 6,2 min.  | 52 |
| <b>Figura 6.</b> Fragmentação do pico número 88, m/z 565,13 [M+H] <sup>+</sup> , Rt= 7,2 min.  | 52 |
| <b>Figura 7.</b> Fragmentação do pico número 94, m/z 595,15 [M+H] <sup>+</sup> , Rt=7,4 min.   | 52 |
| <b>Figura 8.</b> Fragmentação do pico número 71, m/z 449,06 [M+H] <sup>+</sup> , Rt= 6,5 min.  | 53 |
| <b>Figura 9.</b> Fragmentação do pico número 83, m/z 595,14 [M+H] <sup>+</sup> , Rt= 6,9 min.  | 53 |
| <b>Figura 10.</b> Fragmentação do pico número 50, m/z 611,14 [M+H] <sup>+</sup> , Rt= 5,5 min.   | 54 |
| <b>Figura 11.</b> Cromatogramas de pico base modo positivo (A) e modo negativo (B) do EBSe HEtOH.  | 54 |
| <b>Figura 12.</b> Cromatogramas de pico base modo negativo do EBSe HEtOH e dos padrões ácido p-cumárico, ácido cafeico, ácido gálico, rutina, orientina, quercetina e vitexina.  | 55 |
| <b>Figura 13.</b> Fragmentação do pico número 2, m/z 353 [M-H] <sup>-</sup> , Rt= 0,8min.  | 56 |
| <b>Figura 14.</b> Fragmentação do pico número 4, m/z 515 [M-H] <sup>-</sup> , Rt= 0,8min.  | 56 |
| <b>Figura 15.</b> Fragmentação do pico número 75, m/z 655 [M-H] <sup>-</sup> , Rt= 10,7 min.   | 56 |
| <b>Figura 16.</b> Fragmentação do pico número 76, m/z 163 [M-H] <sup>-</sup> , Rt= 10,4 min.   | 57 |
| <b>Figura 17.</b> Curvas cinéticas do ensaio ORAC-FL.  | 59 |
| <b>Figura 18A.</b> Atividade antioxidante pelo método de inibição de hemólise pelo EBP <sub>a</sub> HEtOH de <i>P. cincinnata</i> durante 6 horas de incubação e mensurada a 540 nm em espectrofotômetro, nas concentrações de 1, 3 e 5 mg/mL. Resultados expressos em média±desvio padrão da porcentagem de hemólise.   | 60 |
| <b>Figura 18B.</b> Atividade antioxidante pelo método de inibição de hemólise pelo EBSe HEtOH de <i>P. cincinnata</i> durante 6 horas de incubação e mensurada a 540 nm em espectrofotômetro, nas concentrações de 1, 3 e 5 mg/mL. Resultados expressos em média±desvio padrão da porcentagem de hemólise.   | 61 |
| <b>Figura 19.</b> Efeito dos extratos de <i>P. cincinnata</i> e cloridrato de aminoguanidina sobre a % de grupo amino livres no modelo BSA-Ribose. Dados estão expressos como % de grupo amino livres.   | 63 |
| <b>Figura 20.</b> Teste de mobilidade em eletroforese para a avaliação da capacidade antiglicante dos extratos EBP <sub>a</sub> HEtOH, EBSe HEtOH e controle cloridrato de aminoguanidina (AGH) com os modelos: <b>1</b> – BSA + tampão PBS; <b>2</b> - BSA+Ribose (Rib); <b>3</b> - BSA+Rib+AGH; <b>4</b> - BSA+Rib+EBP <sub>a</sub> HEtOH e <b>5</b> -BSA+Rib+ EBSe HEtOH. | 64 |
| <b>Figura 21.</b> Efeito dos extratos de <i>P. cincinnata</i> e cloridrato de aminoguanidina sobre a formação de AGEs fluorescentes no modelo BSA-Ribose. Dados estão expressos como intensidade de fluorescência (360/460nm).   | 65 |
| <b>Figura 22A.</b> Gráfico Porcentagem (%) de inibição de elastase pelo EBP <sub>a</sub> HEtOH.  | 67 |

Resultados expressos em média±desvio padrão da porcentagem de inibição da enzima.

**Figura 22B.** Gráfico Porcentagem (%) de inibição de elastase pelo EBSe HEtOH. 68

Resultados expressos em média±desvio padrão da porcentagem de inibição da enzima.

**Figura 23A.** Gráfico Porcentagem (%) de inibição de colagenase do EBP a HEtOH. 68

Resultados expressos em média±desvio padrão da porcentagem de inibição da enzima.

**Figura 23B.** Gráfico Porcentagem (%) de inibição de colagenase do EBSe HEtOH. 69

Resultados expressos em média±desvio padrão da porcentagem de inibição da enzima.

**Figura 24A.** Gráfico Porcentagem (%) de inibição de tirosinase do EBP a HEtOH e 71  
ácido kójico. Resultados expressos em média±desvio padrão da porcentagem de inibição da enzima.

**Figura 24B.** Gráfico Porcentagem (%) de inibição de tirosinase do EBSe HEtOH e 71  
ácido kójico. Resultados expressos em média±desvio padrão da porcentagem de inibição da enzima.

**Figura 25A.** Efeitos do extrato bruto das partes aéreas de *P. cincinnata* sobre 76  
Linhagem celular humana HFF1 (fibroblastos). Células HFF1 foram tratadas com as concentrações indicadas por 48 horas, a 37 °C, em atmosfera úmida e com 5% de CO<sub>2</sub> e tiveram a viabilidade celular determinada pelo ensaio do MTT. Cada barra representa a porcentagem média + DP de células metabolicamente ativas, em relação ao controle normalizado em 100%.

**Figura 25B.** Efeitos do extrato bruto das sementes de *P. cincinnata* sobre Linhagem 77  
celular humana HFF1 (fibroblastos). Células HFF1 foram tratadas com as concentrações indicadas por 48 horas, a 37 °C, em atmosfera úmida e com 5% de CO<sub>2</sub> e tiveram a viabilidade celular determinada pelo ensaio do MTT. Cada barra representa a porcentagem média + DP de células metabolicamente ativas, em relação ao controle normalizado em 100%.

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Peso molecular, tempo de retenção, relação m/z (positivo e negativo) dos padrões vitexina, orientina, quercetina, rutina, ácido gálico, ácido cafeico e ácido p-cumárico. | 49 |
| <b>Tabela 2.</b> Atividade antioxidante EBPa HEtOH e controles positivos ácido gálico e trolox, por meio dos testes DPPH, FRAP, TBARS e NO   | 57 |
| <b>Tabela 3.</b> Atividade antioxidante do EBSe HEtOH e controles positivos ácido gálico e trolox, por meio dos testes DPPH, FRAP, TBARS e NO  | 57 |
| <b>Tabela 4.</b> Parâmetros físico-químicos de caracterização das nanocápsulas poliméricas para o EBPa HEtOH de <i>P. cinnamata</i>  | 73 |
| <b>Tabela 5.</b> Parâmetros físico-químicos de caracterização das nanocápsulas poliméricas para o EBSe HEtOH de <i>P. cinnamata</i>  | 73 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MMP: matrix metallo proteinase  
AGE: advanced glycation end products  
ALE: advanced lipoxidation end products  
RAGE: receptor for advanced glycation end products  
NF- $\kappa$ B: factor nuclear kappa B  
IL: interleucina  
EROs: espécies reativas de oxigênio  
ERNs: espécies reativas de nitrogênio  
MDA: malondialdeído  
NO: óxido nítrico  
TIMP: tissue Inhibitors of Metalloproteinases  
MEC: matriz extracelular  
AP -1: proteína ativadora 1  
TRP1: tyrosinase-related protein 1  
TRP2: tyrosinase-related protein 2  
BSA: bovine serum albumin  
SOD: superóxido dismutase  
CAT: catalase  
GPx: glutationa peroxidase  
MG: metilglioxal  
PCL: policaprolactona  
EBPa HEtOH: extrato bruto hidroetanólico das partes aéreas  
EBSe HEtOH: extrato bruto hidroetanólico das sementes  
p/v: peso/ volume  
rpm: rotações por minuto  
HPLC: high performance liquid chromatography  
DAD: diode array detection  
MS: mass spectrum  
EAG: equivalente a ácido gálico  
ER: equivalente a rutina  
MeOH: metanol  
DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazil

FRAP: ferric reducing antioxidant power

TBARS: tiobarbituric reactive species

AAPH: dicloridrato de 2,2'-Azobis (2-amidinopropano)

ORAL – FL: oxygen radical absorbance capacity- fluorescein

EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético

MRE: mobilidade relativa em eletroforese

OPA: ortoftalaldeído

PAGE: Polyacrylamide gel electrophoresis

ChC: clostridium histolyticum collagenase

FO: fase oleosa

FA: fase aquosa

NC: nanocápsulas

IPD: índice de polidispersão

DLS: dynamic light scattering

MTT: brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil) -2, 5-difenil-2H-tetrazólio

HFF1: Human foreskin fibroblast 1

DMSO: dimetilsulfóxido

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>17</b> |
| <b>2. OBJETIVO.....</b>   | <b>18</b> |
| <b>3. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>  | <b>18</b> |
| 3.1 Glicação Proteica.....  | 18        |
| 3.2 Estresse Oxidativo.....   | 21        |
| 3.3 Glicação proteica e o estresse oxidativo no envelhecimento cutâneo.....         | 22        |
| 3.3.1 Pele - aspectos gerais.....   | 22        |
| 3.3.2 Mecanismos do envelhecimento cutâneo.....                                     | 24        |
| 3.3.4 Componentes da matriz dérmica extracelular.....                               | 25        |
| 3.3.5 Melanogênese.....   | 26        |
| 3.4 Compostos antiglicantes e antioxidantes.....                                    | 27        |
| 3.4.1 Antiglicantes.....  | 27        |
| 3.4.2 Antioxidantes.....  | 28        |
| 3.4.3 Compostos antiglicantes e antioxidantes de origem vegetal.....                | 29        |
| 3.4.3.1 Compostos polifenólicos e flavonoides.....                                  | 29        |
| 3.5 Gênero <i>Passiflora</i> .....  | 31        |
| 3.5.1 <i>Passiflora cincinnata</i> Mast.....  | 32        |
| 3.6 Nanotecnologia: estabilidade e veiculação de produtos de origem vegetal.....    | 34        |
| <b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>   | <b>36</b> |
| 4.1 Obtenção do material vegetal e preparo do extrato.....                          | 36        |
| 4.1.1 Coleta e preparação do material vegetal.....                                  | 36        |
| 4.1.2 Preparo do extrato bruto hidroetanólico das sementes e das partes aéreas..... | 36        |
| 4.3 Análise fitoquímica dos extratos.....   | 37        |
| 4.3.1 Determinação do conteúdo de polifenóis totais.....                            | 37        |
| 4.3.2 Determinação do conteúdo de flavonoides totais.....                           | 37        |
| 4.3.3 Análise em HPLC-DAD/MS.....   | 38        |
| 4.3.3.1 Preparo dos extratos.....   | 38        |
| 4.3.3.2 Preparo dos padrões.....  | 38        |
| 4.3.3.3 HPLC-DAD-MS.....  | 38        |
| 4.4 Avaliação da atividade antioxidante.....  | 39        |
| 4.4.1 Atividade sequestradora do radical livre DPPH.....                            | 39        |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 4.4.2   | Potencial redutor de ferro (Ferric Reducing Antioxidant Power - FRAP) .....                           | 39 |
| 4.4.3   | Atividade sequestradora de óxido nítrico (NO).....  | 40 |
| 4.4.4   | Inibição da peroxidação lipídica (TBARS).....   | 40 |
| 4.4.5   | Avaliação da atividade antioxidante pelo método ORAC-FL.....  | 41 |
| 4.4.6   | Inibição da hemólise oxidativa em eritrócitos humanos.....  | 41 |
| 4.4.6.1 | Obtenção dos eritrócitos.....   | 41 |
| 4.4.6.2 | Ensaio de hemólise oxidativa.....   | 41 |
| 4.5     | Avaliação da atividade antiglicante.....  | 42 |
| 4.5.1   | Preparo da mistura reacional de glicação.....   | 42 |
| 4.5.2   | Determinação de grupo amino livres.....   | 42 |
| 4.5.4   | Mobilidade relativa em Eletroforese (MRE).....  | 42 |
| 4.5.4   | Inibição da Fluorescência de AGES.....  | 43 |
| 4.6     | Avaliação da Atividade Antienvhecimento cutâneo <i>in vitro</i> .....                                 | 43 |
| 4.6.1   | Determinação da atividade inibitória de colagenase.....   | 43 |
| 4.6.2   | Determinação da atividade inibitória de elastase.....   | 44 |
| 4.6.3   | Determinação da atividade inibitória da enzima tirosinase.....  | 44 |
| 4.7     | Proposta para sistema de liberação dos ativos por nanoencapsulação.....                               | 45 |
| 4.7.1   | Preparo das nanocápsulas.....   | 45 |
| 4.7.2   | Caracterização físico-química e estabilidade das nanocápsulas.....                                    | 45 |
| 4.7.2.1 | Determinação do diâmetro médio das partículas, índice de polidispersão (IPD) e potencial zeta.....    | 45 |
| 4.7.2.2 | pH do meio.....   | 46 |
| 4.8     | Análise de citotoxicidade pelo método do MTT.....   | 46 |
| 4.9     | Análise estatística.....  | 47 |
| 5       | Resultados e Discussão.....   | 47 |
| 5.1     | Análise Fitoquímica.....  | 47 |
| 5.1.2   | Determinação de compostos polifenólicos e flavonoides totais.....                                     | 47 |
| 5.1.3   | Análise HPLC-DAD/MS.....  | 48 |
| 5.2     | Atividade Antioxidante.....   | 56 |
| 5.2.1   | Avaliação da atividade antioxidante pelos métodos de sequestro de radical DPPH e NO, FRAP, TBARS..... | 56 |
| 5.2.2   | Atividade antioxidante pelo método ORAC.....  | 58 |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.2.3 Avaliação da atividade antioxidante pela inibição de hemólise oxidativa em eritrócitos humanos..... | 59        |
| 5.3 Atividade Antiglicante.....   | 62        |
| 5.3.1 Determinação de grupo amino livres.....   | 62        |
| 5.3.2 Mobilidade relativa em eletroforese.....  | 62        |
| 5.3.3 Inibição da formação de AGEs fluorescentes.....   | 63        |
| 5.4 Atividade Antienvhecimento.....   | 66        |
| 5.4.1 Inibição das enzimas elastase e colagenase.....   | 66        |
| 5.4.2 Atividade inibitória da enzima tirosinase.....  | 70        |
| 5.5 Preparo nanocápsulas.....   | 72        |
| 5.6 Caracterização físico-química das nanocapsulas.....   | 73        |
| 5.7 Análise de citotoxicidade pelo método do MTT.....   | 75        |
| <b>6. CONCLUSÃO.....</b>  | <b>76</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>77</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Até hoje, mais de 300 teorias sobre o envelhecimento têm sido propostas, entre elas a teoria da senescência celular, diminuição da capacidade proliferativa e encurtamento de telômeros, mutações únicas no DNA mitocondrial e teoria dos radicais livres entre outras. No entanto, nenhuma pode explicar completamente as alterações observadas no envelhecimento humano (LEPHART et al, 2016).

Diante do exposto, o estresse oxidativo e a glicação proteica estão entre os principais mecanismos desencadeadores do envelhecimento cutâneo e do desenvolvimento de doenças degenerativas (BURKE, 2018). A associação entre eles promove danos oxidativos ao DNA, aumento da resposta inflamatória, diminuição da ação do sistema antioxidante endógeno, aumento na produção de melanina e da expressão das enzimas metaloproteinase de matriz (MMPs) que degradam colágeno e elastina (BELENGUER-VAREA et al., 2020). Manifestações como o aparecimento de rugas, aspereza, perda da elasticidade da pele e hiperpigmentações (melasmas, manchas senis) ou falta de pigmentação, certamente são os sinais mais visíveis do processo de envelhecimento tanto intrínseco como extrínseco (AZULAY, 2017).

A busca por substâncias de origem vegetal com potencial antienvelhecimento tem aumentado nos últimos anos (BRAVO et al., 2020). Os biomas brasileiros, principalmente cerrado e caatinga, são ricos em biodiversidade e possuem diversas espécies que ainda não foram investigadas em relação ao seu potencial farmacológico e cosmeceútico. Neste cenário destacam-se espécies ricas em compostos polifenólicos, que devido ao seu potencial antioxidante, têm sido amplamente investigados para o tratamento de doenças degenerativas, câncer, síndromes metabólicas relacionadas à idade, incluindo o envelhecimento da pele.

Neste contexto, entre as diferentes espécies do gênero *Passiflora*, sabe-se que a *Passiflora cincinnata* Mast. encontrada em regiões de cerrado e caatinga ainda é pouco explorada frente ao seu potencial farmacológico (ARAÚJO, SILVA e QUEIROZ, 2008). Desta forma, o presente estudo objetivou avaliar o potencial biológico da espécie *Passiflora cincinnata* e sua aplicabilidade no desenvolvimento de ativos com atividade antienvelhecimento (antiglicante, antioxidante, inibidor enzimático e despigmentante) podendo assim contribuir para a indústria cosmética e farmacêutica. Além disso, foi proposto um sistema de liberação dos extratos obtidos a partir das partes aéreas e sementes por meio de nanocápsulas poliméricas a fim de melhorar a estabilidade físico-química e solubilidade de compostos de origem vegetal. Pois, por meio do processo de nanoencapsulação é possível potencializar a ação dos extratos vegetais, promover a liberação sustentada de constituintes

ativos, reduzir a dose necessária, diminuir os efeitos colaterais e melhorar a atividade pelo direcionamento e a distribuição dos ativos nos tecidos ou órgãos alvos da terapia (YADAV et al., 2014; KARIM et al., 2017).

## 6. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, conclui-se que a espécie a espécie *Passiflora cincinnata* Mast. apresenta conteúdo de polifenóis, destacando-se os flavonoides glicosilados com potencial para o desenvolvimento de novos ativos cosméticos e farmacêuticos. Estes, apresentam potencial antioxidante, antiglicante e antienvhecimento, para a aplicação no combate e/ou prevenção do envelhecimento precoce. Além disso, o desenvolvimento de um sistema de liberação nanoestruturado possibilitará a otimização de sua veiculação



## REFERÊNCIAS

ABBAS, G.; AL-HARRASI, A. S.; HUSSAIN, H.; HUSSAIN, J.; RASHID, R.; CHOUDHARY, M. I. Antiglycation therapy: Discovery of promising antiglycation agents for the management of diabetic complications. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 2, p. 198-206, Apr. 2016.

ABDELLATIF, A., ALAWADH, S. H., BOUAZZAOUI, A., ALHOWAIL, A. H., & MOHAMMED, H. A. Anthocyanins rich pomegranate cream as a topical formulation with anti-aging activity. **The Journal of dermatological treatment**, v. 5., p.1-8, Feb. 2020.

ABOURASHED, E. A.; VANDERPLANCK, J. R.; KHAN, I. A. High-speed extraction and HPLC fingerprinting of medicinal plants. II. Application to harman alkaloids of genus *Passiflora*. **Pharmaceutical Biology**, v. 41, p. 100 – 106, Sep. 2008.

ABOURASHED, E. A.; VANDERPLANK, J. R.; KHAN, I. A. high-speed extraction and HPLC fingerprinting of medicinal plants – I. Application to *Passiflora* flavonoids. **Pharmaceutical Biology**, v. 40, p. 81-91, Sep. 2008.

ABRAHAMS, S.; HAYLETT, W. L.; JOHNSON, G.; CARR, J. A.; BARDIEN, S. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review. **Neuroscience**, v. 406, p. 1-21, May. 2019.

ADAMOPOULOS, C.; PIPERI, C.; GARGALIONIS, A. N.; DALAGIORGOU, G.; SPILIOTI, E.; KORKOLOPOULOU, P.; DIAMANTI KANDARAKIS, E.; PAPA VASSILIOU, A. G. Advanced glycation end products upregulate lysyl oxidase and endothelin-1 in human aortic endothelial cells via parallel activation of ERK1/2–NF- $\kappa$ B and JNK–AP-1 signaling pathways. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 73, p. 1685-1698, Apr. 2016.

ADO, M.A., ABAS, F., ISMAIL, S. I., GHAZALIB, M. H., SHAARI, K. Chemical profile and antiacetylcholinesterase, antityrosinase, antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity of *Cynometra cauliflora* L. leaves. **J Sci Food Agric.**, v. 95, n. 3, p. 635-642, Aug. 2014.

AGRA, M. F. **Plantas da medicina popular dos Cariris Velhos, Paraíba, Brasil: espécies mais comuns**. João Pessoa: Editora União, 1996.

AJAZUDDIN, S. SARAF. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations, **Fitoterapia**, v. 81, n.7, p. 680-689, Oct. 2010.

AL-SHALABI, E.; ALKHALDI, M.; SUNOQROT, S. Development and evaluation of polymeric nanocapsules for cirsiol isolated from Jordanian *Teucrium polium* L. as a potential anticancer nanomedicine. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, Part A, Apr. 2020.

AMARAL, J. G. **Passiflora L. (Passifloraceae): estudos fitoquímicos suportados no desenvolvimento de estratégias de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP – Ribeirão Preto, São Paulo, p. 226, 2018.

AN, F.; WANG, S.; YUAN, D.; GONG, Y.; WANG, S. Attenuation of Oxidative Stress of Erythrocytes by Plant-Derived Flavonoids, Orientin and Luteolin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 3401269, Feb. 2016.

ARAÚJO, F. P.; SILVA, N.; QUEIROZ, M. A. Divergência genética entre acessos de *Passiflora cincinnata* Mast com base em descritores morfoagronômicos. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 30, n. 3, p. 723 – 730, Set. 2008.

ARAUJO, M.H.; DA SILVA, I.C.V.; OLIVEIRA, P.F.; BARRETO, A.R.R.; KONNO, T.U.P., ESTEVES, F.A.; BARTH, T.; AGUIAR, F.A.; LOPES, N.P.; DERMENJIAN, R. K.; GUIMARÃES, D.O.; LEAL, I.C.R.; LASUNSKAIA, E.B.; MUZITANO, M.F. Biological activities and phytochemical profile of *Passiflora mucronata* from the Brazilian restinga. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 6, p. 702-710, Nov./Dec. 2017.

AVANCIA, J. M. T. M. **Efeitos de extratos do gênero *passiflora* sobre a atividade de tirosinase**. 2012. Dissertação de mestrado (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba. Paraná. 2012.

AZULAY, RUBEM DAVID. **Dermatologia**. Guanabara Saúde Profissional. 7 ed., 2017.

BAHADIR-ACIKARA, Ö., ÖZBILGIN, S., SALTAN-İŞCAN, G., DALL'ACQUA, S., RJAŠKOVÁ, V., ÖZGÖKÇE, F., SUCHÝ, V., & ŠMEJKAL, K. Phytochemical Analysis of *Podospermum* and *Scorzonera* n-Hexane Extracts and the HPLC Quantitation of Triterpenes. **Molecules Basel, Switzerland**, v. 23, n. 7., p. 1813, Jul. 2018.

BALEST, A. P. **Caracterização e estudo de estabilidade de suspensões de nanocápsulas poliméricas contendo óleo de pequi (*Caryocar brasiliense* Camb)**. 2013. Universidade de Brasília – UnB Faculdade, 2013.

BANERJEE A, KUNWAR A, MISHRA B, PRIYADARSINI KI. Concentration dependent antioxidant/pro-oxidant activity of curcumin studies from AAPH induced hemolysis of RBCs. **Chem Biol Interact.**, v. 174, n. 2, p. 134–139, Jul. 2008.

BANDARA, KRV., PADUMADASA, C., PEIRIS, DC. Potent antibacterial, antioxidant and toxic activities of extracts from *Passiflora suberosa* L. leaves. **PeerJ**, v. 6, n.2018, p.1-16, May. 2018.

BARBOSA, J. H. P., OLIVEIRA, S. L., SEARA, L. T. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Rev Nutr.**, v. 22, n. 1, p. 113-24, 2008.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, Jul./Ago. 2010.

BECK, R. C. R.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Nanoparticle-coated microparticles: preparation and characterization. **Journal of Microencapsulation**, v. 21, n. 5, p. 499-512, 2004.

BELenguER-VAREa, Á., TARAZONA-SANTABALBINA, F. J., AVELLANA-ZARAGOZA, J. A., INGLÉS, M., MAS-BARGUES, C., & MARTÍNEZ-REIG, M.

Oxidative stress and exceptional human longevity: Systematic review. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 149, p. 51-63, Mar. 2020.

BENZIE, I. F., STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay. **Anal Biochem.**, v. 239, n. 1, p. 70–76, 1996.

BILLAUD, C., LECORNU, D., NICOLAS, J. Substrates, and carboxylic acid inhibitors of a partially purified polyphenol oxidase from gum arabic. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 44, n.7, p. 1668–1675, Jul. 1996.

BŁASZCZAK, W., JEŹ, M., SZWENGIEL, A. Polyphenols and inhibitory effects of crude and purified extracts from tomato varieties on the formation of advanced glycation end products and the activity of angiotensin-converting and acetylcholinesterase enzymes. **Food Chem**, v. 314, p.126181, Jun. 2020.

BLOIS, M. S. Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. **Nature**, v. 181, p. 1199–1200, Apr. 1958.

BONIFÁCIO, B.V.; SILVA, P. B.; RAMOS, M. A.; NEGRI, K. M.; BAUAB, T. M.; CHORILLI, M. Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, p. 1-15, Dec. 2014.

BRAVO, K., DUQUE, L., FERRERES, F., MORENO, D. A., & OSORIO, E. *Passiflora tarminiana* fruits reduce UVB-induced photoaging in human skin fibroblasts. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, v. 168, p. 78–88, Mar. 2017.

BRAVO, K.; QUINTERO, C.; AGUDELO, C.; GARCÍA, S.; BRÍÑEZ, A.; OSORIO, E. CosIng database analysis and experimental studies to promote Latin American plant biodiversity for cosmetic use. **Industrial Crops and Products**, v. 144, p. 112007, Feb. 2020.

BREYER M. K.; OFENHEIMER, A.; ALTZIEBLER, J.; HARTL, S.; BURGHUBER, O. C.; STUDNICKA, M.; PURIN, D.; HEINZLE, C.; DREXEL, H.; FRANSSSEN, F. M.; WOUTERS, E. F.; HARREITER, J.; KAUTZKY-WILLER, A.; BREYER-KOHANSAL, R. Marked differences in prediabetes and diabetes associated comorbidities between men and women - epidemiological results from a general population-based cohort aged 6-80 years - the LEAD (Lung, heart, social, body) study. **Eur J Clin Invest**, v. 50, n. 3, p. 13207, Mar. 2020.

BRUM, A. A. S.; SANTOS, P. P. dos; SILVA, M. M. da; PAESE, K.; GUTERRES, S. S.; COSTA, T. M. H.; POHLMANN, A. R.; JABLONSKI, A.; FLÔRES, S. H.; RIOS, A. de O. Lutein-loaded lipid-core nanocapsules: Physicochemical characterization and stability evaluation. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 522, p. 477–484, Jun. 2017.

BURKE, K. E. Mechanisms of aging and development—A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. **Mechanisms of Ageing and Development**, v.172, p. 123-130, Jun. 2018.

CAO, SY., LI, BY., GAN, RY., MAO, QQ., WANG, YF., SHANG, A., MENG, JM., XU, XY., WEI, XL., LI, HB. The In Vivo Antioxidant and Hepatoprotective Actions of Selected Chinese Teas. **Foods**, v. 2, n. 9 (3), Mar. 2020.

CARLINI, E. A. Plants and the central nervous system. Pharmacology, **Biochemistry and Behaviour**, v. 75, n. 3, p. 501 - 512, Jun. 2003.

CATAPANO, M. C., TVRDÝ, V., KARLÍČKOVÁ, J., MIGKOS, T., VALENTOVÁ, K., KŘEN, V., MLADĚNKA, P. The Stoichiometry of Isoquercitrin Complex with Iron or Copper Is Highly Dependent on Experimental Conditions. **Nutrients**, v. 9, n. 11, p. 1-14, Oct. 2017.

CAZARIN, C. B. B.; SILVA, J. K.; COLOMEU, T. C.; ZOLLNER, R. L.; JUNIOR, M. R. M. Capacidade antioxidante e composição química da casca de maracujá (*Passiflora edulis*). **Ciência Rural**, v. 44, n. 9, p. 1699 – 1704, 2014.

CAZARIN, C. B. B.; SILVA, J. K.; COLOMEU, T. C.; BATISTA, A. G.; MELETTI, L. M. M.; PASCHOAL, J. A. R.; JUNIOR, S. B. et al. Intake of *Passiflora edulis* leaf extract improves antioxidant and anti-inflammatory status in rats with 2,4,6-trinitrobenzenesulphonic acid induced colitis. **Journal of Functional Foods**, v. 17, p. 575 – 586, 2015

CAZO, N. a; PEREIRA-FILHO, E. R.; FERNANDES, M. F. G.; BATISTA, J. Nanopartículas de poli-ε-caprolactona carregadas com hidrocortisona: preparação usando planejamento fatorial e sua avaliação. **Orbital**, v. 4, n. 2, p. 54–76, Jun. 2012.

CEPAS, V.; COLLINO, M.; MAYO, J.C.; SAINZ, R.M. Redox Signaling and Advanced Glycation End products (AGEs) in Diet-Related Diseases. **Antioxidants**, v.9, p. 142, Feb. 2020.

CHAKRABORTI, S.; MANDAL, M.; DAS, S.; MANDAL, A.; CHAKRABORTI, T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. **Mol Cell Biochem.**, v.253, n.1–2, p. 269–85, Nov. 2003.

CHEN, X, DENG, Z., ZHANG, C., ZHENG, S., PAN, Y., WANG, H., LI, H. Is antioxidant activity of flavonoids mainly through the hydrogen-atom transfer mechanism? **Food Research International**, Oct. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.11.018>.

CHERRAK, S. A., MOKHTARI-SOULIMANE, N., BERROUKECHE, F., BENSENANE, B., CHERBONNEL, A., MERZOUK, H., ELHABIRI, M. *In Vitro* Antioxidant versus Metal Ion Chelating Properties of Flavonoids: A Structure-Activity Investigation. **PLoS One**, v. 27, n. 11(10), p. 1-21, Oct. 2016.

CHERUBIM, D. J., MARTINS, C. V., FARIÑA, L., & LUCCA, R. A. Polyphenols as natural antioxidants in cosmetics applications. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v.19, n.1, p. 33-37, Jan. 2019.

CHOI, MH., SHIN, HJ. Anti-Melanogenesis Effect of Quercetin. **Cosmetics**, v.3, p. 2-16, May. 2016.

CHOUBEY, V., SARKAR, R., GARG, V., KAUSHIK, S., GHUNAWAT, S., & SONTHALIA, S. Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients. **International journal of dermatology**, v. 56, n. 9, p. 939–943, Jul. 2017.

CHRIST, B.; MUELLER, K. H. On the serial determination of the content of flavonol derivatives in drugs. **Archiv Pharm**, v. 293, n. 65, p. 1033–1042, Dec. 1960.

COLE, M. A.; QUAN, T.; VOORHEES, J.; FISHER, G. J. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. **J Cell Commun Signal**, v. 12, n.1, p. 35-43, Mar. 2018.

COLOMEU TC, FIGUEIREDO D, CAZARIN CB, SCHUMACHER NS, MARÓSTICA MR JR, MELETTI, LM, ZOLLNER RL. Antioxidant and anti-diabetic potential of *Passiflora alata* Curtis aqueous leaves extract in type 1 diabetes mellitus (NOD-mice). **Int Immunopharmacol.**, v. 8, n. 1, p.106-15, 2014.

CORADINI, K., FRIEDRICH, R. B., FONSECA, F. N., VENCATO, M. S., ANDRADE, D. F., OLIVEIRA, C. M., BATTISTEL, A. P., GUTERRES, S. S., DA ROCHA, M. I., POHLMANN, A. R., & BECK, R. C. A novel approach to arthritis treatment based on resveratrol and curcumin co-encapsulated in lipid-core nanocapsules: *In vivo* studies. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 78, p.163–170, Oct. 2015.

CORRÊA, R. C. G.; PERALTA, R. M.; HAMINIUK, C. W. I.; MACIEL, G. M.; BRACHT, A.; FERREIRA, I. C. F. R. The past decade findings related with nutritional composition, bioactive molecules and biotechnological applications of *Passiflora* spp. (passion fruit). **Trends in Food Science and Technology**, v. 58, p. 79–95, Oct. 2016.

CULETU A, FERNANDEZ-GOMEZ B, ULLATE M, DEL CASTILLO MD, ANDLAUER W. Effect of theanine and polyphenols enriched fractions from decaffeinated tea dust on the formation of Maillard reaction products and sensory attributes of breads. **Food Chem.**, v. 197 (Pt-A), p. 14-23, Apr. 2016.

CUYCKENS, F., CLAEYS, M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. **J. Mass Spectrom.**, v. 39, n.1, p. 1–15, Jan. 2004.

DÁVALOS A, GÓMEZ-CORDOVÉS C, BARTOLOMÉ B. Extending applicability of the oxygen radical absorbance capacity (ORAC-fluorescein) assay. **J Agric Food Chem.**, v. 14, n. 52(1), p. 48-54. Jan. 2004.

DE LA CRUZ-ARES S, CARDELO MP, GUTIÉRREZ-MARISCAL FM, TORRES-PEÑA JD, GARCÍA-RIOS A, KATSIKI N, MALAGÓN MM, LÓPEZ-MIRANDA J, PÉREZ-MARTÍNEZ P, YUBERO-SERRANO EM. Endothelial Dysfunction and Advanced Glycation End Products in Patients with Newly Diagnosed Versus Established Diabetes: From the CORDIOPREV Study. **Nutrients**. v. 12, n. 1, p. 238, Jan. 2020.

DEBACQ-CHAINIAUX, F.; LEDUC, C.; VERBEKE, A.; TOUSSAINT, O. UV, stress and aging. **Dermatoendocrinol.**, v. 4, n. 3, p. 236-240, Jul. 2012.

DEETAE P, PARICHANON P, TRAKUNLEEWATTHANA P, CHANSEETIS C, LERTSIRI S. Antioxidant and antiglycation properties of Thai herbal teas in comparison with conventional teas. **Food Chemistry.**, v.133, n. 3, p. 953–959, Aug. 2012.

DESEO, MA., ELKINS, A., ROCHFORD, S., KITCHEN, B. Antioxidant activity and polyphenol composition of sugarcane molasses extract. **Food Chem**, v. 314 p. 126180, Jun. 2020.

DE LAVOR, É. M.; LEAL, A. E. B. P.; FERNANDES, A. W. C.; RIBEIRO, F. P. R. de A.; BARBOSA, J. de M.; GAMA E SILVA, M.; TELES, R. B. de A.; OLIVEIRA, L. F. da S.; SILVA, J. C.; ROLIM, L. A.; DE MENEZES, I. R. A.; ALMEIDA, J. R. G. da S. Ethanolic extract of the aerial parts of *Passiflora cincinnata* Mast. (Passifloraceae) reduces nociceptive and inflammatory events in mice. **Phytomedicine**, v. 47, p. 58–68, Aug. 2018.

DHAR, S.; SUN, Z.; MEININGER, G. A.; HILL, M. A. Nonenzymatic glycation interferes with fibronectin-integrin interactions in vascular smooth muscle cells. **Microcirculation**, v. 24, n.3, p. 1-30, Apr. 2017.

DI NASO, F. C., JUNIOR, L. A. F., FORGIARINI, L. F., PORAWSKI, M., DIAS, A. S., MARRONI, N. A. P. Aminoguanidina reduz o estresse oxidativo e as alterações estruturais pulmonares em diabetes mellitus experimental. **J Bras Pneumol.**, v. 36, n. 4, p. 485-489, 2010.

DURAZZO A, LUCARINI M, SOUTO EB, CICALA C, CAIAZZO E, IZZO AA, NOVELLINO E, SANTINI A. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. **Phytother Res.**, v. 33, n.9, p. 2221-2243, Jul. 2019.

ECHEVERRÍA, J., OPAZO, J., MENDOZA, L., URZÚA, A., WILKENS, M. Structure-Activity and Lipophilicity Relationships of Selected Antibacterial Natural Flavones and Flavanones of Chilean Flora. **Molecules**, v. 22, n. 608, p. 1-15, Apr. 2017.

EVA, H.; AKTER Q. S.; ALAM M. K. Relationship between Glycemic Status and Serum Chromium Level with Type 2 Diabetes Mellitus. **Mymensingh Med J.**, v.29, n.1, p.183-186, Jan. 2020.

EXSYMOL. Literatura Técnica Glycoxil®. Disponível em: <https://www.bioteccdermo.com.br/wp-content/uploads/2019/01/Glycoxil.pdf>. Acesso em: Dezembro, 2019.

FAN M, ZHANG G, HU X, XU X, GONG D. Quercetin as a tyrosinase inhibitor: Inhibitory activity, conformational change and mechanism. **Food Res Int.**, v. 100, n.1, p. 226-233, Oct. 2017.

FARAGE, M. A.; MILLER, K. W.; ELSNER, P.; MAIBACH, H. I. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 30, n. 2, p. 87–95, 2008.

FARAGE, M. A., MILLER, K. W., ELSNER, P., & MAIBACH, H. I. Structural characteristics of the aging skin: a review. **Cutaneous and ocular toxicology**, v. 26, n. 4, p. 343–357, Oct. 2007.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 43, n. 1, p. 61-68, Jan./Mar. 1997.

FESSI, H., PUISIEUX, F., DEVISSAGUET, J.PH., AMMOURY, N., BENITA, S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 55, n.1, p. R1-R4, Oct. 1989.

FIGUEIREDO, D. COLOMEU, T. C.; SCHUMACHER, N. S. G.; STIVANIN-SILVA, L. G.; CAZARIN, C. B. B.; MELETTI, L. M. M.; FERNANDES, L. G. R.; PRADO, M. A.; ZOLLNER, R. L. Aqueous leaf extract of *Passiflora alata* Curtis promotes antioxidant and anti-inflammatory effects and consequently preservation of NOD mice beta cells (nonobese diabetic). **International Immunopharmacology**, v. 35, p. 127 – 136, Jun. 2016.

FISHMAN, S. L.; SONMEZ, H.; BASMAN, C.; SINGH, V.; PORETSKY, L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. **Mol. Med.**, v. 24, n. 1, p. 59, Nov. 2018.

FRUTOS E SEMENTES. Disponível em: <http://www.cerratinga.org.br/maracujadacaatinga/>. Acesso em: jan. 2020.

FOURNET M, BONTÉ F, DESMOULIÈRE A. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. **Aging Dis.**, v.9, n.5, p. 880-900, Oct. 2018.

FU, C., CHEN, J., LU, J., YI, L., TONG, X., KANG, L., PEI, S., OU, Y., JIANG, L., DING, Y., ZHAO, X., LI, S., YANG, Y., HUANG, J., ZENG, Q. Roles of inflammation factors in melanogenesis (Review). **Molecular medicine reports**, v. 21, n. 3, p. 1421–1430, Mar. 2020.

FU, G., TONG, H., ZENG, H., ZOU, B., CHAI, J., ZHANG, L., XIE, M., CHEN, F., WAN, Y. Antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activity of *Eucommia ulmoides* Oliver leaf extracts. **Pak J Pharm Sci**, v. 31, n. 4, p. 1333-1339, Jul. 2018.

GALLEANO M, VERSTRAETEN SV, OTEIZA PI, FRAGA CG. Antioxidant actions of flavonoids: thermodynamic and kinetic analysis. **Arch Biochem Biophys.**, v. 501, n. 1, p. 23-30, Mar. 2010.

GARCÍA-RUIZ A, GIRONES-VILAPLANA A, LEÓN P, MORENO DA, STINCO CM, MELÉNDEZ-MARTÍNEZ AJ, RUALES J. Banana Passion Fruit (*Passiflora molissima* (Kunth) L.H. Bailey): Microencapsulation, Phytochemical Composition and Antioxidant Capacity. **Molecules**, v. 22, n. 1, p.1-12, Jan. 2017.

GAUTIERI, A., PASSINI, F. S., SILVÁN, U., GUIZAR-SICAIROS, M., CARIMATI, G., VOLPI, P., SNEDEKER, J. G. Advanced glycation end-products: Mechanics of aged collagen from molecule to tissue. **Matrix Biology**, v. 59, p. 95–108, May. 2017.

GAWEL-BĘBEN K, KUKULA-KOCH W, HOIAN U, CZOP M. Characterization of *Cistus incanus* L. and *Cistus ladanifer* L. Extracts as Potential Multifunctional Antioxidant Ingredients for Skin Protecting Cosmetics. **Antioxidants (Basel)**, v.1, n. 9(3), p. 1-18, Mar. 2020.

GHAZANFARI-SARABI S, HABIBI-REZAEI M, ESHRAGHI-NAEENI R, MOOSAVI-MOVAHEDI AA. Prevention of haemoglobin glycation by acetylsalicylic acid (ASA): A new view on old mechanism. **PLoS One**, v. 14, n. 4, p. 1-13, Apr. 2019.

GHIMERAY A, JUNG U, LEE H, KIM Y, RYU E, CHANG M. *In vitro* antioxidant, collagenase inhibition, and in vivo anti-wrinkle effects of combined formulation containing *Punica granatum*, *Ginkgo biloba*, *Ficus carica*, and *Morus alba* fruits extract. **Clin Cosmet Investig Dermatol.**, v.8, p. 389-396, Jul. 2015.

GKOGKOLOU P, BÖHM M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? **Dermatoendocrinol.**, v. 4, n. 3, p. 259-270, Jul. 2012.

GOMES, S. V. F.; PORTUGAL, L. A.; DOS ANJOS, J. P.; DE JESUS, O. N.; DE OLIVEIRA, E. J.; DAVID, J. P.; DAVID, J. M. Accelerated solvent extraction of phenolic compounds exploiting a Box-Behnken design and quantification of five flavonoids by HPLC-DAD in *Passiflora* species. **Microchemical Journal**, v. 132, p.28 – 35, Jan. 2017.

GOSMANN, G.; PROVENSÍ, G.; COMUNELLO, L. N.; RATES, S. M. K. Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae). **Revista Brasileira de Biociências**, v. 9, p. 88–99, Abr. 2011.

GREEN, L. C., WAGNER, D. A., GLOGOWSKI, J., SKIPPER, P.L., WISHNOK, J. S., TANNENBAUM, S. R. Analysis of nitrate, nitrite, and [<sup>15</sup>N] nitrite in biological fluids. **Anal Biochem.**, v. 126, n.1, p. 131–138, 1982

GRIFFITHS, C. **Rook's Textbook of Dermatology**. Wiley-Blackwell 4432 Pages,2016.

GRUBER, F., KREMSLEHNER, C., ECKHART, L., TSCHACHLER, E. Cell aging and cellular senescence in skin aging — Recent advances in fibroblast and keratinocyte biology. **Experimental Gerontology**, v.130, p. 110780, Feb. 2020.

GUIMARÃES, A. G.; OLIVEIRA, G. F.; MELO, M. S.; CAVALCANTI, S. C.; ANTONIOLLI, A. R.; BONJARDIM, L. R. et al. Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 107, p. 6, p. 949 – 957, Dec. 2010.

GULER, G. O., ZENGİN, G., KARADAG, F., MOLLICA, A., PICOT, C. M. N. MAHAMOODALLY, M. F. HPLC-DAD profiles and pharmacological insights of *Onobrychis argyria* subsp *isaurica* extracts. **Computational Biology and Chemistry**, v. 76, p. 256–263, Oct. 2018.

GUO, C., SHAN, Y., YANG, Z., ZHANG, L., LING, W., LIANG, Y., ZHANG, J. Chemical composition, antioxidant, antibacterial and tyrosinase inhibition activities of extracts from Newhall navel orange (*Citrus sinensis* Osbeck cv. Newhall) peel. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v.100, n. 6, p. 2664-2674, Jan. 2020.

HALLIWELL B., GUTTERIDGE J. M. Free Radicals in Biology and Medicine, Chapter 2. 3rd. New York, NY, USA: Oxford Science Publications; 1999. **Oxidative stress: adaptation, damage, repair and death**; p. 36–104.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. **Nutr. Rev.**, v.70, p. 257–265; May. 2012.

HARRIS, MI., N. C. **Pele - Do Nascimento a Maturidade**.1 ed. SENAC, 2016.

HE, L., HE, T., FARRAR, S., JI, L., LIU, T., MA, X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. **Cell Physiol Biochem**, v. 44, p. 532-553, Nov. 2017.

HE, Z., GUO, J. L., MCBRIDE, J. D., NARASIMHAN, S., KIM, H., CHANGOLKAR, L., ZHANG, B., GATHAGAN, R. J., YUE, C., DENGLER, C., STIEBER, A., NITLA, M., COULTER, D. A., ABEL, T., BRUNDEN, K. R., TROJANOWSKI, J. Q., & LEE, V. M. Amyloid- $\beta$  plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. **Nature medicine**, v. 24, n. 1, p. 29–38, Jan. 2018.

HELLWIG, M.; HENLE, T. Baking, Ageing, Diabetes: A Short History of the Maillard Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v.53, p.10316-10329, 2014.

HO YS, WU JY, CHANG CY. A New Natural Antioxidant Biomaterial from *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira Leaves Represses Melanogenesis and Protects against DNA Damage. **Antioxidants (Basel)**, v.8, n.10, p. 474, Oct. 2019.

HOMMA, T., KAGEYAMA, S., NISHIKAWA, A., NAGATA, K. **J Biochem**, v.167, n. 5, p. 503-511, May. 2020.

HONISCH, C., OSTO, A., MATOS, A. D., VICENZI, S., RUZZA, P. Isolation of a tyrosinase inhibitor from unripe grapes juice: A spectrophotometric study. **Food Chemistry**, v. 305, n. 125506, Feb. 2020.

HUNYADI, A. The mechanism(s) of action of antioxidants: From scavenging reactive oxygen/nitrogen species to redox signaling and the generation of bioactive secondary metabolites. **Medicinal Research Reviews**, v. 39, p. 2505-2533, May. 2019.

HWANG, S. H.; KIM, H. Y.; ZUO, G.; WANG, Z.; LEE, J. Anti-glycation, Carbonyl Trapping and Anti-inflammatory Activities of Chrysin Derivatives. **Molecules**, v. 23, n. 1752, p. 1–14, Jul. 2018.

JADOON, S., KARIM, S., BIN, ASAD, MH., AKRAM, MR., KHAN, AK., MALIK, A., CHEN, C., MURTAZA, G. Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2015, ID: 709628, p. 1-17, Sep. 2015.

JAVED, M.; AHMAD, MI.; JAVED, H.; NASEEM S. D-ribose and pathogenesis of Alzheimer's disease. **Mol Biol Rep.**, v.47, p. 2289–2299, Jan. 2020.

JEANMAIRE, C., DANOUX, L., PAULY, G. Glycation during human dermal intrinsic and actinic ageing: an in vivo and in vitro model study. **British Journal of Dermatology**, v. 145, n. 1, p.10–18, Jul. 2001.

JENKINS, G. Molecular mechanisms of skin ageing. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 123, n. 7, p. 801-810, Apr. 2002.

JIN, S.; CHO, KH. Water extracts of cinnamon and clove exhibits potent inhibition of protein glycation and antiatherosclerotic activity *in vitro* and *in vivo* hypolipidemic activity in zebrafish. **Food Chemistry and Toxicology**, v. 49, p. 1521 – 1529, Jul. 2011.

JING, SQ., WANG, SS., ZHONG, RM., ZHANG, JY., WU, JZ., TU, YX., PU, Y., YAN, LJ. Neuroprotection of *Cyperus esculentus* L. orientin against cerebral ischemia/reperfusion induced brain injury. **Neural Regen Res**. v. 15, n. 3, p. 548-556, Mar. 2020.

JOMOVA, K.; VONDRAKOVA, D.; LAWSON, M.; VALKO, M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 345, n. 1-2, p. 91 - 104, Aug. 2010.

JUNQUEIRA, N. T. V.; BRAGA, M. F.; FALEIRO, F. G.; PEIXOTO, J. R.; BERNACCI, L. C. **Potencial de espécies silvestres de maracujazeiro como fonte de resistência a doenças**. In: FALEIRO, F. G.; JUNQUEIRA, N. T. V.; BRAGA, M. F. (Ed.). Maracujá: germoplasma e melhoramento genético. Planaltina: Embrapa Cerrados, 2005. cap. 4, p. 81-107.

KARIM, R.; PALAZZO, C.; LALOY, J.; DELVIGNE, A.-S.; VANSLAMBROUCK, S.; JEROME, C.; LEPELTIER, E.; ORANGE, F.; DOGNE, J.-M.; EVRARD, B.; PASSIRANI, C.; PIEL, G. Development and evaluation of injectable nanosized drug delivery systems for apigenin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 532, n. 2, p. 757–768, Nov. 2017.

KELLOW, N. J.; COUGHLAN, M. T. Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. **Nutrition Reviews**, v. 73, n. 11, p. 737-759, Nov. 2015.

KHAN, M., LIU, H., WANG, J., SUN, B. Inhibitory effect of phenolic compounds and plant extracts on the formation of advanced glycation end products: A comprehensive review. **Food Research International**, v. 130, p. 108933, Apr. 2020.

KHATIB, S.; NERYA, O.; MUSA, R.; SHMUEL, M.; TAMIR, S.; VAYA, J. Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the importance of a 2,4-substituted resorcinol moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 433–441, Jan. 2005.

KHAVKIN, J.; ELLIS, D.A. Aging skin: histology, physiology, and pathology. **Facial Plast Surg Clin North Am.**, v.19, n. 2, p. 229-34, May. 2011.

KHODDAMI, A., WILKES, M. A., ROBERTS, T. H. Techniques for Analysis of Plant Phenolic Compounds. **Molecules**, v. 18, p. 2328-2375, Feb. 2013.

KHOUBNASABJAFARI, M., ANSARIN, K., JOUYBAN, A. Critical Review of Malondialdehyde Analysis in Biological Samples. **Current Pharmaceutical Analysis**, v.12, n.1, p. 4 -17, May. 2016.

KILL, L, H, P.; SIQUEIRA, K, M, M, de ARAUJO, F, P, de TRIGO, S, P, M, FEITOZA, E, de A, LEMOS, I, B, Biologia reprodutiva de *Passiflora cincinnata* Mast, (Passifloraceae) na região de Petrolina (Pernambuco, Brazil). **Oecologia Australis**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 115-127, Mar. 2010.

KOPP, W. How Western Diet and Lifestyle Drive the Pandemic of Obesity and Civilization Diseases. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 12, p. 2221–2236, Oct. 2019

KOSMOPOULOS, M., DREKOLIAS, D., ZAVRAS, PD., PIPERI, C., PAPAVALASSILIOU, AG. Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.**, v. 1865, n.3, p. 611-619, Mar. 2019.

KUMAR, B.P.; REDDY, K.; REDDY, V.; SIVA, P.; ANUSHA, S. Solid Lipid Nano Particles: a Novel Approach in Drug Delivery. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 1, p. 22–29, Jan. 2012.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 2-16, Oct. 2013.

LAMBERT, M. W.; MADDUKURI, S.; KARAN, K. M.; ELIAS, M. L.; LAMBERT, W. C. The physiology of melanin deposition in health and disease. [Clinics in Dermatology](#), v. 37, n. 5, p. 402-417, Sep–Oct. 2019.

LAN, C. E.; HUNG, Y.; FANG, A.; WU, C. Effects of irradiance on UVA-induced skin aging. **Journal of Dermatological Science**, v. 94, n. 1, p. 220–228, Apr. 2019.

LEDESMA-OSUNA, A. I.; RAMOS-CLAMONT, G.; VÁZQUEZ-MORENO, L. Characterization of bovine serum albumin glycated with glucose, galactose and lactose. **Acta Biochimica Polonica**, v. 55, n. 3, p. 491–7, Sep. 2008.

LEE, C.-H.; LI, Y.-J.; HUANG, C.-C.; LAI, J.-Y. Poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanocapsule carriers with sustained drug release: single dose for long-term glaucoma treatment. **Nanoscale**, v. 9, n. 32, p. 11754–11764, Aug. 2017.

LEE, S. J., HOSSAINE, M.D.A., PARK, S. C. A potential anti-inflammation activity and depigmentation effect of *Lespedeza bicolor* extract and its fractions. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 23, n.1, p. 9–14, Jan. 2016.

LEE, J., JI, J., PARK, S-H. Antiwrinkle and antimelanogenesis activity of the ethanol extracts of *Lespedeza cuneata* G. Don for development of the cosmeceutical ingredients. **Food Science and Nutrition**, v. 2018, p. 1-10, Ap. 2018.

LEPHART, E. D. Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. **Ageing Research Reviews**, v. 31, p. 36–54, Nov. 2016.

LESSA, A. O. **Determinação do teor de compostos fitoquímicos e estudo do potencial para processamento da polpa de frutas de maracujá das espécies silvestres (*Passiflora setecia* DC, *Passiflora cincinnata* Mast).** 2011 83f. Dissertação (Mestrado) apresentada à Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Itapetinga Bahia – Brasil.

LI, H.; ZHOU, P.; YANG, Q.; SHEN, Y.; DENG, J.; LI, L.; ZHAO, D. Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis* *edulis* and *Passiflora edulis* *flavicarpa*. **J. Ethnol.**, v. 133, n. 3, p. 1085-1090, Feb. 2011.

LIBREGTS, S. F., GUTIÉRREZ, L., DE BRUIN, A. M., WENSVEEN, F. M., PAPAPOPOULOS, P., VAN IJCKEN, W., OZGÜR, Z., PHILIPSEN, S., & NOLTE, M. A. Chronic IFN- $\gamma$  production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and

inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. **Blood**, v. 18, n.9, p. 2578–2588, Sep. 2011.

LIGUORI, I., RUSSO, G., CURCIO, F., BULLI, G., ARAN, L., DELLA-MORTE, D., GARGIULO, G., TESTA, G., CACCIATORE, F., BONADUCE, D., ABETE, P. Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical interventions in aging**, v. 13, p. 757–772, Apr. 2018.

LIMTRAKUL, P.; SUPACHAI, Y.; THIPPRAPHAN, P; PUNFA, W.; SRISOMBOON, J. Anti-aging and tyrosinase inhibition effects of *Cassia fistula* flower butanolic extract. **BMC Comp. Alter. Med.**, v. 16, n. 1, p. 497, Dec. 2016.

LIN, TK., ZHONG, L., SANTIAGO, JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. **Int J Mol Sci.**, v.19, n.1, p. 1-21, Jan. 2018.

LIOCHEV, S. I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 60, p.1-4, Jul. 2013.

LIU, ZI-JUN, WANG, YA-LAN, LI, QI-LING, & YANG, LIU. Improved antimelanogenesis and antioxidant effects of polysaccharide from *Cuscuta chinensis* Lam seeds after enzymatic hydrolysis. **Braz J Med Biol Res.**, v. 51, n. 7, p. 1-8, Mar.2018.

LOBO V, PATIL A, PHATAK A, CHANDRA N. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. **Pharmacogn Rev.**, v. 4, n. 8, p. 118–126, Jul./Dec. 2010.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. São Paulo: Instituto Plantarum, 2008.

LOURITH, N.; KANLAYAVATTANAKUL, M. Antioxidant activities and phenolics of *Passiflora edulis* seed recovered from juice production residue. **Journal of oleo science**, v. 62, n. 4, p. 235–40, 2013.

LUEVANO-CONTRERAS, C.; GOMEZ-OJEDA A.; MACIAS-CERVANTES, M. H.; GARAY-SEVILLA, M. E. Dietary advanced glycation end products and cardiometabolic risk. **Curr. Diab. Rep.**, v.17, n. 8, p. 63, Aug. 2017.

LYU J, YU LX, HE YG, WEI Y, RONG-QIAO H et al. A brief study of the correlation of urine D-ribose with MMSE Scores of patients with alzheimer’s disease and cognitively normal participants. **Am J Urol Res**, v. 4, p. 18–23, May. 2019.

MADOGGIO, F. A. **Investigação fitoquímica das partes aéreas de *Passiflora alata* Curtis**. 2011. 201f. Dissertação de (Mestrado) apresentada Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis – SC –Brasil.

MAILLARD, LC Action des acides aminées sur les sucres: formation des mélanoidines par voie métabolique. **CR Hebd Séances. Acad Sci.**, v. 2, p. 66–68, 1912.

MANI, R.; NATESAN, V. Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. **Phytochemistry**, v. 145, p. 187–196, Jan. 2018.

*Passiflora cincinnata*: FLORES E FRUTOS. Disponível em: [http://nwfdb.bioversityinternational.org/fileadmin/templates/nwfdb/images/Passifloraceae\\_Pssiflora\\_Cincinnata\\_flower\\_fruit\\_R1\\_JAO.jpg](http://nwfdb.bioversityinternational.org/fileadmin/templates/nwfdb/images/Passifloraceae_Pssiflora_Cincinnata_flower_fruit_R1_JAO.jpg). Acesso em 10 jan. 2020.

MARCOCCI, L., MAGUIER JJ, DROY-LEFAIX MT, PACKER L. The nitric oxide-scavenging properties of *Ginkgo biloba* extract. **Biochem Res Commun.**, v. 201, n. 2, p. 748–755, 1994.

MARCH, R. E.; LEWARS, E. G.; STADEY, C. J.; MIAO, X-S.; ZHAO, X.; METCALFE, C. D. A comparison of flavonoid glycosides by electrospray tandem mass spectrometry. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 248, n.1-2, p. 61– 85, Jan. 2006.

MATSUI, Y.; SUGIYAMA, K.; KAMEI, M.; TAKAHASHI, T.; SUZUKI, T.; KATAGATA, Y.; ITO, T. Extract of Passion Fruit (*Passiflora edulis*) Seed Containing High Amounts of Piceatannol Inhibits Melanogenesis and Promotes Collagen Synthesis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, p. 11112 – 11118, Sept. 2010.

MEHRABANI, S.; ARAB, A.; MOHAMMADI, H.; AMANI, R. The effect of cocoa consumption on markers of oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 48, p. 102240, Jan. 2020.

MENDONÇA, H. R.; CARPI-SANTOS, R.; DA COSTA CALAZA, K.; BLANCO MARTINEZ, A. M. Neuroinflammation and oxidative stress act in concert to promote neurodegeneration in the diabetic retina and optic nerve: galectin-3 participation. **Neural Regen Res.** v.15, n.4, p. 625–635, Apr. 2020.

MILLIS, A. J.; HOYLE, T. M.; MCCUE, H. M.; MARTINI, H. Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. **Experimental Cell Research**, v. 201, p. 373–379, Aug. 1992.

MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A.; SILVA, M. G.; MARQUES, M. E. A. Fisiopatologia do melasma. **An. Bras Dermatol.**, v. 84, n. 6, p. 623-35, Nov./Dec. 2009

MIZUTARI, K.; ONO, T.; IKEDA, K.; KAYASHIMA, K.; HORIUCHI, S. Photo-enhanced modification of human skin elastin in actinic elastosis by N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine, one of the glycooxidation products of the Maillard reaction. **J Invest Dermatol.**, v. 108, n. 5, p. 797-802, May.1997.

GAZIEVA, N. T., MOKHOSOEV, I. M., MEL'NIKOVA, T. I., POROZOV, Y. B., & TEREENTIEV, A. A. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. **Oxidative medicine and cellular longevity.**, v.3085756, p. 1-14, Aug. 2019

MORA HUERTAS, A. C., SCHMELZER, C. E., HOEHENWARTER, W., HEYROTH, F., HEINZ, A. Molecular-level insights into aging processes of skin elastin. **Biochimie.**, v. 128-129, p.163-73, Sep./Oct. 2016.

MORA HUERTAS, A. C., SCHMELZER, C., LUISE, C., SIPPL, W., PIETZSCH, M., HOEHENWARTER, W., & HEINZ, A. Degradation of tropoelastin and skin elastin by neprilysin. **Biochimie.**, v. 146, p. 73-78, Mar. 2018

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 385, n. 1–2, p. 113–42, 29 Jan. 2010.

MORRONE, M. S.; DE ASSIS A. M.; DA ROCHA, R. F.; GASPAROTTO, J.; GAZOLA, A. C.; COSTA, G. M.; ZUCOLOTTI, S. M.; CASTELLANOS, L. H.; RAMOS, F. A.; SCHENKEL, E. P.; REGINATTO, F. H.; GELAIN, D. P.; MOREIRA, J. C. *Passiflora manicata* (Juss.) aqueous leaf extract protects against reactive oxygen species and protein glycation *in vitro* and *ex vivo* models. **Food and Chemical Toxicology**, v. 60, p. 45–51, Oct. 2013.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J Immunol Methods**, v. 65, p. 55-63, Dec. 1983.

MOYSE, E.; HADDAD, M.; BENLABIOD, C.; RAMASSAMY, C.; KRANTIC S. Common Pathological Mechanisms and Risk Factors for Alzheimer's Disease and Type-2 Diabetes: Focus on Inflammation. **Curr. Alzheimer Res.**, v. 16, n. 11, p. 986-1006, 2019.

MÜLLER, S. D. **Determinação de alcalóides e flavonóides através de CLAE e UV de extratos de Passiflora alata Curtis, Passifloraceae - Maracujá-doce**. Dissertação (Mestrado Ciências Farmacêuticas) 2006. Universidade do Vale do Itajaí, 2006.

MUSTAPHA, N., BZÉOUICH, I. M., GHEDIRA, K., HENNEBELLE, T., & CHEKIR-GHEDIRA, L. Compounds isolated from the aerial part of *Crataegus azarolus* inhibit growth of B16F10 melanoma cells and exert a potent inhibition of the melanin synthesis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 69, p. 139–144, Feb. 2015.

NABI, R., ALVI, S. S., KHAN, R. H., AHMAD, S., AHMAD, S., KHAN, M. S. Antiglycation study of HMG-R inhibitors and tocotrienol against glycated BSA and LDL: A comparative study. **Int J Biol Macromol**, v. 111, p. 983-992, May. 2018.

NANDI, A.; YAN, L.J.; JANA, C. K.; DAS, N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. **Oxid Med Cell Longev.**, v. 2019, p.1-19, Nov. 2019.

NAYLOR, E. C.; WATSON, R. E. B.; SHERRATT, M. J. Molecular aspects of skin ageing. **Maturitas**, v. 69, n. 3, p. 249–256, Jul. 2011.

NEHA, K., HAIDER, M. R., PATHAK, A., & YAR, M. S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 178, p. 687-704, Sep. 2019.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Products**, v. 75, p. 331-335, Mar. 2012.

NIJVELDT, R. Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. **Am J Clin Nutr**, v. 74, p. 418–425, Oct. 2001.

NIKI, E. Antioxidants: basic principles, emerging concepts, and problems. **Biomedical journal**, v. 37, n. 3, p. 106-111, May-Jun. 2014.

OH, H. N., PARK, D. H., PARK, J. Y., SONG, S. Y., LEE, S. H., YOON, G., MOON, H. S., OH, D. S., RHEE, S. H., IM, E. O., YOON, I. S., SHIM, J. H., & CHO, S. S. Tyrosinase Inhibition Antioxidant Effect and Cytotoxicity Studies of the Extracts of *Cudrania tricuspidata* Fruit Standardized in Chlorogenic Acid. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 18, p. 3266. Sep. 2019

OZAROWSKI, M., PIASECKA, A., PASZEL-JAWORSKA, A., CHAVES, A., ROMANIUK, A., RYBCZYNSKA, M., GRYSZCZYNSKA, A., SAWIKOWSKA, A., KACHLICKI, P., MIKOLAJCZAK, P. L., SEREMAK-MROZIKIEWICZ, A., KLEJEWSKI, A., & THIEM, B. Comparison of bioactive compounds content in leaf extracts of *Passiflora incarnata*, *P. caerulea* and *P. alata* and *in vitro* cytotoxic potential on leukemia cell lines. **Rev. bras. Farmacogn.**, v. 28, n. 2, p. 179-191, Mar. 2018.

PANCHE, A. N., DIWAN, A. D., & CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, p. 1–15, Dec. 2016.

PEREIRA, C. A. M.; VILEGAS, J. H. Y. Constituintes químicos e farmacologia do gênero *Passiflora* com ênfase a *P. alata* Dryander., *P. edulis* Sims e *P. incarnata* L. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 3, n. 1, p. 1–12, 2000.

PIENTAWEEERATCH, S.; PANAPISAL, V.; TANSIRIKONGKOL, A. Antioxidant, anti-collagenase and anti-elastase activities of *Phyllanthus emblica*, *Manilkara zapota* and silymarin: an *in vitro* comparative study for anti-aging applications. **Pharma Bio**, v.54, n.9, p.1865-72, Sep. 2016.

PIO-CORRÊA, M. **Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1978.

PITTAYAPRUEK P, MEEPHANSAN J, PRAPAPAN O, KOMINE M, OHTSUKI M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. **Int J Mol Sci.**, v. 17, n. 6, p.868, Jun. 2016.

POHLMANN AR, FONSECA FN, PAESE K, DETONI CB, CORADINI K, BECK RC, GUTERRES SS. Poly( $\epsilon$ -caprolactone) microcapsules and nanocapsules in drug delivery. **Expert Opin Drug Deliv.**, v. 10, n. 5, p. 623-38, May. 2013.

POLJŠAK, B.; DAHMANE, R.G.; GODIĆ A. Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress. **Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.**, v. 21, n. 2, p. 33-6, 2012.

RAMIS, R., ORTEGA-CASTRO, J., CABALLERO, C., CASASNOVAS, R., CERRILLO, A., VILANOVA, B., ADROVER, M., FRAU, J. How Does Pyridoxamine Inhibit the Formation of Advanced Glycation End Products? The Role of Its Primary Antioxidant Activity. **Antioxidants (Basel)**, v. 8, n. 9, p.344, Sep. 2019.

RAMKISSOON, J. S.; MAHOMOODALLY, M.F.; AHMED, N.; SUBRATTY, A. H. Natural inhibitors of advanced glycation end-products. **Nutrition Food Science**, v. 42, n.6, p. 397–404, Oct. 2012.

RAMOS, R., BEZERRA, I., FERREIRA, M., SOARES, L. Spectrophotometric Quantification of Flavonoids in Herbal Material, Crude Extract, and Fractions from Leaves of *Eugenia uniflora* Linn. **Pharmacognosy research**, v.9, n. 3, p. 253–260, Jun. 2017.

RANI, V.; DEEP, G.; SINGH, R. K.; PALLE, K.; YADAV, U. C. Oxidative stress and metabolic disorders: pathogenesis and therapeutic strategies. **Life Sci.** v. 148, p. 183–193, Mar. 2016.

RAO, J. P.; GECKELER, K. E. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. **Progress in Polymer Science**, v. 36, n. 7, p. 887-913, Jul. 2011.

RATTANAWIWATPONG, P.; WANITPHAKDEEDECHA, R.; BUMRUNGPET, A.; MAIPRASERT, M. Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: A split-face, randomized controlled trial. **J. Cosmet. Dermatol.**, v. 19, p. 671–676, Jan. 2020.

REUTER, S.; GUPTA, S. C.; CHATURVEDI, M. M.; AGGARWAL, B. B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? **Free Radic Biol Med**, v. 49, n.11, p. 1603–1616, Dec. 2010

RIBEIRO, D. A.; OLIVEIRA, L. G. S.; MACÊDO, D. G.; MENEZES, I. R. A.; COSTA, J. G. M.; SILVA, M. A. P.; LACERDA, S. R.; SOUZA, M. M. A. Promising medicinal plants for bioprospection in a Cerrado area of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, p. 1522 – 1533, Sep. 2014.

RIBEIRO, D. N.; ALVES, F. M. S.; DOS SANTOS RAMOS, V. H.; ALVES, P.; NARAIN, N.; VEDDOY, D. R. L.; CARDOZO-FILHO, L.; DE JESUS, E. Extraction of passion fruit (*Passiflora cincinnata* Mast.) pulp oil using pressurized ethanol and ultrasound: Antioxidant activity and kinetics. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 165, p. 104944, Nov. 2020.

RINNERTHALER M, BISCHOF J, STREUBEL MK, TROST A, RICHTER K. Oxidative stress in aging human skin. **Biomolecules**, v.5, n. 2, p. 545-589, Apr. 2015.

RIVAS, C. J. M., TARHINI, M., BADRI, W., MILADI, K., GREIGE-GERGES, H., NAZARI, Q. A., RODRÍGUEZ, S. A. G., ROMÁN, R. A., FESSI, H., ELAISSARI, A. Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 532, n. 1, p. 66-81, Oct. 2017.

RIVELLI, DP., ROPKE, CD., ALMEIDA, RL DE., SILVA, VV DA., SAWADA, TCH., WASICKY, A., KATO, ETM., BACCHI, EM., BARROS, SB DE M. Atividade antioxidante de extratos de *Passiflora* sp(maracujá) por ORAC. **Cosmetics and Toiletries**, v. 20, n. 4, p. 54-59, 2008.

RUDNICKI, M.; DE OLIVEIRA, M. R.; VEIGA PEREIRA, T. D.; REGINATTO, F. H.; DAL-PIZZOL, F.; FONSECA MOREIRA, J. C. Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts. **Food Chemistry**, v. 100, n. 2, p. 719-724, 2007.

RUTKOWSKA AZ, DIAMANTI-KANDARAKIS E. Do Advanced Glycation End Products (AGEs) Contribute to the Comorbidities of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)? **Curr Pharm Des.**, v. 22, n. 36, p. 5558-5571, 2016.

SADOWSKA-BARTOSZ, I.; BARTOSZ, G. Prevention of protein glycation by natural compounds. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 20, n. 2, p. 3309–34, Fev. 2015.

SALAKEM, M. E.; NEGRI, G.; TABACH, R. Chemical composition of hydroethanolic extracts from five species of the *Passiflora* genus. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 22, n. 6, p. 1 – 14, Nov./Dec. 2012.

SANTANA, F. C. de. **Avaliação dos compostos bioativos presentes na semente de *Passiflora* spp. e sua influência sobre marcadores bioquímicos, oxidativos e inflamatórios de camundongos submetidos à dieta hiperlipídica.** Tese (Doutorado Ciências Farmacêuticas) 2015. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

SARAVANAN, S; ARUNACHALAM, K; PARIMELAZHAGAN, T. Antioxidant, analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of polyphenols from *Passiflora subpeltata* leaves – A promising species of *Passiflora*. **Industrial Crops and Products**, v. 54, p. 272 – 280, Mar. 2014.

SATO, T., SHIMOGAITO, N., WU, X., KIKUCHI, S., YAMAGISHI, S., & TAKEUCHI, M. Toxic advanced glycation end products (TAGE) theory in Alzheimer's disease. **Am J Alzheimers Dis Other Demen.**, v. 21, n.3, p. 197-208. Jun./Jul. 2006.

SCHAFFAZICK, S. R., GUTERRES, S. S., FREITAS, L. L., POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p.726-737, Set. /Out. 2003.

SEÇKIN, H. Y., KALKAN, G., BAŞ, Y., AKBAŞ, A., ÖNDER, Y., ÖZYURT, H., & ŞAHIN, M. Oxidative stress status in patients with melasma. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 33, n. 3, p. 212–217, Sep. 2013.

SHEN, J.; BURGESS, D. J. *In Vitro* Dissolution Testing Strategies for Nanoparticulate Drug Delivery Systems: Recent Developments and Challenges. **Drug Delivery Transl Res.**, v. 3, n. 5, p. 409–415, Oct. 2013.

SHIEH, J.C., HUANG, P. & LIN, Y. Alzheimer's Disease and Diabetes: Insulin Signaling as the Bridge Linking Two Pathologies. **Mol Neurobiol.**, v. 57, n. 4, p. 1966-1977, Apr. 2020.

SHIM, E., SONG, E., CHOI, K. S., CHOI, H.-J., HWANG, J. Inhibitory effect of *Gastrodia elata* Blume extract on alpha-melanocyte stimulating hormone-induced melanogenesis in murine B16F10 melanoma. **Nutrition Research and Practice**, v. 11, n. 3, p. 173–179, Jun. 2017.

SHIN, M. H.; RHIE, G. E.; KIM, Y. K.; PARK, C. H.; CHO, K. H.; KIM, K. H.; EUN, H. C.; CHUNG J. H. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> accumulation by catalase reduction changes MAP kinase signaling in aged human skin *in vivo*. **J Invest Dermatol.**, v.125, n. 2, p. 221-9, Aug. 2005.

SHOKO, T., MAHARAJ, V.J., NAIDOO, D. L. Anti-aging potential of extracts from *Sclerocarya birrea* (A. Rich.) Hochst and its chemical profiling by UPLC-Q-TOF-MS. **BMC Complement Altern Med.**, v. 18, n. 1, p. 54, Feb. 2018.

SIEBRA, A. L. A.; OLIVEIRA, L. R.; MARTINS, A. O. B. P. B.; SIEBRA, D. C.; ALBUQUERQUE, R. S.; LEMOS, I. C. S. et al. Potentiation of antibiotic activity by *Passiflora cincinnata* Mast. front of strains *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 25, n. 1, p. 37-43, Jan. 2018.

SIES H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biol.**, v. 4, p.180–183, Apr. 2015.

SILVA, J. K.; CAZARIN, C. B. B.; COLOMEU, T. C.; BATISTA, A. G.; MELETTI, L. M. M. et al. Antioxidant activity of aqueous extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) leaves: In vitro and in vivo study. **Food Research International**, v. 53, n. 2, p. 882 – 890, Oct. 2013.

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

SINGH, R. et al. Advanced glycation end-products: a review. **Diabetologia**, v. 44, n.2, p. 129-46. Feb. 2001.

SINGLA RK, DUBEY AK, GARG A, SHARMA RK, FIORINO M, AMEEN SM, HADDAD MA, AL-HIARY M. Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. **J AOAC Int.**, v. 102, n. 5, p.1397-1400, Sep. 2019.

SINGLETON, V.L.; ROSSI, J.A. JR. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. **Am J Enol Vitic.**, v. 16, p. 144–158, Jan. 1965.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir de polímeros pré-formados: parte II. **Polímeros**, v. 22, n. 1, p. 101–106, Jan. 2012.

SOUZA, R.K.D., SILVA, M.A.P., MENEZES, I.R.A., RIBEIRO, D.A.R., BEZERRA, L.R., SOUZA, M.M.A. Ethnopharmacology of medicinal plants of carrasco, northeastern Brazil. **J. Ethnopharmacol.**, v. 157, p. 99–104, Nov. 2014.

STRUCHKOV P, BELOBORODOV V, KOLKHIR V, VOSKOBOYNIKOVA I, SAVVATEEV A. Comparison of spectrophotometric methods of total flavonoid assay based on complex formation with aluminum chloride as applied to multicomponent herbal drug angionorm. **J Pharm Negative Results**, v. 9, n.1, p. 1-7, Aug. 2018.

TABASSUM, R.; JEONG, N. Y.; JUNG, J. Therapeutic importance of hydrogen sulfide in age-associated neurodegenerative diseases. **Neural Regen Res.**, v. 15, n. 4, p. 653–662. Apr. 2020.

TAN, B. L.; NORHAIZAN, M.E.; LIEW, W. P. P. Nutrients and oxidative stress: friend or foe? **Oxid Med Cell Longev.**, v. 9719584, Jan. 2018.

THORNALLEY, P.J. Dicarbonyl intermediates in the Maillard reaction. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1043, p. 111-117, Jun. 2005.

THRING, T. S., HILL, P., & NAUGHTON, D. P. Anti-collagenase, anti-elastase and antioxidant activities of extracts from 21 plants. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 9, n. 27, Aug. 2009.

TICONA, L. A., ESTRADA, C. T., SÁNCHEZ, A. R. Inhibition of melanin production and tyrosinase activity by flavonoids isolated from *Loranthus acutifolius*. **Natural Product Research**, v. Jan. 2020. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1709185>.

ULLAH, S., PARK, C., IKRAM, M., KANG, D., LEE, S., YANG, L., PARK, Y., YOON, S., CHUN, P., MOON, H.G. Tyrosinase inhibition and anti melanin generation effect of cinnamamide analogues. **Bioorganic Chemistry**, v. 87, p. 43-55, Jun. 2019.

KUMAR, B. P., REDDY, K. R. R.; EDDY, V. E. R.; IVA, S.; NUSHA, a P.; HYAM, S. Solid Lipid Nano Particles : a Novel Approach in Drug Delivery. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 1, p. 22–29, 2012.

VAN PUTTE L, DE SCHRIJVER S, MOORTGAT P. The effects of advanced glycation end products (AGEs) on dermal wound healing and scar formation: a systematic review. **Scars Burn Heal.**, v. 2, n. 2059513116676828. Dec. 2016.

VAN RAAMSDONK, J. M.; HEKIMI, S. Superoxide dismutase is dispensable for normal animal lifespan. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 109, p. 5785–5790, Marc. 2012.

VENTURINI, C. G.; JÄGER, E.; OLIVEIRA, C. P.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, A. M. O.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R. Formulation of lipid core nanocapsules. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 375, n. 1, p. 200–208, Jan. 2011.

VENUS, M.; WATERMAN, J.; McNAB, I. **Basic physiology of the skin**. Surgery (Oxford), p. 471-474, 2011.

VERMA, M. K.; JAISWAL, A.; SHARMA, P.; KUMAR, P.; SINGH, A. N. Oxidative stress and biomarker of TNF- $\alpha$ , MDA and FRAP in hypertension. **Journal of medicine and life**, v. 12, n. 3, p. 253–259, Jul./Sep. 2019.

VIDEIRA, I. F., MOURA, D. F., MAGINA, S. Mechanisms regulating melanogenesis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 1, p. 76–83, Jan./Feb. 2013.

VUOLO, M. M., LIMA, G. C., BATISTA, A. G., CARAZIN, C. B. B., CINTRA, D. E., PRADO, M. A., MARÓSTICA JÚNIOR, M. R. Passion fruit peel intake decreases inflammatory response and reverts lipid peroxidation and adiposity in diet-induced obese rats. **Nutrition Research**, v. 76, p. 106-117, Apr. 2020.

WANG, Y., HAO, M. M., SUN, Y., WANG, L. F., WANG, H., ZHANG, Y. J., LI, H. Y., ZHUANG, P. W., YANG, Z. Synergistic Promotion on Tyrosinase Inhibition by Antioxidants. **Molecules, (Basel,Switzerland)**, v. 23, n. 1, p. 1-13, Jan. ,2018.

WASICKY, A.; HERNANDES, L.S.; VETORE-NETO, A.; MORENO, P.R.H.; BACCHI, M.E.; KATO, E.T.M.; YOSHIDA, M. Evaluation of gastroprotective activity of *Passiflora alata*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v 25, n. 4, p. 407-412, Jul./Aug. 2015.

WIDEL, M.; KRZYWON, A.; GAJDA, K.; SKONIECZNA, M.; RZESZOWSKA-WOLNY, J. Induction of bystander effects by UVA, UVB, and UVC radiation in human fibroblasts and the implication of reactive oxygen species. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 68, p. 278–287, Mar. 2014.

WIJETUNGE DCR, PERERA HKI. A novel *in vitro* method to identify protein glycation inhibitors. **Asian J Med Sci**, v. 5, n.3, p. 15–21, Jan. 2014.

WITKOWSKA-BANASZCZAK, E. Flavonoids from *Trollius europaeus* flowers and evaluation of their biological activity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 4, p. 550-558, Apr. 2018.

WOSCH, L.; SANTOS, K. S.; IMIG, D. C.; SANTOS, C. A. Comparative study of *Passiflora* taxa leaves: II. A chromatographic profile. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.27, p. 40 – 49, Jan. /Feb. 2017.

NA, J., ZHAO, M. Y., ZHENG, H., ZHANG, H., JIANG, Y. Pentoxifylline alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis and early atherosclerosis in rats by inhibiting AGE and RAGE expression. **Acta Pharmacol Sin.**, v. 10, p. 1367-75, Oct. .2010

WU, L.; ZHANG, J.; WATANABE, W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 63 (2011), p. 456–469,2011.

XIAO, Z., LIANG, P., CHEN, J., CHEN, M. F., GONG, F., LI, C., ZHOU, C., HONG, P., YANG, P., QIAN, Z.J. A Peptide YGDEY from Tilapia Gelatin Hydrolysates Inhibits UVB-mediated Skin Photoaging by Regulating MMP-1 and MMP-9 Expression in HaCaT Cells. **Photochem Photobiol.**, v. 95, n. 6, p. 1424-1432, Nov. 2019.

XU, W.L.; VON STRAUSS, E.; QIU, C.X.; WINBLAD, B.; FRATIGLIONI, L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. **Diabetologia**, v. 52, p. 1031–1039, Jun. 2009.

YADAV, M.; BHATIA, V. J.; DOSHI, G.; SHASTRI, K. Novel techniques in herbal drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 28, n. 2, p. 83-89, Oct. 2014.

YANG, HL., KORIVI, M., LIN, MK., CHANG, HC., WU, CR., LEE, MS., CHEN, WT., HSEU, YC. Antihemolytic and antioxidant properties of pearl powder against 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride-induced hemolysis and oxidative damage to erythrocyte membrane lipids and proteins. **J Food Drug Anal**, v. 25, n. 4, p. 898-907, Oct.2017.

YARLAGADDA K, HASSANI J, FOOTE IP, MARKOWITZ J. The role of nitric oxide in melanoma. **Biochim Biophys Acta Rev Cancer**, v. 1868, n. 2, p. 500-509, Dec. 2017.

YEH, W.-J.; HSIA, S.-M.; LEE, W.-H.; WU, C.-H. Polyphenols with antiglycation activity and mechanisms of action: A review of recent findings. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, n. 1, p. 84–92, Jan. 2017.

YOSHINAGA, E.; KAWADA, A.; ONO, K.; FUJIMOTO, E.; WACHI, H.; HARUMIYA, S.; NAGAI, R.; TAJIMA, S. N( $\epsilon$ )-(carboxymethyl)lysine modification of elastin alters its biological properties: implications for the accumulation of abnormal elastic fibers in actinic elastosis. **J Invest Dermatol.**, v. 132, n. 2, p. 315-23, Feb. 2012.

YU, Q., FANA, L., DUANB, Z. Five individual polyphenols as tyrosinase inhibitors: Inhibitory activity, synergistic effect, action mechanism, and molecular docking. **Food Chemistry**, v. 297 n. 124910, Nov. 2019.

ZENG, L., LIN, L., PENG, Y., YUAN, D., ZHANG, S., GONG, Z., XIAO, W. l-Theanine attenuates liver aging by inhibiting advanced glycation end products in d-galactose-induced rats and reversing an imbalance of oxidative stress and inflammation. **Experimental Gerontology**, v. 131, n.110823, Marc. 2020.

ZENDJABIL, M. Glycated albumin. **Clinica Chimica Acta**, v. 502, p. 240–244, 2020.

ZENGIN, G.; PAKSOY, M. Y.; AUMEERUDDY, M. Z.; GLAMOCILJA, J.; SOKOVIC, M.; DIUZHEVA, A.; JEKŮ, J.; CZIÁKY, Z.; RODRIGUES, M. J.; CUSTODIO, L.; MAHOMOODALLY, M. F. New insights into the chemical profiling, cytotoxicity and bioactivity of four Bunium species. **Food Research International**, v. 123, p. 414–424, Sep. 2019.

ZERAIK, M. L.; PEREIRA, C. A. M.; ZUIN, V. G.; YARIWAKE, J. H. Maracujá: um alimento funcional? **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 459 - 471, Jun./Jul. 2010.

ZHANG J, KOIKE R, YAMAMOTO A, UKIYA M, FUKATSU M, BANNO N, MIURA M, MOTOHASHI S, TOKUDA H, AKIHISA T. Glycosidic inhibitors of melanogenesis from leaves of *Passiflora edulis*. **Chem Biodivers**, v.10, n.10, p. 1851-65, Oct. 2013.

ZHANG, S., & DUAN, E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. **Cell Transplantation**, v. 27, n. 5, p. 729–738. May. 2018.

ZHAOMING, Y.; YINZHAO, Z.; YEHUI, D.; QINGHUA, C.; FENGNA, LI. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. **Animal Nutrition**, v. 6, n. 2, p. 115 – 123, Jun. 2020.

ZHELEVA-DIMITROVA, D., ZENGIN, G., BALABANOVA, V., VOYNIKOV, Y., LOSANOV, V., LAZAROVA, I., GEVRENOVA, R. Chemical characterization with in vitro biological activities of Gypsophila species. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 155, p. 56–69, Jun. 2018.

ZOLGHADRI, S., BAHRAMI, A., HASSAN KHAN, M. T., MUNOZ-MUNOZ, J., GARCIA-MOLINA, F., GARCIA-CANOVAS, F., & SABOURY, A. A. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 34, n. 1, p. 279–309, Jan. 2019.

ZUCOLLOTTO, S. M.; FAGUNDES, C.; REGINATTO, F. H.; RAMOS, F. A.; CASTELLANOS, L.; DUQUE, C.; SCHENKEL, P. Analysis of c-glycosyl flavonoids from South American *Passiflora* species by HPLC-DAD and HPLCMS. **Phytochemical Analysis**, v.23, n. 3, p. 232 – 239, May. /Jun. 2012.