

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE INSUMOS OBTIDOS POR MEIO DO  
REAPROVEITAMENTO DO BAGAÇO DA OLIVA PARA APLICAÇÃO  
COSMÉTICA**

ROBERTA COUGO RIÉFFEL

Porto Alegre, 2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE INSUMOS OBTIDOS POR MEIO DO  
REAPROVEITAMENTO DO BAGAÇO DA OLIVA PARA APLICAÇÃO  
COSMÉTICA**

Tese apresentada por Roberta Cougo Riéffel  
para obtenção do Título de Doutora em  
Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Irene Cledes Kulkamp Guerreiro  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ligia Damasceno Ferreira Marczak

Porto Alegre, 2024

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 22/03/2024, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Júlia Ribeiro Sarkis  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Renata Vidor Contri  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vivian Caetano Bochi  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Riéffel, Roberta Cougo  
DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE INSUMOS OBTIDOS POR  
MEIO DO REAPROVEITAMENTO DO BAGAÇO DA OLIVA PARA  
APLICAÇÃO COSMÉTICA / Roberta Cougo Riéffel. -- 2024.  
303 f.  
Orientadora: Irene Cledes Kulkamp Guerreiro.

Coorientadora: Ligia Ferreira Damasceno Marczak.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Compostos fenólicos. 2. Bioativos . 3. Nanocarreadores. 4. bagaço da oliva . 5. Reaproveitamento. I. Guerreiro, Irene Cledes Kulkamp, orient. II. Marczak, Ligia Ferreira Damasceno, coorient. III. Título.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica e Cosmética Aplicada (TFAC) do Departamento de Produção de Matéria-Prima da Faculdade de Farmácia e no Laboratório de Tecnologia e Processamento de Alimentos (LATEPA) do Departamento de Engenharia Química, ambos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre, com financiamento do Programa Catalisa ICT (SEBRAE/ MCTI) e Programa Centelha RS (FAPERGS/ FINEP). A autora recebeu bolsa de estudos da CAPES.



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, e não poderia ser diferente, às minhas orientadoras, Professora Irene e Professora Ligia, que estiveram incansavelmente ao meu lado durante esta trajetória. Obrigada pelos ensinamentos, correções, elogios, incentivos, pela amizade e parceria, mas principalmente, obrigada por acreditar. Certamente, isso me motivou quando necessário e me fez seguir em frente.

Minha gratidão também se estende aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, que compartilharam seu conhecimento e experiências, contribuindo significativamente para minha formação.

Ao meu pai, Roberto, e à minha mãe, Marlene, pela formação que me foi dada e pelo constante incentivo ao estudo, que me proporcionou chegar até aqui, meus eternos agradecimentos e carinho.

E claro, um agradecimento mais que especial aos meus colegas de laboratório, que me ensinaram tantas coisas, dividiram tantas outras e me ajudaram sem precedentes. Espero profundamente deixar de mim o tanto quanto levo de vocês. Entre experimentos, risadas, imprevistos e alegrias, prevaleceu sempre o companheirismo.

Agradeço ao Artur e ao Martin, meus filhos, que dividem sua mamãe com a pesquisa, e ao Fábio, que de diversas formas me apoia, incentiva e contribui.

Aos professores membros da banca examinadora, agradeço a disponibilidade e contribuição a este trabalho.

A todos, obrigada!





## RESUMO

O aumento do consumo de azeite de oliva levou a uma maior produção de resíduos, com destaque para o bagaço da oliva, devido ao seu conteúdo de bioativos, o que sugere seu potencial na criação de produtos sustentáveis. Estes bioativos podem apresentar limitações em sua aplicação e a nanotecnologia pode ser uma alternativa para superar os desafios. Este trabalho teve como objetivos desenvolver um processo extrativo, obter e avaliar um extrato obtido do bagaço da oliva e desenvolver um nanocarreador natural contendo esse extrato. Diferentes condições foram testadas para determinar a metodologia extrativa mais eficaz e, para tanto, foram analisadas as capacidades dos extratos de redução do reagente Folin-Ciocalteu, o teor de flavonoides e a desativação do ABTS. A temperatura de 55 °C foi selecionada tanto para a secagem quanto para a extração e o emprego de 1,3 propanediol como solvente, resultando em redução do Folin-Ciocalteu (14,9 a 33,0 mg EAG/g), flavonoides totais (4,0 a 5,3 mg EQ/g) e desativação do ABTS (107,0 a 142,8  $\mu\text{mol ET/g}$ ). A seguir, foram desenvolvidos nanocarreadores contendo o extrato (1 e 3 mg/mL), e ambos foram avaliados quanto à sua capacidade antioxidante, antienvhecimento e de estímulo a síntese de colágeno (ambos em fibroblastos humanos). Foram testados o potencial anti-inflamatório (queratinócitos) e clareador (melanócitos). O extrato do bagaço da oliva foi incorporado em um gel (0,5% e 3,5%) e apresentou capacidade de desativar os radicais ABTS ( $81,9 \pm 0,8\%$  e  $94,6 \pm 0,7\%$ ) e DPPH ( $68,3 \pm 1,1\%$  e  $70,7 \pm 0,4\%$ ), inibir a oxidação do betacaroteno ( $24,2 \pm 4,7$  e  $25,1 \pm 0,6$ ). Os nanocarreadores desativaram o ABTS ( $52,1 \pm 0,3$  e  $31,6 \pm 1,8\%$ ) e o DPPH ( $13,3 \pm 0,2\%$  a  $26,6 \pm 1,5\%$  e  $25,8 \pm 0,4$  a  $69,0 \pm 1,9\%$ ) e inibiram a oxidação do betacaroteno em  $30,7 \pm 0,9\%$  e  $58,8 \pm 1,9\%$ , 1 e 3 mg/mL, respectivamente. As amostras estimularam os marcadores antienvhecimento FoxO3 (78,6 e 113% para extrato e nanocarreador, respectivamente), SIRT-1 (22,3% e 34,6%) e SIRT-3 (35,7% e 67,0%). O extrato aumentou a síntese de colágeno em 51,0%, o nanocarreador em 74,6%. O extrato reduziu IL-6 em 29,9% e TNF- $\alpha$  em 28,8%, o nanocarreador os reduziu em 44,1% e 31,0%, respectivamente. A produção de grânulos de melanina foi reduzida em 13,0% pelo extrato e em 37,1% pelo nanocarreador. O nanocarreador natural (3 mg/mL) demonstrou melhorar as propriedades do extrato do bagaço da oliva, ambos apresentaram potencial para aplicação em produtos de cuidado com a pele.

**Palavras-chave:** Compostos fenólicos; Extrato; Nanocarreador; Antioxidante.



## ABSTRACT

The increase in olive oil consumption has led to a greater production of waste, with olive pomace standing out due to its content of bioactives, suggesting its potential in creating sustainable products. However, these bioactives may have limitations in their application, and nanotechnology could be an alternative to overcome these challenges. This study aimed to develop an extraction process, obtain, and evaluate an extract derived from olive pomace, and develop a natural nanocarrier containing this extract. Different conditions were tested to determine the most effective extraction methodology. For this purpose, the capacities of the extracts to reduce the Folin-Ciocalteu reagent, the flavonoid content, and the ABTS deactivation were analyzed. The temperature of 55°C was selected for drying and extraction, employing 1,3-propanediol as a solvent, resulting in the reduction of Folin-Ciocalteu (14.9 to 33.0 mg GAE/g), flavonoids (4.0 to 5.3 mg EQ/g), and ABTS deactivation (107.0 to 142.8  $\mu$ mol TE/g). Subsequently, nanocarriers containing the extract (1 and 3 mg/mL) were developed, and both were evaluated for their antioxidant, anti-aging, and collagen synthesis-stimulating abilities (in human fibroblasts). The anti-inflammatory potential (keratinocytes) and whitening (melanocytes) were also tested. The olive pomace extract was incorporated into a gel (0.5% and 3.5%) and showed the ability to deactivate ABTS radicals ( $81.9 \pm 0.8\%$  and  $94.6 \pm 0.7\%$ ) and DPPH ( $68.3 \pm 1.1\%$  and  $70.7 \pm 0.4\%$ ), inhibit betacarotene oxidation ( $24.2 \pm 4.7\%$  and  $25.1 \pm 0.6\%$ ). The nanocarriers deactivated ABTS ( $52.1 \pm 0.3\%$  and  $31.6 \pm 1.8\%$ ) and DPPH ( $13.3 \pm 0.2\%$  to  $26.6 \pm 1.5\%$  and  $25.8 \pm 0.4$  to  $69.0 \pm 1.9\%$ ) and inhibited betacarotene oxidation by  $30.7 \pm 0.9\%$  and  $58.8 \pm 1.9\%$ , at 1 and 3 mg/mL, respectively. Both samples stimulated anti-aging markers FoxO3 (78.6% and 113% for extract and nanocarrier, respectively), SIRT-1 (22.3% and 34.6%), and SIRT-3 (35.7% and 67.0%). The extract increased collagen synthesis by  $51.0 \pm 2.8\%$ , and the nanocarrier by  $74.6 \pm 2.7\%$ . The extract reduced IL-6 by 29.9% and TNF- $\alpha$  by 28.8%, while the nanocarrier reduced them by 44.1% and 31.0%, respectively. Melanin granule production was reduced by 13.0% by the extract and by 37.1% by the nanocarrier. The natural nanocarrier (at 3 mg/mL) demonstrated to enhance the properties of the olive pomace extract, both exhibited potential for application in skincare products.

**Keywords:** Phenolic compounds; Extract; Nanocarrier; Antioxidant.



## LISTA DE FIGURAS

### REVISÃO DA LITERATURA

FIGURA 1. Oliveira, olivicultura e olivas .....	35
FIGURA 2. Bagaço da oliva .....	37
FIGURA 3. Alguns compostos fenólicos encontrados na oliva .....	42
FIGURA 4. Mecanismo de ação dos compostos fenólicos.....	43
FIGURA 5. Imagem representativa de uma nanovesícula .....	63

### CAPÍTULO I

FIGURE 1. Analysis of DPPH radical inhibition.....	84
FIGURE 2. Analysis in the beta-carotene/linoleic acid system.....	85
FIGURE 3. Stability study of olive pomace extracts .....	86
FIGURE 4. Determination of hydroxytyrosol and oleuropein in extracts. ....	88
FIGURE 5. MS/MS spectrum for hydroxytyrosol, fragments, isotopic profile....	92
FIGURE 6. MS/MS spectrum for oleoside, its fragments and isotopic profile...	93
FIGURE 7. MS/MS spectrum for oleuropein, its fragments, isotopic profile.....	94
FIGURE 8. Analysis of antioxidant capacity of cosmetic formulations .....	96

### SUPPLEMENTARY MATERIAL FIGURES

FIGURE 1. MS/MS spectrum for hidroxitirosol glucoside, its fragments, isotopic profile .....	103
FIGURE 2. MS/MS spectrum for tyrosol, its fragments, isotopic profile .....	104
FIGURE 3. MS/MS spectrum for tyrosol glucoside, its fragments and isotopic profile .....	105
FIGURE 4. MS/MS spectrum for oleoside 11-methylester, its fragments, isotopic profile .....	105
FIGURE 5. MS/MS spectrum for oleoside dimethylester, its fragments, isotopic profile .....	106
FIGURE 6. MS/MS spectrum for oleoside glucoside, its fragments and isotopic profile.....	106
FIGURE 7. MS/MS spectrum for oleoside riboside, its fragments and isotopic profile .....	107
FIGURE 8. MS/MS spectrum for loganin, its fragments and isotopic profile...	107
FIGURE 9. MS/MS spectrum for loganic acid, its fragments, isotopic profile .	108

FIGURE 10. MS/MS spectrum for secologanin, fragments, isotopic profile ....	108
FIGURE 11. MS/MS spectrum for comselogoside, its fragments and isotopic profile .....	109
FIGURE 12. MS/MS spectrum for dihydroxytyrosol, its fragments and isotopic profile .....	109
FIGURE 13. MS/MS spectrum for secologonoside, its fragments and isotopic profile .....	110
FIGURE 14. MS/MS spectrum for caffeoyl-6'-secologanoside, its fragments and isotopic profile .....	110
FIGURE 15. MS/MS spectrum for oleuropein aglycone, its fragments and isotopic profile .....	111
FIGURE 16. MS/MS spectrum for dihydro-oleuropein, its fragments and isotopic profile .....	111
FIGURE 17. MS/MS spectrum for oleuropein derivate, its fragments and isotopic profile .....	112
FIGURE 18. MS/MS spectrum for 10-hidroxy-oleuropein, its fragments and isotopic profile .....	112
FIGURE 19. MS/MS spectrum for p-HPEA-EA, fragments, isotopic profile.....	113
FIGURE 20. MS/MS spectrum for oleacein, its fragments, isotopic profile.....	113
FIGURE 21. MS/MS spectrum for verbascoside, fragments, isotopic profile ..	114
FIGURE 22. MS/MS spectrum for luteolin, its fragments, isotopic profile.....	114
FIGURE 23. MS/MS spectrum for luteolin glucoside, its fragments and isotopic profile .....	115
FIGURE 24. MS/MS spectrum for rutin, its fragments, isotopic profile .....	115
FIGURE 25. MS/MS spectrum for apigenin glucoside, its fragments, isotopic profile .....	116
FIGURE 26. MS/MS spectrum for taxifolin, its fragments, isotopic profile .....	116
FIGURE 27. MS/MS spectrum for vanillin, its fragments, isotopic profile .....	117
FIGURE 28. MS/MS spectrum for pinoresinol, its fragments, isotopic profile..	117
FIGURE 29. MS/MS spectrum for acetoxypinoresinol, its fragments and isotopic profile .....	118
FIGURE 30. MS/MS spectrum for benzyl primaveroside, its fragments and isotopic profile .....	118

## CAPÍTULO II

FIGURE 1. Capacity of DPPH and ABTS inhibition by gel formulation with olive pomace extract .....	140
FIGURE 2. Stability study of nanocarrier .....	
FIGURE 3. viability in cells of olive pomace extract and nanocarrier .....	142
FIGURE 4. Capacity of epidermal and dermal cells renewal.....	143
FIGURE 5. Capacity of ABTS radical deactivation by nanocarriers.....	144
FIGURE 6. Capacity of DPPH radical deactivation by nanocarriers (blank, 1 and 3 mg/ml) .....	145
FIGURE 7. Capacity of oxidation inhibition of betacarotene/linoleic acid system by nanocarriers (blank,1 and 3 mg/ml) and olive pomace extract .....	146
FIGURE 8. Capacity of tyrosinase inhibition by olive pomace extract and nanocarrier.....	147
FIGURE 9. Capacity of hyaluronidase inhibition by olive pomace extract and nanocarrier.....	148
FIGURE 10. Analysis of the anti-aging potential by olive pomace extract and nanocarrier.....	149
FIGURE 11. Analysis of the collagen synthesis potential by olive pomace extract and nanocarrier.....	150
FIGURE 12. Analysis of the anti-inflammatory potential by olive pomace extract and nanocarrier.....	151
FIGURE 13. Analysis of the whitening potential by olive pomace extract and nanocarrier.....	152

## CAPÍTULO III

FIGURA 1. Cromatograma do extrato do bagaço da oliveira .....	206
FIGURA 2. Capacidade antioxidante pelo sistema betacaroteno/ ácido linoleico do extrato do bagaço da oliveira e acetato de tocoferol.....	206
FIGURA 3. Capacidade antioxidante pelo sistema betacaroteno/ ácido linoleico do extrato do bagaço da oliveira em diferentes concentrações .....	207
FIGURA 4. Imagem das formulações cosméticas contendo extrato do bagaço da oliveira e acetato de tocoferol .....	207
FIGURA 5. Análise da capacidade antioxidante das formulações cosméticas contendo o extrato do bagaço da oliveira e acetato de tocoferol.....	199

FIGURA 6. Capacidade de inibição da enzima hialuronidase do nanocarreador, extrato do bagaço da oliva e acetato de tocoferol.....	208
FIGURA 7. Capacidade de renovação celular em fibroblastos humanos do extrato do bagaço da oliva e nanocarreador natural .....	208

#### CAPÍTULO IV

FIGURA 1. Logotipo da Nun Tecnologia Sustentável.....	218
---	-----

#### APÊNDICE A

FIGURA 1. Resultado da extração exaustiva do extrato do bagaço da oliva ..	275
FIGURA 2. Técnica de extração assistida por ultrassom .....	276
FIGURA 3. Técnica de extração convencional. ....	276
FIGURA 4. Análise do uso de etanol como solvente (Folin-Ciocalteu) .....	277
FIGURA 5. Análise do uso de etanol como solvente (ABTS).....	277
FIGURA 6. Análise da técnica extrativa (Folin-Ciocalteu) .....	278
FIGURA 7. Análise da técnica extrativa (Folin-Ciocalteu) .....	278
FIGURA 8. Análise do uso de 1,3 propanediol (Folin-Ciocalteu) .....	280
FIGURA 9. Análise de diferentes razões sólido:líquido.....	281
FIGURA 10. Análise de diferentes tempos de extração .....	281
FIGURA 11. Resultados do <i>Challenge Test</i> extrato .....	284
FIGURA 12. Resultados do <i>Challenge Test</i> nanocarreador .....	284
FIGURA 13. Delineamento do ensaio de Contagem Microbiológica .....	285



## LISTA DE TABELAS

### REVISÃO DA LITERATURA

TABELA 1. Composição do bagaço da oliva.....	38
TABELA 2. Principais compostos fenólicos encontrados no bagaço da oliva ..	44
TABELA 3. Técnicas extrativas de compostos fenólicos do bagaço da oliva...	49

### CAPÍTULO I

TABLE 1. Conditions tested for olive pomace extraction.....	77
TABLE 2. Composition of cosmetic emulsion formulation .....	81
TABLE 3. Analysis of olive pomace extracts: reducing capacity of the Folin-Ciocalteu reagent, total flavonoid content and antioxidant capacity.....	82
TABLE 4. DPPH radical inhibition capacity (IC <sub>50</sub> ).....	85
TABLE 5. Compounds in pope4 extract identified by UHPLC-QQTOF-MS .....	89
TABLE 6. Antiglycation capacity .....	91

### CAPÍTULO II

TABLE 1. Characterization and antioxidant capacity of olive pomace extract.	139
TABLE 2. Physicochemical characterization of nanocarriers .....	141

### CAPÍTULO III

TABELA 1. Capacidade redutora do Folin-Ciocalteu dos extratos do bagaço da oliva.....	196
TABELA 2. Capacidade de desativação do radical ABTS pelo extrato do bagaço da oliva.....	197
TABELA 3. Capacidade de desativação do radical DPPH pelo extrato do bagaço da oliva .....	197
TABELA 4. Capacidade de desativação do radical DPPH pelo extrato do bagaço da oliva e pelo acetato de tocoferol .....	197
TABELA 5. Capacidade de desativação do radical DPPH pelo nanocarreador em diferentes concentrações .....	199
TABELA 6. Capacidade antioxidante do nanocarreador pelo método beta-caroteno/ ácido linoleico.....	199

## CAPÍTULO IV

TABELA 1. Programas de fomento e iniciativas empreendedoras envolvendo esta pesquisa. ....	219
--	-----

### APÊNDICE A

TABELA 1. Delineamento experimental das diferentes temperaturas.....	279
TABELA 2. Resultados das análises dos extratos aquosos .....	279
TABELA 3. Critérios estabelecidos para eficácia antimicrobiana .....	283
TABELA 4. Resultados do <i>Challenge Test</i> extrato .....	283
TABELA 5. Resultados do <i>Challenge Test</i> nanocarreador .....	284
TABELA 6. Resultados da Contagem Microbiana .....	286

### APÊNDICE B

TABELA 1. Rendimento do processo de preparo do bagaço da oliva .....	289
--	-----

### APÊNDICE C

TABELA 1. Ingredientes cosméticos derivado da oliva .....	293
---	-----

## LISTA DE ABREVIATURAS

### REVISÃO DA LITERATURA

C-GCS.	Células por seção transversal glomerular
COX.	Ciclo-oxigenase
EAU.	Extração assistida por ultrassom
ERK.	Quinase regulada por sinal extracelular
GST.	Glutathiona S-transferase
IBRAOLIVA.	Instituto Brasileiro de Olivicultura
IGF.	Vias de sinalização de insulina
iNOS.	Óxido nítrico sintetase
JNK.	Quinases N-terminais c-Jun
MAPK.	Proteína quinase ativada por mitógeno
MMP.	Metaloproteinase de matriz
NADES.	Solventes eutéticos profundos naturais
NADPH.	Fosfato de dinucleotideo de adenina e nicotinamida
NFk-B	Fator nuclear kappa B
NQO1.	Quinona oxirredutase 1
Nrf-2.	Fator de transcrição do fator-2 relacionado ao fator nuclear E2
ODS.	Objetivo de Desenvolvimento Sustentável
p38.	Proteína quinases ativadas por mitógeno 38
p53.	Proteína de tumor
p65.	Fator de transcrição p65
PI3K/Akt.	Fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B
RNS.	Espécie reativa de nitrogênio
ROS.	Espécie reativa de oxigênio
SOD.	Superóxido dismutase
XO.	Xantina oxidase

### CAPÍTULO I

ABTS.	2,2'-Azino-Bis3-Ethylbenzothiazoline-6-Sulfonic Acid Diammonium Salt
AOPE.	Extrato aquosos do bagaço da oliva
BHT.	Butil hidroxitolueno

DPPH.	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
FPOPE4.	Fórmula cosmética contendo 1% de extrato do bagaço da oliva
FTA.	Fórmula cosmética contendo 1% de acetato de tocoferol
FV.	Fórmula cosmética (somente o veículo)
HT.	Hidroxitirosol
OLE.	Oleuropeína
POPE.	Extrato do bagaço da oliva com 1,3 propanediol como solvente
TFC.	Conteúdo de flavonoides totais

## CAPÍTULO II

DLS	Espalhamento dinâmico de luz
DLS.	Espalhamento dinâmico de luz
FoxO	Fator de transcrição Forkhead grupo O
FoxO3	Fator de transcrição Forkhead grupo O membro 3
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
MTT.	Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio
NaBL.	Nanocarreador branco
NaOPE1.	Nanocarreador 1 mg/mL de extrato do bagaço da oliva
NaOPE3.	Nanocarreador 3 mg/mL de extrato do bagaço da oliva
OPE.	Extrato do bagaço da oliva
PDI	Índice de polidispersão
PZ	Potencial zeta
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
Sirt-1	Sirtuína 1
Sirt-3	Sirtuína 3
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
XTT.	2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfofenyl) -2H-tetrazolium-5-carboxanilide (ensaio de viabilidade celular)

## CAPÍTULO III

AT	Acetato de tocoferol
EBO	Extrato do bagaço da oliva
EBO1	Contendo 1 mg/mL de extrato do bagaço da oliva

EBO3	Contendo 3 mg/mL de extrato do bagaço da oliva
EXT.	Extrato
NAEBO.	Nanocarreador contendo o extrato do bagaço da oliva

#### DISCUSSÃO GERAL

E2F4	Fator de transcrição 4 E2F
EGF 1	Fator de crescimento epidermal 1
KLF10	Fator 10 semelhante a Kruppel

#### APÊNDICES

1,3 PDO	1,3 propanediol
AOPE	Extrato aquoso do bagaço da oliva
EAU	Extração assistida por ultrassom
EXT0	Extrato do bagaço da oliva com água como solvente
EXT20	Extrato do bagaço da oliva com água:etanol (20:80, v:v)
PDO20	Extrato do bagaço da oliva com água:1,3 PDO (20:80, v:v)
PDO50	Extrato do bagaço da oliva com água:1,3 PDO (50:50, v:v)
US	Ultrassom



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	25
1.1. HIPÓTESE(S) E JUSTIFICATIVA .....	27
2. OBJETIVOS .....	29
2.1. Objetivo Geral.....	31
2.2. Objetivos específicos .....	31
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	33
3.1 A olivicultura e o azeite de oliva .....	35
3.2. O bagaço da oliva .....	37
3.3. Impacto ambiental dos resíduos do processamento da oliva.....	39
3.4. Os compostos fenólicos .....	40
3.4.1. Os compostos fenólicos do bagaço da oliva .....	43
3.4.2. Técnicas extrativas dos compostos fenólicos do bagaço da oliva .....	48
3.5. O bagaço da oliva para aplicação em produtos cosméticos .....	57
3.6. Nanotecnologia.....	61
4. CAPÍTULO I. Analysis of the phenolic composition and antioxidant activity of sustainable extracts obtained through the reuse of olive pomace.....	65
4.1. Apresentação .....	67
4.2. Graphical Abstract and Highlights .....	71
4.3. Abstract.....	73
4.4. Introduction.....	75
4.5. Materials and Methods .....	76
4.6. Results and Discussion.....	82
4.7. Conclusion .....	96
4.8. References .....	97
4.9. Supplementary Material .....	103

5. CAPÍTULO II. Natural nanotechnological formulation containing extract from olive pomace: biological activities <i>in vitro</i> for cosmetic applications .....	119
5.1. Apresentação .....	121
5.2. Graphical Abstract and Highlights .....	125
5.3. Abstract .....	127
5.4. Introduction.....	129
5.5. Materials and Methods .....	130
5.6. Results and Discussion.....	139
5.7. Conclusion.....	153
5.8. References.....	154
6. CAPÍTULO III. Relatório descritivo de patente de invenção.....	161
6.1. Apresentação .....	163
6.2. Campo da invenção .....	165
6.3. Fundamentos da invenção.....	165
6.4. Sumário da invenção .....	187
6.5. Breve descrição das figuras .....	188
6.6. Descrição detalhada da invenção .....	190
6.7. Concretizações da invenção.....	200
6.8. Reivendicações.....	202
6.9. Resumo.....	205
7. CAPÍTULO IV. Da pesquisa ao empreendedorismo: transformando conhecimento técnico-científico em soluções para sociedade.....	211
7.1. Apresentação .....	213
8. DISCUSSÃO GERAL .....	223
9. CONCLUSÕES .....	243
10. PERSPECTIVAS.....	247
11. REFERÊNCIAS .....	251



APÊNDICES .....	269
Apêndice A .....	271
Apêndice B .....	287
Apêndice C.....	291



## 1. INTRODUÇÃO

---



O aumento expressivo da população global e do consumo de alimentos é a principal causa do crescimento da geração dos resíduos agrícolas. Esses resíduos representam um desafio significativo em escala mundial devido aos impactos que causam no meio ambiente, na economia e na sociedade (CAPANOGLU et al., 2022). Ao longo de toda a cadeia de suprimentos, são geradas grandes quantidades de subprodutos e resíduos provenientes das agroindústrias. A valorização dessas biomassas, visando à obtenção de compostos de interesse para o setor produtivo e com elevado valor agregado, tem sido o objetivo de inúmeras pesquisas e iniciativas socioeconômicas em todo o mundo (TORRES-VALENZUELA; BALLESTEROS-GÓMEZ; RUBIO, 2020).

Na produção alimentar brasileira, a expansão da produção de olivas e azeite é considerável, impulsionada pelos benefícios à saúde e ao bem-estar associados ao consumo do azeite (RODRIGUES et al., 2015). O Brasil se destaca como o segundo maior consumidor e importador de azeite no mundo (IOC, 2023), sendo o Rio Grande do Sul responsável por 75% da produção nacional. Segundo a Secretaria da Agricultura, Pecuária, Produção Sustentável e Irrigação do Rio Grande do Sul, a produção de azeite a partir de oliveiras gaúchas cresceu notavelmente, atingindo um aumento de 773% nos últimos cinco anos (SEAPI, 2023).

Contudo, esse progresso na produção de azeite implica um aumento significativo na geração de resíduos, uma vez que, conforme Bellumori e colaboradores (2017), os resíduos da extração do azeite de oliva representam aproximadamente 85% da produção de olivas. Esses resíduos quando não tratados adequadamente e descartados de maneira ambientalmente inadequada, podem se tornar uma preocupação ecológica, como destacado por Rodrigues et al. (2015), Dermeche et al. (2013), Baker et al. (2020) e Nunes et al., (2021).

Dentre os diversos subprodutos que resultam do processo de produção de azeite, o bagaço da oliva se destaca pela capacidade de agregar valor na criação de novos produtos sustentáveis (SOUILEM et al., 2017). Esse subproduto apresenta potencial como matéria-prima para a obtenção de compostos ativos de interesse nos setores de cuidados com a pele, farmacêutico, alimentício e de suplementação alimentar, contribuindo para a formação de um ecossistema circular de geração de valor (RODRIGUES et al., 2015; LAMA-MUNÓZ et al., 2019; DONNER; RADIC, 2021).

Considerando o crescente interesse por ingredientes naturais em todos os setores industriais, à medida que vários componentes sintéticos amplamente utilizados vêm sendo substituídos, os resíduos da extração do azeite surgem como uma fonte renovável promissora de ingredientes naturais, ricos em compostos fenólicos com propriedades biológicas interessantes, amplamente discutidas na literatura científica (VENEZIANI et al., 2016). Além do mais, conforme descrito por Garcia e Furtado (2002), a indústria cosmética busca constantemente por novidades e apresenta necessidade contínua de fornecimento de novos insumos. O bagaço da oliva surge como uma fonte alternativa de ingredientes, pois sua composição diversificada lhe confere um perfil multifuncional de atividade (LAMA-MUNÕZ et al., 2019).

A seleção cuidadosa do método de extração é crucial para a eficaz recuperação desses compostos, de forma que a busca por técnicas e equipamentos ecologicamente corretos tem se destacado (CHANIOTI et al., 2018). Apesar dos esforços para extrair compostos valiosos do bagaço da oliva, apenas alguns métodos fornecem rendimento elevado utilizando técnicas ambientalmente amigáveis (DERMECHE et al., 2013).

Por outro lado, a aplicação dos compostos fenólicos em produtos finais pode apresentar algumas limitações como, por exemplo, a estabilidade e solubilidade desses compostos. Neste cenário, a nanotecnologia surge como uma alternativa promissora para veiculação desses compostos, permitindo a sua proteção e potencializando os seus efeitos biológicos (ESFANJANI et al., 2016).

Nesta perspectiva, este estudo visa desenvolver um extrato obtido por meio do reaproveitamento do bagaço da oliva e de um nanocarreador composto por ingredientes naturais e de fontes vegetais para incorporar esse extrato, bem como avaliar os potenciais de ambos os produtos para sua aplicação em produtos para cuidado com a pele.

## 2. OBJETIVOS

---





## 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo consistiu no desenvolvimento de um extrato obtido por meio do reaproveitamento do bagaço da oliva e de um nanocarreador composto por ingredientes naturais e vegetais para incorporar esse extrato.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver um processo extrativo sustentável e eficiente de obtenção de extrato vegetal a partir do bagaço da oliva.
- Analisar a composição qualitativa dos compostos fenólicos do extrato do bagaço da oliva.
- Quantificar os compostos oleuropeína e hidroxitirosol nos extratos do bagaço da oliva.
- Analisar a atividade antiglicante do extrato do bagaço da oliva.
- Caracterizar físico-quimicamente o nanocarreador natural.
- Avaliar o efeito citotóxico do extrato do bagaço da oliva e do nanocarreador natural.
- Analisar a capacidade de renovação celular do nanocarreador natural e do extrato do bagaço da oliva.
- Analisar a atividade antioxidante do nanocarreador natural e do extrato do bagaço da oliva.
- Avaliar a capacidade de inibição das enzimas tirosinase e hialuronidase do extrato do bagaço da oliva e do nanocarreador natural.
- Analisar o potencial antienvelhecimento do nanocarreador natural e do extrato do bagaço da oliva.
- Analisar o potencial anti-inflamatório do extrato do bagaço da oliva e do nanocarreador natural.
- Avaliar o potencial do extrato do bagaço da oliva e do nanocarreador natural em inibir a produção de grânulos de melanina.
- Fomentar a inovação tecnológica através de depósito de propriedade intelectual.
- Promover a criação de uma empresa de base tecnológica possibilitando a transformação do conhecimento científico/acadêmico em produtos que alcancem a sociedade, fortalecendo a cadeia produtiva brasileira.



### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

---



### 3.1 A OLIVICULTURA E O AZEITE DE OLIVA

As oliveiras são nativas dos países do Mediterrâneo, porém atualmente, a olivicultura está presente em mais de 41 países, ocupando uma área mundial total de cerca de 11,6 milhões de hectares. A produção de oliveiras e a fabricação de azeite se espalharam pelo mundo, devido principalmente às propriedades benéficas do azeite, graças aos seus bioativos benéficos para a saúde e bem-estar humano (OTERO et al., 2021).

A olivicultura apresenta um crescimento exponencial no Brasil. Especialmente no Rio Grande do Sul, onde a área plantada alcança 6.200 hectares em 110 municípios com olivais, representando 75% da produção nacional. A produção de azeite gaúcho cresceu 29% e o número de marcas de azeites aumentou 32%. A produção total de azeite na safra 2022/2023 foi de 580.228 litros de azeite, distribuídos em 22 fábricas e 93 marcas gaúchas de azeite (IBRAOLIVA, 2023).

A oliveira (*Olea europaea* Linné) pertence à família botânica *Oleaceae*, sendo a única da espécie que origina frutos comestíveis (figura 1). O fruto maduro da oliveira, a oliva pode ser consumpta ou usada para extração do azeite, um líquido amarelo-esverdeado, transparente e aromático, utilizado desde a antiguidade para alimentação (MELLO; PINHEIRO, 2010).



**Figura 1.** Imagens de: oliveira (esquerda), olivicultura (centro), olivas (direita). Fonte: banco de imagens do Canva, construção da autora.

A oliva é uma drupa de forma oval, constituída por 3 partes: epicarpo ou casca, mesocarpo ou polpa e endocarpo ou caroço. O mesocarpo é responsável por 84 a 90% da massa total do fruto, enquanto o endocarpo contém a semente ou o caroço e pode representar cerca de 13 a 30% do peso do fruto. O peso da azeitona pode variar de 2 até 20 gramas (BOSKOU; BLEKAS; TSIMIDOU, 2006).

O crescimento e o amadurecimento da oliva é um longo processo, que dura cerca de 5 meses em condições climáticas normais. A oliva é composta por água (50%), proteína (1,6%), óleo (22%), carboidratos (19,1%), celulose (5,8%), substâncias inorgânicas (1,5%), compostos fenólicos (1 a 3%), e ainda pectina, ácidos orgânicos e pigmentos (GHANBARI et al., 2012). As cultivares produzem olivas com formas, tamanhos, firmeza e relação polpa/caroço diferentes. Cada cultivar apresenta algumas diversidades em sua composição química, principalmente em sua composição fenólica. Ressalta-se que outros fatores também afetam fortemente a composição química da oliva, como as condições agronômicas de cultivo (PEREIRA et al., 2006).

A extração do azeite é realizada através de processos mecânicos, por 3 métodos distintos, conhecidos por prensagem, que é considerado o processo tradicional, separação centrífuga bifásica e separação centrífuga trifásica (OTERO et al., 2021). Os processos de extração do azeite podem produzir até três frações principais: um resíduo sólido (bagaço) e duas fases líquidas, as águas residuais e o azeite. O sistema de extração empregado está intimamente ligado ao subproduto gerado (DERMECHE et al., 2013; NUNES et al., 2021).

A agroindústria de processamento da oliva, também conhecida como lagar, gera um volume considerável de subprodutos em um curto período de tempo, por ser sazonal e concentrada geograficamente (MARAULO et al., 2021). Os resíduos ou subprodutos podem ser considerados como um recurso econômico desperdiçado. Os principais resíduos considerados são as folhas de oliveira, o bagaço da oliva, caroços e águas residuais (OTERO et al., 2021). Esses subprodutos podem representar um problema ambiental, quando descartados inadequadamente, devido à sua alta toxicidade (ROMANI et al., 2019).

O sistema de extração por duas fases é o método mais empregado atualmente, e essa tecnologia diminuiu consideravelmente o volume de efluentes e de resíduos da agroindústria (DOMINGUES et al., 2021). Sendo assim, o sistema de centrifugação por duas fases é considerado o mais ecológico, pois gera um único resíduo, conhecido como bagaço úmido da oliva (MONTEIRO, 1999).

Os subprodutos derivados da agroindústria de processamento de oliva são produtos secundários, porém apresentam grande potencial para reaproveitamento, devido às suas diferentes moléculas bioativas, como os compostos fenólicos e as

fibras alimentares, que podem ser recuperadas e utilizadas para diversos fins (KATSINAS et al., 2021; ALIAKBARIAN et al., 2015; OTERO et al., 2021).

Segundo Romani e colaboradores (2019), os bioativos naturais dos subprodutos da oliva podem ser recuperados e reutilizados em aplicações em diversos setores industriais, baseando-se nos pilares da economia circular, onde os subprodutos não são considerados resíduos, mas são valorizados como fontes renováveis de bioativos.

Como opções de utilização dos subprodutos da oliva estão a sua aplicação como adubo, herbicida, pesticida, ração animal, para a extração de óleo residual, extração de componentes orgânicos (como pectina, antioxidantes, proteínas e enzimas), e ainda no desenvolvimento de outros produtos como álcoois, tensoativos, biopolímeros e carvão ativado (ANNAB et al., 2019), além de ser empregado na obtenção de energia (MEDEIROS et al., 2016; OTERO et al., 2021), esses subprodutos possuem potencial para oferecer matérias-primas para aplicação em diversos setores industriais, como alimentício, farmacêutico e cosmético (CÁDIZ-GURREA et al., 2021).

### 3.2 O BAGAÇO DA OLIVA

O bagaço da oliva apresenta a aparência de uma pasta (figura 2), e é constituído pela água de vegetação, por sólidos insolúveis e ainda por uma fração de óleo (GULLÓN et al., 2020), é considerado um poluente devido à elevada presença de substâncias orgânicas e seu baixo pH (LAMA-MUNHOZ et al., 2012). Em contrapartida, segundo Romani e colaboradores (2019), os bioativos naturais do bagaço da oliva podem ser reutilizados em aplicações em diversos setores industriais.



**Figura 2.** Imagem do bagaço de oliva. Fonte: acervo da autora.

De um modo geral, o processamento de 1000 Kg de olivas no sistema de extração bifásico de azeite gera cerca de 800 Kg de bagaço (OTERO et al., 2021). Os resíduos representam um grande desafio para os produtores de azeite, uma vez que os mesmos devem encontrar soluções técnicas, ambientais e econômicas viáveis para gerir esses subprodutos (ANNAB et al., 2019).

Os principais componentes do bagaço da oliva são açúcares, compostos nitrogenados, ácidos voláteis, poliálcoois, pectinas, lipídeos e polifenóis (RODRIGUES et al., 2015), Tabela 1. Há também presença de minerais no bagaço da oliva. O potássio é encontrado em maior quantidade, seguido de cálcio, sódio, ferro e cobre. A clorofila e seus derivados são os pigmentos majoritários, além das antocianinas, encontrada em maiores quantidades em azeitonas de cor roxo-escuro (DERMECHE et al., 2013).

Além do processo extrativo do azeite, a composição química do bagaço da oliva pode variar também de acordo com as espécies de oliva, condições de cultura, grau de maturação da drupa e tempo de armazenamento (OTERO et al., 2021). Apesar destas variações, a composição final do bagaço da oliva é relativamente semelhante, como demonstrado na tabela 1 (DERMECHE et al., 2013).

**Tabela 1.** Composição do bagaço a oliva gerado por processo de extração de azeite bifásico.

<b>Parâmetros</b>	<b>Características (%)</b>
Proteínas	2,87± 0,014
Carboidratos totais	0,83 ± 0,010
Celulose	14,54 ± 0,170
Hemicelulose	6,63 ± 0,366
Cinza	1,42 ± 0,088
Nitrogênio (Kjendahl)	8,54 ± 0,175
Fósforo	0,43 ± 0,006
Compostos fenólicos	0,04 ± 0,003
Potássio	2,43 ± 0,15
Cálcio	0,32 ± 0,027
Carbono total	0,37 ± 2,025

Fonte: adaptado de Vlyssides; Loizides; Karlis, 2004.

No Brasil, o principal subproduto gerado é o bagaço úmido, devido à predominância do método de extração bifásica. O bagaço úmido desse sistema contém água residual, em quantidade superior ao bagaço do sistema trifásico, aumentando sua toxicidade (RODRIGUES et al., 2015). O bagaço apresenta



diferentes teores de umidade, dependente do sistema de processamento, no sistema de duas fases atinge 70% em média.

Este resíduo é considerado um poluente significativo devido à presença de compostos orgânicos, resíduo de óleo, compostos fenólicos, proteínas e polissacarídeos (ALÚDATT et al., 2010). O bagaço da oliva exhibe propriedades fitotóxicas e antimicrobianas, além de possuir baixo pH, salinidade e carga orgânica relativamente altos (LAMA-MUNÓZ et al., 2012).

O potencial de reutilização dos subprodutos do azeite está fortemente relacionado à sua composição fenólica, constituída principalmente de fenóis hidrofílicos, pois apenas 2 a 3% dos compostos fenólicos da oliva são transferidos para o azeite e o restante, em torno de 97 a 98% permanecem no bagaço (SERVILI et al., 2015). Os compostos fenólicos destacam-se entre os bioativos do bagaço da oliva, com potencial na indústria de saúde e bem-estar (NUNES et al., 2016). Considerando a valorização do bagaço de azeitona, seus constituintes podem atuar como ingredientes funcionais em cosméticos, proporcionando melhorias nas propriedades físicas, estabilidade oxidativa, viscosidade, e aumentando o prazo de validade dos produtos (RODRIGUEZ-GUTIERREZ et al., 2014).

A extração desses compostos do bagaço de azeitona envolve uma variedade de métodos, desde convencionais até alternativos, destacando a necessidade de tecnologias inovadoras, ecológicas e economicamente viáveis para viabilizar essa extração, contribuindo para um sistema circular e sustentável (NUNES et al., 2018).

### 3.3 IMPACTO AMBIENTAL DOS RESÍDUOS DA PRODUÇÃO DO AZEITE

O consumo crescente de azeite de oliva, impulsionado por suas propriedades benéficas para a saúde, contribui para o aumento da sua produção, gerando conseqüentemente maior quantidade de resíduos, o que levanta preocupações ambientais e econômicas (OTERO et al., 2021), já que aproximadamente 85% da produção de olivas resulta em subprodutos (RODRIGUES et al., 2015). Esses subprodutos, se não tratados e descartados corretamente, podem causar impactos ambientais negativos devido à presença de compostos orgânicos, polifenóis e ácidos graxos, dificilmente biodegradáveis. Os tratamentos adequados dos subprodutos da oliva são complexos e onerosos (DONNER et al., 2022).

Os compostos fenólicos da oliva são apontados como os principais responsáveis por esse impacto, devido à sua toxicidade, atribuída principalmente à sua atividade antimicrobiana (DERMECHE et al., 2013; LAVECCHIA; ZUORRO, 2015; RODRIGUES et al., 2015; MEDEIROS et al., 2016; OTERO et al., 2021). Além disso, a composição rica em compostos orgânicos, como os ácidos graxos e compostos fenólicos, que dificilmente são biodegradáveis impactam ainda mais (DONNER et al., 2022).

Os subprodutos do processamento da oliva quando despejados em água doce diminuem significativamente o oxigênio, perturbando todo o ecossistema. Ainda, a alta concentração de açúcares reduzidos pode estimular a respiração microbiana, reduzindo a concentração de oxigênio ainda mais, se as águas conterem alto teor de fósforo, as combinações com os resíduos da oliva podem levar à eutrofização (DERMECHE et al., 2013).

A questão ambiental é realmente o principal estímulo para pesquisas sobre as condutas de tratamento e reutilização dos subprodutos da indústria do azeite, em grande parte, aqueles que abordam a recuperação de seus componentes naturais (DERMECHE et al., 2013; RODRIGUES et al., 2015; OTERO et al., 2021), visto que oferecer soluções para os resíduos e subprodutos da oliva é de grande relevância, com o objetivo de evitar o impacto ambiental negativo, proteger os recursos como água, solo, energia e matérias-primas (DONNER et al., 2022).

Os setores produtivos estão cada vez mais focados na valorização desses resíduos, buscando o desenvolvimento de produtos sustentáveis (DONNER et al., 2022). Vlyssides e colaboradores (2004) destacam a legislação ambiental rigorosa da União Europeia para evitar o descarte inadequado de resíduos da indústria do azeite. O reaproveitamento do resíduo da oliva encontra-se em consonância com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas, especificamente o ODS 12, que trata da busca pela promoção da produção e o consumo responsáveis, incentivando a prevenção, reciclagem e reutilização para evitar impactos ambientais (ONU, 2023).

### 3.4 OS COMPOSTOS FENÓLICOS

Os compostos fenólicos são fitoquímicos de ampla ocorrência no reino vegetal, desempenham um papel de grande relevância fisiológica e morfológica nos vegetais,

forneem proteção contra patógenos e predadores, atuam no crescimento, na reprodução, além de contribuírem para a cor e outras características sensoriais das plantas (KHODDAMI; WILKESE; ROBERTS, 2013). Esse é um grupo extremamente amplo e complexo de substâncias vegetais (BRAVO,1998). São espécies químicas reativas, vulneráveis à oxidação, conjugação, hidrólise, polimerização e complexação (PEETERS et al., 2021). Mais de 8000 estruturas de fenólicos vegetais são conhecidas, mas a aplicação desses compostos fenólicos é limitada, devido a sua toxicidade molecular, potência diversificada, insolubilidade em água e abordagens de purificação desafiadoras (NISA et al., 2024).

Os compostos fenólicos podem ser encontrados como moléculas simples, como os ácidos fenólicos, ou ainda como compostos altamente polimerizados, como no caso dos taninos. Ocorrem geralmente na forma conjugada com resíduos de açúcares ligados a grupos hidroxila ou ainda se manifestam com ligações de açúcares a um átomo de carbono aromático. Os açúcares podem ser monossacarídeos, dissacarídeos ou até mesmo oligossacarídeos (BRAVO,1998).

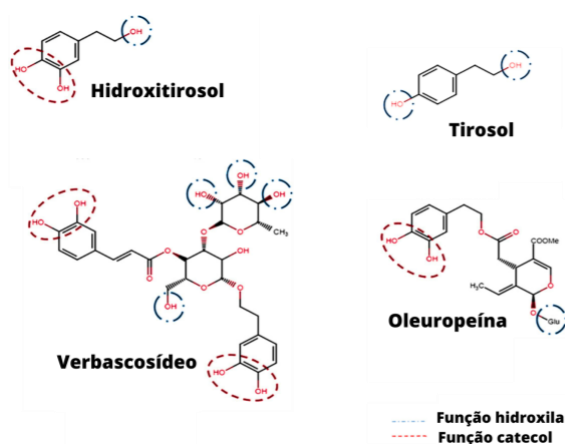
A classificação dos compostos fenólicos pode considerar suas estruturas químicas, sua fonte de origem, sua distribuição natural ou até mesmo sua função biológica. De acordo com sua estrutura química, podem ser classificados em diferentes grupos, conforme o número de anéis de fenol contidos e de outros elementos estruturais ligados aos mesmos (LÓPEZ-FERNÁNDEZ et al., 2020).

Os flavonoides são uma das classes mais importantes de compostos fenólicos (KHODDAMI; WILKESE; ROBERTS, 2013), são compostos de baixo peso molecular, derivados de plantas e que ocorrem como agliconas (sem açúcar ligado), glicosídeos e derivados metilados (KARAK et al., 2019).

Outra classe de compostos fenólicos, de grande relevância, são os ácidos fenólicos, que ocorrem na forma de ésteres, glicosídeos ou amídeos, mas raramente na forma livre. A diferenciação dos ácidos fenólicos está no número e posição dos grupos hidroxilas no anel aromático (PEREIRA et al., 2009). As ligninas junto aos ácidos hidroxicinâmicos são os principais grupos de compostos fenólicos que compõem a parede celular vegetal e desempenham um papel crítico durante o crescimento das plantas, protegendo contra estresses (KHODDAMI; WILKESE; ROBERTS, 2006).

Os taninos podem ser divididos em dois grupos: taninos hidrolisáveis e taninos condensados, e têm grande potencial para formar ligações oxidativas com outras moléculas, exercem sua atividade antioxidante desativando radicais livres, quelando metais e se ligando às proteínas com a consequente supressão de sua atividade enzimática (PEREIRA et al., 2009).

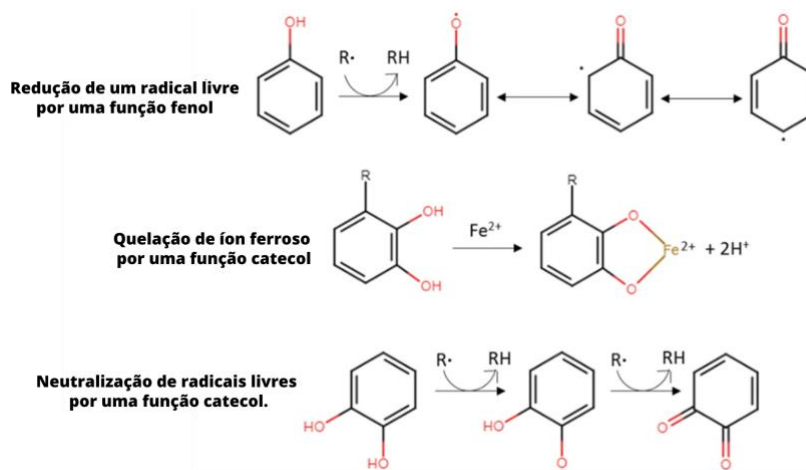
A estrutura dos compostos fenólicos é um fator determinante de sua atividade de inibição de radicais e quelação de metais, por exemplo, no caso dos ácidos fenólicos, a atividade antioxidante depende dos números e posições dos grupos hidroxila em relação ao grupo funcional carboxílico (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006). As hidroxilas constituintes dos compostos fenólicos atuam como doadoras de elétrons, permitindo a neutralização de espécies reativas de oxigênio, formando radicais por efeito mesomérico (CARRARA et al., 2021). Na figura 3 estão representados os grupos funcionais de alguns compostos fenólicos.



**Figura 3.** Alguns compostos fenólicos encontrados na oliva, grupos funcionais destacados. Fonte: adaptado de Carrara e colaboradores (2021).

Embora a atividade antioxidante seja uma das principais propriedades dos compostos fenólicos, sua atividade biológica também está relacionada a outras potencialidades, como sua capacidade de modular a expressão de genes e de regular vias metabólicas. Além disso, muitos dos seus efeitos benéficos para a saúde humana estão associados a atividades não diretamente relacionadas com a atividade antioxidante, como a capacidade de modular a inflamação e de melhorar a função vascular (SCALBERT; JOHNSON; SALTMARSH, 2005). Os compostos fenólicos encontrados na oliva são especialmente interessantes em relação aos seus efeitos benéficos na saúde e bem-estar humano (GORZYNIK-DEBICKA et al., 2018).

Assim, quanto maior o número de grupos hidroxilas, maior o efeito antioxidante do composto (TORRES DE PINEDO; PEÑALVER; MORALES, 2007). A função catecol dos compostos fenólicos também apresenta potencial para neutralizar os radicais livres, transformando-os em um produto final estável de quinona (CARRARA et al., 2021). Na figura 4 está representado o mecanismo de ação de cada grupo funcional.



**Figura 4.** Mecanismo de ação dos grupos funcionais dos compostos fenólicos. Fonte: adaptado de Carrara e colaboradores (2021).

### 3.4.1 Os compostos fenólicos do bagaço da oliveira

As olivas possuem inúmeros compostos fenólicos e bioativos que são raros e específicos, diferentes dos encontrados em outros vegetais (ANNAB et al., 2019), alguns estão demonstrados na tabela 2. Os compostos fenólicos contribuem para as características sensoriais e aromáticas da oliveira, e conferem as propriedades farmacêuticas e benefícios fisiológicos (GHANBARI et al., 2012). A distribuição e estrutura dos componentes químicos da azeitona é complexa, dependente de inúmeros parâmetros, como a variedade, práticas de cultivo, origem geográfica e nível de maturação (FERREIRA et al., 2021).

Durante a maturação dos frutos da oliveira a sua constituição fenólica vai alterando, os principais compostos fenólicos presentes no fruto imaturo da oliveira são oleuropeína, verbascosídeo e ligstrosídeo, que durante a maturação dão origem ao hidroxitirosol, tirosol, álcool homovanilínico, ácido 3,4-dihidroxifenilacético, ácido caféico, ácido p-cumárico, ácido filorético e ácido vanílico (KOUNTOURI et al., 2007).

**Tabela 2.** Principais compostos fenólicos encontrados no bagaço da oliva.

Compostos fenólicos	Fórmula molecular	Referências
<b>DERIVADOS DE HIDROXITIRO SOL E TIROSOL</b>		
Hidroxitirosol	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	OBIED et al., 2007; SAVARESE; MARCO; SACCHI et al., 2007; PERALBO-MOLINA et al., 2012; CAPRIOTTI et al., 2014; KLEN et al., 2012; CÁDIZ-GURREA et al., 2021; RIBEIRO et al., 2020; BENINCASA et al., 2021; FERNÁNDEZ-POYATOS; RUIZ-MEDINA; LLORENT-MARTÍNEZ et al., 2019; QUIRANTES-PINÉ et al., 2013; PERŠURIĆ et al., 2020; CONTRERAS et al., 2021
Tirosol	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012; KLEN et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020; BENINCASA et al., 2021; PERŠURIĆ et al., 2020
Dihidroxitirosol	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub>	CAPRIOTTI et al., 2014; RIBEIRO et al., 2020
Tirosol glucosídeo	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	TALHAOUI et al., 2014; KLEN et al., 2012; PERALBO-MOLINA et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020; CONTRERAS et al., 2021
Hidroxitirosol glucosídeo	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub>	SAVARESE; MARCO; SACCHI et al., 2007; PERALBO-MOLINA et al., 2012; JERMAN KLEN et al., 2015; RIBEIRO et al., 2020; FERNÁNDEZ-POYATOS et al., 2019; CONTRERAS et al., 2021
<b>PRECURSORES DE IRIDOIDES</b>		
Loganina	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	CÁDIZ-GURREA et al., 2021; PERALBO-MOLINA et al., 2012
Secologanina	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012
Ácido logânico	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	AN et al., 2020; CÁDIZ-GURREA et al., 2021; PERALBO-MOLINA et al., 2012
Secologanosídeo	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012; KLEN et al., 2012; QUIRANTES-PINÉ et al., 2013
Comselogosídeo	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>13</sub>	KLEN et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020
Cafeoil-6'-secologanosídeo	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>14</sub>	KLEN et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020; CONTRERAS et al., 2021
Ácido eleanólico	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012
Oleosídeo	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012; TALHAOUI et al., 2014; KLEN et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020; FERNÁNDEZ-POYATOS et al., 2019; QUIRANTES-PINÉ et al., 2013
Oleosídeo dimetil éster	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012
Oleosídeo glucosídeo	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	ABBATTISTA et al., 2021
Oleosídeo ribosídeo	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>15</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012
Oleosídeo-11-metil éster	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012
<b>FLAVONOIDES</b>		
Luteolina	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	SAVARESE; MARCO; SACCHI et al., 2007; TALHAOUI et al., 2014; CAPRIOTTI et al., 2014; KLEN et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020; BENINCASA et al., 2021; QUIRANTES-PINÉ et al., 2013; PERALBO-MOLINA et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020; CONTRERAS et al., 2021

Luteolina glucosídeo	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012; CÁDIZ-GURREA et al., 2021
Taxifolina	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	CÁDIZ-GURREA et al., 2021; PERALBO-MOLINA et al., 2012
Apigenina	C <sub>15</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	CÁDIZ-GURREA et al., 2021; KLEN et al., 2012; CAPRIOTTI et al., 2014; BENINCASA et al., 2021; RIBEIRO et al., 2020; PERALBO-MOLINA et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020
Apigenina glucosídeo	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012; KLEN et al., 2012
Rutina	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	TALHAOUI et al., 2014; SAVARESE; MARCO; SACCHI et al., 2007; PERALBO-MOLINA et al., 2012; KLEN et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020; AN et al., 2020; PERŠURIĆ et al., 2020; BENINCASA et al., 2021; QUIRANTES-PINÉ et al., 2013
Quercetina	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	DANISE et al., 2021; KLEN et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020; PERALBO-MOLINA et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020
<b>ÁCIDOS FENÓLICOS</b>		
Vanilina	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	CAPRIOTTI et al., 2014; KLEN et al., 2012; RIBEIRO et al., 2020; AN et al., 2020; CÁDIZ-GURREA et al., 2021; BENINCASA et al., 2021; QUIRANTES-PINÉ et al., 2013
Ácido ferúlico	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012
Ácido cafeico	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	FERNÁNDEZ-POYATOS et al., 2019; BENINCASA et al., 2021; RIBEIRO et al., 2020; PERALBO-MOLINA et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020
Ácido p-cumárico	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	QUIRANTES-PINÉ et al., 2013; KLEN et al., 2012; CAPRIOTTI et al., 2014; BENINCASA et al., 2021; PERALBO-MOLINA et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020
<b>SECORIDOIDES</b>		
Oleuropeína	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>	OBIED et al., 2007; KLEN et al., 2012; BENINCASA et al., 2021; PERALBO-MOLINA et al., 2021; FERNÁNDEZ-POYATOS et al., 2019; QUIRANTES-PINÉ et al., 2013; PERŠURIĆ et al., 2020; CONTRERAS et al., 2021; ABBATTISTA et al., 2021.
Oleuropeína aglicona	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	TALHAOUI et al., 2014; SAVARESE; MARCO; SACCHI et al., 2007; CAPRIOTTI et al., 2014; KALOGIOURI et al., 2021; FERNÁNDEZ-POYATOS et al., 2019; CONTRERAS et al., 2021; PERALBO-MOLINA et al., 2012
Dihidro-oleuropeína	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>13</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012; CÁDIZ-GURREA et al., 2021; TALHAOUI et al., 2014
Derivado de oleuropeína	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>12</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012; CÁDIZ-GURREA et al., 2021; TALHAOUI et al., 2014; ABBATTISTA et al., 2021
10-hidroxi-oleuropeína	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012
Oleaceína	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	KALOGIOURI et al., 2021
p-HPEA-EA	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub>	PERALBO-MOLINA et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020
		KLEN et al., 2012; SAVARESE; MARCO; SACCHI et al., 2007; TALHAOUI et al., 2014; RIBEIRO et al.,

Verbascosídeo	$C_{29}H_{36}O_{15}$	2020; CÁDIZ-GURREA et al., 2021; BENINCASA et al., 2021; FERNÁNDEZ-POYATOS et al., 2019; QUIRANTES-PINÉ et al., 2013; PERALBO-MOLINA et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020; CONTRERAS et al., 2021
3,4-DHEA-EA	$C_{19}H_{22}O_8$	FERNÁNDEZ-POYATOS et al., 2019; KLEN et al., 2012; PERALBO-MOLINA et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020
Ligstrosídeo	$C_{25}H_{32}O_{12}$	FERNÁNDEZ-POYATOS et al., 2019; KLEN et al., 2012; CAPRIOTTI et al., 2014; CONTRERAS et al., 2021
<b>LIGNANAS</b>		
Acetoxipinoresinol	$C_{22}H_{24}O_8$	PERALBO-MOLINA et al., 2012
Pinoresinol	$C_{20}H_{22}O_6$	PERALBO-MOLINA et al., 2012; KLEN et al., 2012; PERŠURIĆ et al., 2020
Hidroxipinoresinol	$C_{20}H_{23}O_7$	PERALBO-MOLINA et al., 2012
<b>OUTROS</b>		
Benzil primeverosídeo	$C_{18}H_{26}O_{10}$	CÁDIZ-GURREA et al., 2021; DANISE et al., 2021

Fonte: construção da autora.

Já durante o processo de extração do azeite, o esmagamento das olivas produz a destruição do fruto e o amassamento conduz à mistura do conteúdo celular. Como consequência, uma cadeia de reações gera alterações significativas, como exemplo, na estrutura molecular da oleuropeína, levando à formação dos seus derivados de secoiridoides (FERREIRA et al., 2021). Na fase de decantação horizontal, os compostos fenólicos são distribuídos nas diferentes fases de acordo com sua afinidade pela água ou pelo óleo, e como resultado quase todos os compostos fenólicos presentes na oliva ficam retidos no resíduo (LAMA-MUNÓZ et al., 2019).

Os compostos fenólicos do bagaço da oliva são apontados como os responsáveis pela sua fitotoxicidade e também pela sua limitada degradabilidade microbiana (PERALBO-MOLINA; DE CASTRO, 2013). Porém, esses compostos têm despertado interesse na comunidade científica devido aos seus efeitos benéficos para a saúde (ALÚDATT et al., 2010). Sendo assim, é de extrema importância a recuperação e valorização dos compostos fenólicos presentes nos subprodutos das indústrias de extração do azeite (MEDEIROS et al., 2016).

Os compostos fenólicos predominantes no bagaço da oliva incluem derivados de ácidos fenólicos. Esses compostos, derivados da hidroxilação do ácido benzoico ou ácido cinâmico, apresentam uma ou várias hidroxilas em seus grupos fenólicos. Outros fenóis simples, como hidroxitirosol, tirosol e seus derivados também são identificados nesse resíduo (CARRARA et al., 2021). Os flavonoides, como taxifolin e rutina, podem ser encontrados em concentrações menores, conforme observado por



Garcia e colaboradores (2008). Lignanas são também identificadas no bagaço da oliva e são conhecidas por seu significativo potencial antioxidante (OWEN et al., 2000).

Os secoiridoides, exclusivos das plantas Oleaceae, são compostos fenólicos proeminentes no azeite e nas drupas de oliva. Originários de iridoides pela abertura do anel pentacíclico, esses compostos se destacam por sua relevância como polifenóis bioativos (EMMA et al., 2021). Os principais secoiridoides são os derivados da oleuropeína e ligstrosídeo (PERŠURIĆ et al., 2020). Os precursores de iridoides constituem um amplo grupo de monoterpenos e derivados glicosídeos (CÁDIZ-GURREA et al., 2021).

O consumo dos compostos fenólicos provenientes da oliva está relacionado à inúmeros benefícios à saúde, devido sua grande atividade antioxidante (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006; GHOMARI et al., 2019), atividade anti-inflamatória (NUNZIO et al., 2020; LAMA-MUNÓZ et al., 2019; GHOMARI et al., 2019), anti-hipertensiva, redutor do colesterol e antidiabético (ALIAKBARIAN et al., 2015; MEDEIROS et al., 2016; GHOMARI et al., 2019), cardioprotetores (CORDERO et al., 2018), antitumoral (GOLDSMITH et al., 2018), anticolérico, efeitos antialérgicos, anti-aterogênicos, antimicrobianos, antitrombóticos e vasodilatadores (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006; GHOMARI et al., 2019), além de atividades antibacterianas e antivirais (ALIAKBARIAN et al., 2015; GHOMARI et al., 2019) e como coadjuvantes no tratamento da obesidade (DE BOCK et al., 2013). Os compostos fenólicos também têm demonstrado potencial para aumentar a eficácia de quimioterápicos e para reduzir a sua toxicidade (ANDREADOU et al., 2014).

Os compostos fenólicos são capazes de agir como antioxidantes de diferentes maneiras (PEREIRA et al., 2009). A sua potente ação antioxidante deve-se ao potencial de redução de algumas moléculas, onde, podem doar um átomo de hidrogênio para as estruturas de radicais livres, sequestrar metais pró-oxidantes, quelando-os, e ainda atuar na ativação das enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. Tais processos geram o aumento da resistência celular, favorecendo o combate do processo degenerativo (ALEGRANSI et al., 2021).

Devido suas importantes atividades biológicas, os compostos fenólicos apresentam potencial para serem utilizados em suplementos nutracêuticos, em

formulações cosméticas, bem como em alimentos funcionais (LAMA-MUNÓZ et al., 2019).

### **3.4.2 Técnicas extrativas dos compostos fenólicos do bagaço da oliva**

Os subprodutos do azeite ganharam destaque devido aos benefícios potenciais para a saúde e suas aplicações industriais, despertando interesse em pesquisadores e nas indústrias farmacêuticas, cosméticas e alimentícias (CHANIOTI; TZIA, 2018). Embora muitos estudos investiguem a extração de compostos bioativos desses subprodutos, apenas alguns demonstram rendimentos expressivos e viabilidade utilizando técnicas eficazes e sustentáveis (DERMECHE et al., 2013; DA ROSA et al., 2019). Os extratos são valorizados devido à sinergia de seus compostos fenólicos, que apresentam atividades biológicas mais expressivas do que os compostos isolados (DE BOCK et al., 2013; SAHIN; BILGIN, 2018; GULLÓN et al., 2020).

O processo de extração é a etapa inicial para a obtenção de bioativos naturais a partir de matérias-primas. De maneira geral, a extração desses produtos naturais segue algumas etapas: i. penetração do solvente na matriz sólida; ii. dissolução do soluto nos solventes; iii. difusão do soluto para fora da matriz sólida; iv. coleta dos solutos extraídos. Os fatores que aumentam a difusividade e solubilidade nessas etapas facilitam a extração (HIDAYAT; WULANDARI et al., 2021).

As técnicas de extração de compostos fenólicos de matrizes vegetais incluem métodos convencionais e emergentes. Técnicas convencionais, como método sólido-líquido, extração por *Soxhlet* e maceração, utilizam grandes volumes de solventes e procedimentos custosos, a utilização de solventes tóxicos inviabiliza muitas vezes a aplicação de algumas técnicas (KAUFMANN; CHRISTEN, 2002; ALARA et al., 2021).

Técnicas emergentes, como micro-ondas, ultrassom, extração líquida pressurizada, fluido supercrítico e alta pressão hidrostática, foram propostas para melhorar a extração fenólica do resíduo da oliva (MARAULO et al., 2021; CHANIOTI; TZIA, 2018; KATSINAS et al., 2021). Embora essas técnicas possuam vantagens, seu custo muitas vezes limita sua aplicação industrial, destacando a necessidade de processos simples, eficientes, de baixo custo e sustentáveis (ANNAB et al., 2019).

O interesse em estudos relacionados à extração desses compostos tem aumentado, abrangendo desde técnicas convencionais com solventes não tóxicos até processos inovadores e ecologicamente corretos (KATSINAS et al., 2021). A

eficiência da técnica de extração por solventes é influenciada por inúmeros fatores, como tipo e concentração de solvente, relação sólido-solvente, tempo, temperatura, tipo de solvente, tamanho de partícula e pH (ĆUJIC et al., 2016).

Na extração de compostos fenólicos é preciso considerar o nível de conjugação e a presença de múltiplos grupos hidroxila, assim como a grande variedade de compostos diferentes em cada matéria-prima para a seleção do solvente ideal, também deve-se atentar para características do solvente, como a potência, polaridade, temperatura de ebulição, reatividade, viscosidade, estabilidade e principalmente, a segurança (ALARA et al., 2021). A escolha do processo de extração ideal é crucial, considerando as diferentes estruturas químicas e interações dos compostos fenólicos (MIKUCKA et al., 2022).

A tabela 3 apresenta alguns estudos e métodos de extração aplicados ao bagaço da oliva.

**Tabela 3.** Técnicas extrativas de compostos fenólicos do bagaço da oliva.

<b>TÉCNICA DE EXTRAÇÃO</b>	<b>CONDIÇÕES DE EXTRAÇÃO/SOLVENTE</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>
<b>Extração por solvente</b>	Etanol: água: acetona: clorofórmio (70:10:10:10) (v/v/v/v), Temperatura ambiente Tempo: 60 minutos	EXPÓSITO-DÍAZ et al., 2022
	Etanol (70%), água (10%), acetona (10%) e clorofórmio (10%) (v/v/v/v) Temperatura ambiente Tempo: 60 minutos	CRIADO-NAVARRO et al., 2022
	Metanol e água (80:20, v/v) Temperatura ambiente Tempo: 60 minutos	MADUREIRA et al., 2020
	Metanol 40% a 80% (v/v) Temperatura: 45°C Tempo: 180 minutos	BÖHMER-MAAS et al., 2020
	Metanol (100%) Temperatura: 60 °C Tempo: 12 horas	ALÚDATT et al., 2010
	Etanol: água (50:50) (v/v) Temperatura: 66,8°C Agitação: 800 rpm Tempo: 180 minutos	PONTES et al., 2022

Etanol: água (60:40) (v/v) Temperatura: 60 °C Tempo: 120 minutos	ČEPO et al., 2018
Mistura de Solventes Eutéticos Profundos (DES) 50% (v/v) Temperatura: 66,8 °C Agitação: 800 rpm Concentração: 13 -18 g/L Tempo: 180 minutos	PONTES et al., 2022
Mistura de Solventes Eutéticos Profundos (NADES) Temperatura: 40 °C Tempo: 60 minutos	MORGANA et al., 2022
NADES: cloreto de colina-glicerol, cloreto de colina-maltose, cloreto de colina-ácido cítrico e cloreto de colina-ácido láctico	CHIANOTI; TZIA, 2017
Metanol, etanol, mistura de etanol para água 1:1 (v/v), <i>n</i> -propanol, isopropanol e acetato de etila (v/v) Tempo: 30 minutos até 24 horas Temperatura: ambiente	LAFKA et al., 2011
Metanol: água (80:20) (v/v) Tempo: 120 minutos Temperatura: ambiente	CEA PAVEZ et al., 2019
Etanol: água (50:50) (v/v) Tempo 60 minutos Temperatura 70 °C Agitação 750 rpm	KATSINAS et al., 2021
Metanol: água (80/20) (v/v) Agitação magnética Tempo 2 h Temperatura ambiente	MOUDACHE et al., 2021
Etanol: água (80:20) (v/v) Temperatura ambiente Agitação Tempo 3 horas	PÁSCOA et al., 2021
Etanol: água (80:20) (v/v) Agitação magnética Tempo: 3 horas Temperatura: ambiente	NUNES et al., 2020
DES: Misturas de cloreto de colina com açúcares e com 1,2-propanodiol (v/v/v) Temperatura: 60 °C Agitação	FERNÁNDEZ-PRIOR et al., 2020

	<p>Água, água acidificada com ácido acético 0,5%, solução de acetona 50% e soluções de etanol 20% e 50%.          Temperatura: 55 °C/Tempo: 90 minutos          Agitação de 150 rpm</p>	GÓMEZ-CRUZ et al., 2020
	<p>Água, éter de petróleo, acetato de etila e metanol (v/v)          Temperatura: ambiente          Tempo: 24 horas</p>	LADHARI et al., 2021
<b>Extração Assistida por Ultrassom (EAU)</b>	<p>EAU + solvente: Água          Temperatura: 30°C          Tempo: 75 minutos          Frequência: 50 Hz          Potência: 250 W</p>	GOLDSMITH et al., 2018
	<p>EAU + Etanol e água (1:1) (v/v)          Temperatura: 40°C          Tempo: 60 minutos          Frequência: 37 kHz          Potência: 220 W          Pós- tratamento: ultrafiltração</p>	SÁNCHEZ-ARÉVALO et al., 2022
	<p>Solventes Eutéticos Profundos Naturais (NADES)          Temperatura: 60°C          Tempo: 30 minutos          Frequência: 60 kHz          Potência: 280 W</p>	CHANIOTI et al.; 2018
	<p>Etanol: água (50:50) (v/v)          Temperatura: 20°C          Tempo: 30 minutos          Frequência: 42 kHz          Potência: 135 W</p>	TAPIA-QUIRÓS et al., 2020
	<p>Etanol: água (90:10) (v/v)          Temperatura: 50°C          Tempo: 40 minutos          Frequência: 20 kHz          Potência: 720 W</p>	XIE et al., 2019
	<p>Etanol/água (80/20) (v/v)          Tempo: 15 minutos          Tempo: 60 minutos</p>	CENTRONE et al., 2021
	<p>Etanol/água (60:40) (v/v)          Agitação 300 rpm          Tempo: 3 horas          Temperatura: 20 °C e 50 °C</p>	BELGHITH et al., 2023

	<p><math>\beta</math>-ciclodextrina combinando ultrassom EAU tempo 10 min Agitação tempo de agitação 21h Temperatura 60°C</p>	MARAULO et al., 2021
	<p>Benzeno, acetona e etanol EAU 5 minutos Temperatura: 80 °C, 56 °C, 78 °C Tempo: 3 horas</p>	LI et al., 2020
<b>Multi-frequência por Pulso Elétrico</b>	<p>Água Temperatura ambiente Tempo: 5 minutos Frequência: 20 kHz Potência: 160 W</p>	NUNES et al., 2018
<b>Extração por Fluido Supercrítico</b>	<p>Dióxido de carbono Taxa: de 2 g/min Temperatura: 40 °C, Pressão: 350 bar Tempo: 60 min</p>	LAFKA et al., 2011
	<p>CO<sub>2</sub> Temperatura: 40°C Pressão: 250 bar Vazão CO<sub>2</sub>: 1 L/min Ciclos: 3 em 3 min</p>	DIFONZO et al., 2021
	<p>CO<sub>2</sub> Temperatura: 100 °C Tempo: 10 minutos Pressão: 30 Mpa Vazão CO<sub>2</sub>: 0,18 kg/h</p>	TIRADO et al., 2019
	<p>CO<sub>2</sub> Temperatura: 40 a 80 °C Pressão: 30 a 60 bar Tempo: 30 a 90 minutos</p>	DURANTE et al., 2020
<b>Extração Assistida por Micro-ondas</b>	<p>Solventes Eutéticos Profundos Naturais (NADES) Temperatura: 60°C Tempo: 30 minutos Potência: 200 W</p>	CHANIOTI et al., 2018
	<p>Etanol 50% (v/v) Tempo: 10 minutos Potência: 600 W Pressão: 200 MPa</p>	JURMANOVIĆ et al., 2019
	<p>Etanol 90% (v/v) Temperatura: 50 °C Tempo: 5 minutos Potência: 600 W Frequência: 2,45 GHz</p>	XIE et al., 2019

	Etanol 50% (v/v) Temperatura: 90 °C Tempo: 5 minutos	TAPIA-QUIRÓS et al., 2020
	Etanol/água (60:40) (v/v) Potência: 100W Temperatura: 50 °C Tempo: 5 minutos	BELGHITH et al., 2023
<b>Extração Assistida por Alta Pressão Hidrostática</b>	Etanol: água 50:50 (v/v) Pressões 3, 12 e 25 bar Temperatura 100, 150 e 180 °C Tempo 15 a 120 minutos	ALIAKBARIAN et al., 2015
	Solventes Eutéticos Profundos Naturais (NADES) Temperatura: 90°C Tempo: 10 minutos Pressão: 600 MPa	CHANIOTI et al., 2018
	Etanol: água 10:90 (v/v) Agitação 750 rpm Tempo 20 minutos Pressão 10 MPa Temperatura 70 °C	KATSINAS et al., 2021
<b>Extração por Membranas</b>	Membranas: NF270, NF90, BW30 Pressão: 20 bar Velocidade: 200 rpm <i>Pré-tratamento:</i> Solvente: água (1:40, m/v) Agitação: 600 rpm Temperatura: 40 °C	NUNES et al., 2019
	Micro, ultra e nanofiltração, seguida de uma osmose reversa final Temperatura concentrada a 150 °C/ 4 horas	BELLUMORI et al., 2017
<b>Extração Assistida por Homogeneização de Alto Cisalhamento</b>	Solventes Eutéticos Profundos Naturais (NADES) Temperatura: 60 °C Tempo: 30 minutos HS: 12.000 rpm	CHANIOTI et al., 2018
<b>Extração por Soxhlet</b>	Etanol Tempo: 12 horas Temperatura: 70 °C	LEOUIFOUDI; HARNAFI; ZYAD, 2015
<b>Extração por extrator pneumático e membranas</b>	Água Temperatura: 60 °C Pressão: 7 a 9 bar Micro, nanofiltração e osmose reversa	LUZI et al., 2021

Fonte: construção da autora.

Segundo Pontes e colaboradores (2022), têm sido propostas estratégias para recuperação e valorização desses compostos, mas muitas técnicas envolvem a extração dos compostos bioativos com a utilização de solventes orgânicos, tais como acetato de etila, clorofórmio, hexano e metanol, os quais apresentam desvantagens por serem geralmente voláteis, inflamáveis, não degradáveis e tóxicos tornando as técnicas inviáveis. Os protocolos que envolvem o uso de solventes contaminantes e agressivos são inadequados para as indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética, pois os torna inviável para aplicações que envolvam contato ou ingestão por humanos. (GILMARTÍN et al., 2022).

Galanakis e colaboradores (2010), destacam em seu estudo que as soluções hidroalcoólicas (como as misturas de metanol-água ou etanol-água em diferentes concentrações) são muito utilizadas na extração fenólica do bagaço da oliva. Porém, essas misturas ainda usadas para extrair fenóis com maior rendimento e maior variedade, são tóxicas e indesejáveis para exploração industrial, pois são irritantes para mucosas e olhos, além de utilizarem solventes inflamáveis e explosivos. Sendo assim, estudos relacionados à extração desses compostos estão relacionados a utilização de técnicas de extração sólido-líquido convencional com solventes eficientes e não tóxicos (KATSINAS et al., 2021).

O uso de solventes verdes para a valorização de resíduos ou subprodutos agroalimentares vem se destacando pelo seu potencial e capacidade de substituição aos solventes orgânicos convencionais, fornecendo processos mais ecológicos e sustentáveis (LAFKA et al., 2011). Os métodos atuais e inovadores de extração estão baseados no conceito e nos princípios da química verde, e que recebe a seguinte definição “A extração verde é baseada na descoberta e design de processos de extração que reduzirão o consumo de energia, permitirá o uso de solventes alternativos e produtos naturais renováveis e garantirão um extrato/produto seguro e de alta qualidade” (CHEMAT; VIAN; CRAVOTTO, 2012).

Ainda se aponta 3 soluções principais, que foram determinadas para demonstrar extração verde em escala tanto laboratorial quanto industrial para abordar um consumo ideal de matérias-primas, solventes e energia: (1) melhoria e otimização de processos existentes; (2) uso de equipamentos não dedicados; e (3) inovação em processos e procedimentos, mas também na descoberta de solventes alternativos (CHEMAT; VIAN; CRAVOTTO, 2012).



Portanto, associar técnicas eficientes e ingredientes verdes é uma forma de obtermos metodologias extrativas sustentáveis de produtos naturais. Aprimorando algumas propriedades das técnicas como automação, maior seletividade, maior eficiência de extração e consumo reduzido de solventes ou utilização de solventes verdes alternativos (ALARA et al., 2021).

Como alternativa de solvente natural e não tóxico encontra-se o 1,3 propanediol (1,3 PDO), apresenta nome comercial Zemea®, fabricado por DuPont Tate & Lyle e Shell. O 1,3 PDO é produzido através de processo biotecnológico e proveniente de recursos renováveis, apresenta diversas propriedades e potencial para uso industrial, com destaque para o setor cosmético (SAXENA et al., 2009). A produção usa *Escherichia coli* geneticamente modificada (*E. coli*), com os genes de *Saccharomyces cerevisiae* para produzir glicerol a partir de glicose e com os genes de *Klebsiella pneumoniae* para converter o glicerol em 1,3-propanediol, e utiliza xarope de milho como matéria-prima (DA SILVA RUY et al., 2021).

O 1,3 PDO é um líquido transparente, incolor e inodoro que é miscível em água, álcool e éteres, além de apresentar alta solubilidade e poder de solvência, possui alto grau de pureza, e por isso não causa irritação na pele (SILVA et al., 2014; MUSSI et al., 2021), seu uso é indicado para cosméticos, produtos de cuidados pessoais, alimentos, sabores, lavanderia, produtos de limpeza e produtos farmacêuticos. É ainda indicado como um solvente para extração botânica, tornando-o a opção exata para extrações de bioativos destinados ao cuidado da pele (DA SILVA RUY et al., 2021).

Segundo informações fornecidas pelo fabricante, o 1,3 PDO (Zemea®) é um agente emoliente, solvente, umectante e ainda aumenta a eficácia dos sistemas de conservantes. Possui certificações Ecocert, Halal e Orgânico, não é testado em animais e possui a denominação de vegano. A origem do 1,3 PDO é 100% natural. É um ingrediente multifuncional que pode melhorar a viscosidade, aumentar a estabilidade e ainda melhorar a permeação de ativos na pele (DURHAM; MILLER; DESALVO, 2010).

Iwasaki, Uchiyama e Nosaka (2023) demonstraram o potencial conservante do 1,3 PDO, através de sua análise pelo teste do desafio conservante, utilizando *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, dano à membrana celular pode ser a causa da sua alta atividade antimicrobiana. Enquanto o estudo de Pinto e colaboradores (2023),

demonstrou que o 1,3 PDO em todas as concentrações testadas aumentou a hidratação da pele, melhorou a função de barreira cutânea e reduziu a perda transepidermica de água.

### 3.5 O BAGAÇO DA OLIVA E SUA APLICAÇÃO EM PRODUTOS COSMÉTICOS

A fim de conceituar, produto cosmético é definido como qualquer substância ou mistura destinada a ser aplicada em contato com o exterior do corpo humano, tendo como objetivo, limpar, alterar a aparência, proteger ou manter o estado adequado ou ainda eliminar odores corporais. O termo “natural” refere-se ao que é extraído diretamente de plantas ou animais (FARIA-SILVA et al., 2022). Já “matéria-prima natural” é uma matéria-prima de origem vegetal, animal ou microbiológica. Os “produtos naturais” são desenvolvidos com ingredientes exclusivamente provenientes de plantas, fungos, algas, animais, microrganismos, minerais ou processados utilizando métodos físicos naturais, como moagem, secagem e fermentação natural. Por outro lado, ingredientes de origem natural englobam componentes cosméticos com mais de 50% de origem natural (ABNT NBR ISO 16128, 2018). Cosméticos veganos, baseados em ingredientes vegetais, excluem componentes de origem animal, mesmo que obtidos sem causar sofrimento ou morte (BOZZA et al., 2022).

O mercado de cosméticos atualmente está focado em diversos aspectos relacionados a um produto, abrangendo desde a origem da matéria-prima até a fabricação, descarte de embalagens e testes de eficácia. Em resposta a essa tendência, as indústrias cosméticas buscam atender à demanda por fornecimento sustentável de matérias-primas e formulações mais amigáveis ao meio ambiente. Nesse contexto, surge como alternativa o reaproveitamento de subprodutos da agroindústria, atendendo tanto ao setor cosmético quanto ao agroindustrial (RODRIGUES et al., 2017; OTERO et al., 2021).

Além da utilização de matérias-primas naturais e seguras, plataformas nanotecnológicas têm sido aplicadas para aprimorar e diferenciar os produtos destinados ao cuidado com a pele, já que a maioria dos compostos naturais e de origem vegetal apresentam instabilidade, a nanotecnologia é uma alternativa para superar as limitações na produção destes cosméticos (FARIA SILVA et al., 2022; NASTITI et al., 2017).

A utilização de ingredientes naturais e ecológicos, aliada a técnicas de extração sustentáveis, representa uma oportunidade para enfrentar esse desafio e atender às demandas dos consumidores. Já que aditivos naturais estão se tornando cada vez mais preferidos em comparação com os sintéticos, pois acredita-se que os antioxidantes sintéticos, usados amplamente na atualidade, possam promover efeitos indesejáveis na saúde humana (HERRERO et al., 2011; LAFKA et al., 2011).

O consumidor valoriza a questão do reaproveitamento no setor cosmético, e transformar matérias-primas atualmente desperdiçadas em produtos de alto valor agregado confere um perfil sustentável ao produto final. Subprodutos que anteriormente eram frequentemente descartados agora despertam grande interesse devido à sua composição rica em bioativos (RODRIGUES, OLIVEIRA, ALVES, 2023).

### **3.5.1 Bioativos do bagaço da oliva para aplicação em cuidados com a pele**

Os subprodutos da oliva surgem como uma alternativa promissora para o desenvolvimento de produtos para cuidados com a pele, graças à sua composição rica em compostos fenólicos. Visto que esses compostos desempenham funções benéficas, como atividade antioxidante, anti-inflamatória, atividade antimicrobiana e ações antienvhecimento (OTERO et al., 2021). Além disso, eles podem complementar a fotoproteção contra raios UVB e UVA quando adicionados em formulações fotoprotetoras (GALANAKIS; TSATALAS; GALANAKIS, 2018).

Muitos são os relatos sobre os efeitos nocivos da radiação UV na pele, ocasionando o seu fotoenvelhecimento, caracterizado por fibras de colágeno desorganizadas ou fragmentadas e pela degradação das fibras elásticas, causadas principalmente pela síntese de metaloproteinases de degradação da matriz (MMPs), o que resulta na formação de rugas, dificuldade de cicatrização e flacidez cutânea. Além disso, a poluição do ar, também causa danos à pele e resulta em estresse oxidativo, inflamação, dano ao DNA e até mesmo envelhecimento prematuro da pele (LEE; JOOHO; SHIN, 2020).

A utilização de ingredientes ativos como os polifenóis são necessários para retardar ou prevenir o envelhecimento da pele, suprimindo os efeitos nocivos dos raios UV (LEE; JOOHO; SHIN, 2020). Os extratos vegetais se destacam como alternativas promissoras para a reutilização dos compostos fenólicos do subproduto da oliva, proporcionando uma atividade antioxidante significativa por meio da sinergia de seus

compostos, atividade relevante sobre enzimas proteolíticas e capacidade de aumento da síntese de colágeno, apresentam-se assim como ingredientes antienvhecimento valorizados no mercado cosmético atual (RODRIGUES et al., 2015; NISA et al., 2024).

Esses compostos também exibem efeitos de redução à atividade da colagenase e da elastase, inibindo as enzimas responsáveis pela degradação do colágeno e da elastina na pele (LAVECCHIA; ZUORRO, 2015; RODRIGUES et al., 2017). Estudos mostram ainda ação inibitória sobre as enzimas hialuronidase e tirosinase, sugerindo o potencial dos bioativos derivados da oliva para uso tópico e cuidados com a pele (CÁDIZ-GURREA et al., 2021). Os compostos fenólicos são eficientes na diminuição da síntese de melanina, atuando como inibidores análogos da melanogênese, por possuírem uma estrutura semelhante à tirosina (NISA et al., 2024).

O envelhecimento é um processo natural complexo e inevitável, que causa gradualmente a deterioração das estruturas anatômicas e das funções fisiológicas do organismo, o primeiro indicador de envelhecimento em humanos é a pele, que mostra inúmeras mudanças, como afinamento, endurecimento, secura, grande tamanho de poros e rugas, aumento na atividade de certas enzimas como a colagenase, elastase e hialuronidase, resultando na redução da integridade estrutural e perda de função fisiológica da pele (NISA et al., 2024).

O envelhecimento intrínseco está associado ao processo natural de envelhecimento devido a fatores fisiológicos, como a senescência celular, que é desencadeada principalmente por estresse oxidativo nas células dérmicas. O envelhecimento extrínseco é o resultado de fatores ambientais, como radiação UV, mas também poluição, uso de tabaco, uso de algumas medicações, entre outros (RODRIGUES et al., 2023).

Wanitphakdeedecha e colaboradores (2020) realizaram um estudo com 36 voluntários para avaliar a melhoria da pele fotoenvelhecida após a aplicação de um creme à base de extrato de folha de oliva (SUPERHEAL® O-live Cream, PhytoCeuticals Inc., Hawthorne, NJ, EUA), após dois meses, os resultados representaram uma diminuição na perda de água transepidérmica e uma melhoria na textura e hidratação da pele, bem como uma redução nas manchas hiperpigmentadas e rugas.

Um estudo conduzido por Kishikawa e colaboradores (2015) avaliou e comprovou o potencial de extratos oriundos dos subprodutos do azeite (folhas, caules, flores, bagaço, polpa de frutas e sementes, preparados utilizando etanol e água) como tratamentos para a pele, examinando sua atividade biológica em aspectos como prevenção de foliculite, redução de manchas de envelhecimento, alergias e antienvelhecimento. Os resultados revelaram a redução da biossíntese de melanina em células B16, a inibição da liberação de grânulos contendo histaminas e citocinas em células RBL-2H3, a ativação da produção de colágeno e proliferação de fibroblastos pelos extratos de folhas e polpa de olivas.

Oliveira e colaboradores (2021) demonstraram que um extrato das folhas da oliveira foi capaz de inibir as enzimas tirosinase, elastase e colagenase, sugerindo seu potencial como agente para clareamento da pele, antienvelhecimento e antirrugas.

O estresse oxidativo pode estimular citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6), que desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória da pele, além de ativar NF- $\kappa$ B (complexo proteico responsável pelas respostas imunes), e sua desregulação está envolvida em várias doenças, inflamação e envelhecimento, pois induzir a expressão de MMPs. Esses estímulos externos também aumentam os níveis celulares de óxido nítrico (NO) e prostaglandina E2 (PGE2) ativando iNOS e ciclo-oxigenase 2 (COX-2), respectivamente (LEE; JOOHO; SHIN, 2020).

Resultados da capacidade anti-inflamatória *in vivo* foram observados com a avaliação de um nutracêutico, Alyvium® (Solvitae Medica, Madri, Espanha), que contém 500 mg de um extrato polifenólico de oliva, em pacientes com psoríase leve a moderada, durante 3 meses, resultou em melhoras das manifestações cutâneas, bem como uma redução de 25% na área afetada e no índice de gravidade. Já para o efeito anti-inflamatório tópico, foi testada uma formulação à base de hidroxitirosol (Fenolia® Eudermal Cream 15, P&P Farma, Turim, Itália), que demonstrou prevenir a inflamação e reparar a pele, sugerindo que pode ser eficaz na dermatite atópica leve a moderada. Uma diminuição de 42,30% e 45,97% da IL-1 $\alpha$  e IL-8, respectivamente, superior ao fármaco referência (dexametasona) (RODRIGUES et al., 2023).

Muitos estímulos externos também levam a um aumento na fosforilação da família MAPK, como a quinase regulada por sinal extracelular (ERK), a quinase *n*-

terminal c-jun (JNK), p38, p53 e p65, que contribuem para expressar MMPs. Pelo contrário, muitas células, incluindo fibroblastos dérmicos, têm um sistema para defender espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) chamado de via de sinalização do fator eritróide-2-relacionado ao fator de transcrição nuclear 2 (Nrf-2), que pode ser estimulada pelos polifenóis. Esta via acelera os níveis de expressão de genes que regulam processos como estabilidade proteica, autofagia, senescência e proteção contra estresse oxidativo e inflamação, a resposta antioxidante pela ativação do Nrf-2 promove a expressão de enzimas desintoxicantes e antioxidantes celulares (LEE; JOOHO; SHIN, 2020; BUCCIANTINI et al., 2021). Após a ativação do Nrf-2 e sua translocação para o núcleo, este se liga aos elementos de resposta antioxidante e atua na expressão de várias enzimas antioxidantes, incluindo superóxido dismutase (SOD), c-glutamilmcisteína sintetase (c-GCS), glutationa S-transferase (GST) e NADPH quinona oxidoreductase-1 (NQO1) (BUCCIANTINI et al., 2021).

Outras atividades biológicas estão relacionadas principalmente à capacidade dos compostos de modular algumas vias metabólicas e celulares (SERRELI; DEIANA, 2020). Os compostos fenólicos são reconhecidos por serem potentes inibidores de enzimas, como a aldose redutase, calcium ATPase, xantina oxidase (XO), ciclo-oxigenase (COX), lipoxigenase e fosfoinosítídeo 3-quinase (KARAK et al., 2019), devido ao fato que as estruturas fenólicas possuem a capacidade de interagir fortemente com as proteínas, e potencial de ligação entre seu anel benzênico e do seu grupo hidroxila (PEREIRA et al., 2009).

Além da sua capacidade de proteger o DNA contra o estresse oxidativo, os polifenóis inibem a disfunção mitocondrial e atenuam a peroxidação lipídica, inibindo os radicais livres, sustentando assim a estabilidade antioxidante endógena (BUCCIANTINI et al., 2021).

A utilização de compostos fenólicos na pele também contribui para a autorrenovação das células da epiderme, processo que visa substituir continuamente as células mortas, mas é prejudicado pelo envelhecimento da pele. Também apresentaram ter efeitos positivos sobre o aumento da longevidade das células da pele através das vias de sinalização de insulina (IGF), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), quinase regulada por sinal extracelular (ERK), sirtuínas 1 e 2 (Sirt-1 e Sirt-2), Forkhead-homeobox-type-O (FoxO) (NISA et al., 2024).

Segundo Oliveira e colaboradores (2021) extratos de folhas de oliveiras ricos em compostos fenólicos possuem alto poder antimicrobiano (microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos), podendo ser utilizados no tratamento de distúrbios dermatológicos ou ainda como conservante para produtos cosméticos.

Dessa forma, o bagaço da oliva destaca-se como uma fonte promissora e renovável para a obtenção de bioativos, já que os compostos fenólicos são considerados de grande relevância no cuidado com a pele e na produção de cosméticos inovadores. Esse reaproveitamento representa uma abordagem pioneira, proporcionando uma nova dimensão ao reuso e à valorização dos subprodutos provenientes da extração do azeite de oliva (RODRIGUES et al., 2015; LAMA-MUNÓZ et al., 2019). Segundo Rodrigues e colaboradores (2023) existem inúmeros produtos derivados de olivas no mercado cosmético, desses, alguns são provenientes dos extratos das folhas de oliveira e das águas residuais, porém não há produtos cosméticos baseados no bagaço da oliva.

### 3.6 NANOTECNOLOGIA

Os compostos fenólicos apresentam fácil degradação quando exposto ao estresse ambiental, podendo ainda apresentar liberação rápida, baixa solubilidade, difícil permeação cutânea, reduzida biodisponibilidade, limitando desta forma suas aplicações. Os compostos que se difundem pelo estrato córneo são geralmente partículas pequenas (até cerca de 500 Da), lipofílicos (logP 1–3), desta forma muitos ativos benéficos são excluídos por não apresentarem essas propriedades (NASTITI et al., 2017). A incorporação de compostos fenólicos vegetais em formulações estáveis e eficazes para aplicação tópica pode ser um processo desafiador (NISA et al., 2024). Diante destes desafios, tecnologias como a micro e a nanoencapsulação surgem como alternativas (ESFANJANI et al., 2016; LEE; JOOHO; SHIN, 2020).

A nanotecnologia é uma área da ciência voltada à pesquisa, desenvolvimento e manipulação de materiais, sistemas ou ainda dispositivos de dimensões nanométricas em pelo menos uma de suas dimensões (GONÇALVES, 2014). Uma das aplicações reconhecidas e benéficas da nanotecnologia é a veiculação de compostos bioativos em nanossistemas naturais para fins biológicos. Durante o processo de nanoencapsulamento, além da proteção contra a degradação, sua

bioatividade também é melhorada devido ao aumento da relação superfície-volume, oferecido pela redução do tamanho das partículas (ESFANJANI et al., 2016).

Devido ao seu tamanho, os nanocarreadores assemelham-se às estruturas biológicas, interagem facilmente com elas, tanto a nível intracelular como extracelular (GONÇALVES, 2014). Os nanocarreadores também são capazes de proteger as substâncias veiculadas frente à degradação química prematura e melhorar sua solubilidade aparente (OURIQUE et al., 2011).

Algumas opções para carregamento dos compostos fenólicos são as nanopartículas poliméricas, nanoportadores de caseína e ciclodextrinas, nanomicelas poliméricas, nanocristais (ESFANJANI et al., 2016), nanoemulsões, nanolipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas, carreadores lipídicos nanoestruturados (ESFANJANI; FARIDI; JAFARI, 2018).

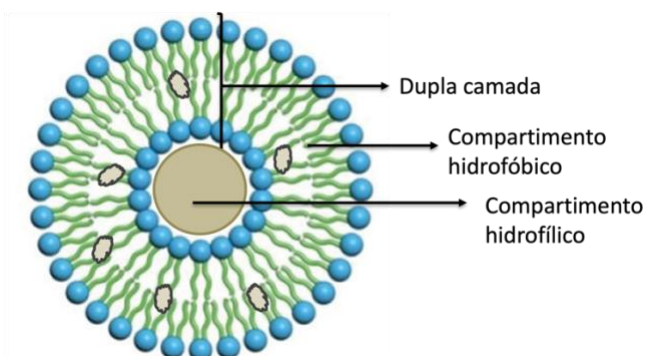
Já Gunes e colaboradores (2017) apresentaram carreadores vesiculares coloidais, os quais tem sido utilizados como ferramentas de entrega para o encapsulamento de fitoconstituintes e extratos de plantas como alternativas para superar as dificuldades de encapsulamento de extratos vegetais. Estes nanocarreadores vesiculares são biodegradáveis, e por isso, podem ser biocompatíveis, não imunogênicos, apresentam baixa toxicidade e melhoram penetração cutânea (GHARBAVI et al., 2018). Segundo Andishmand e colaboradores (2023), os nanocarreadores à base de lipídios, ou seja, as nanopartículas lipídicas sólidas, carreadores lipídicos nanoestruturados e os nanocarreadores vesiculares, têm baixa toxicidade, viabilidade de produção em larga escala, fácil síntese e alta biocompatibilidade.

Além do mais, os nanocarreadores vesiculares são formas regulares de bicamadas concêntricas, devido a presença de seus constituintes anfífilos em ambientes aquosos, as nanovesículas são formadas (figura 5). Devido à sua biocompatibilidade e natureza ajustável, as nanovesículas mostram potencial terapêutico significativo com base em sua carga biológica. Esses nanocarreadores, devido à sua maior capacidade de transferir bioativos para os tecidos-alvo, em comparação com os sistemas transportadores convencionais, tendem a reduzir os efeitos colaterais e a toxicidade de alguns bioativos.

As vantagens dos nanocarreadores vesiculares incluem encapsulamento e entrega de bioativos hidrofílicos e hidrofóbicos, alta biodisponibilidade, liberação



gradual e proteção dos bioativos, bem como o aumento de sua eficácia (ANDISHMAND et al., 2023). Na questão de permeação da pele, vários mecanismos contribuem para o seu aumento em uma nanovesícula, como o efeito dos seus componentes nos lipídios do estrato córneo e o potencial de flexibilidade suficiente para espremer através do estrato córneo intacto (NASTITI et al., 2017).



**Figura 5.** Imagem representativa de uma nanovesícula fosfolipídica e algumas de suas estruturas. Fonte: construção da autora.

A entrega de ativos à pele intacta por nanovesículas se deve possivelmente a alguns mecanismos de ação na modulação da permeabilidade da pele: (i) penetração intacta de vesículas nas diferentes camadas da pele (via intercelular e transcelular); (ii) vesículas lipídicas atuando como potenciadores de penetração por meio de sua propriedade de fluidização de lipídios da pele; (iii) entrega direta de ativos por “transferência complexa de colisão” entre o ativo pela bicamada lipídica da nanovesícula e a fase superficial do estrato córneo; e (iv) a entrega transdérmica melhorada por vesícula lipídica através de vias apêndices (como exemplo, folículos pilosos e ductos sudoríparos). Os mecanismos envolvidos dependem de alguns fatores, como a composição da nanoformulação e o tamanho da partícula, considera-se que nanovesículas com diâmetros  $\leq 300$  nm são capazes de alcançar as camadas mais profundas da pele (HUA, 2015).

Nas nanovesículas constituídas por fosfolipídeos, as ligações de hidrogênio entre as partes polares (grupos hidroxilas) dos compostos fenólicos são formadas com a cabeça hidrofílica de fosfolipídios, como a fosfatidilcolina extraída da soja. Em geral, nesses sistemas, uma ou mais moléculas de fosfatidilcolina contêm um composto fenólico, e consequentemente, os bioativos permanecem intactos (PACHUAU et al., 2021).

As nanovesículas baseadas em lipídios têm sido usadas para encapsular uma variedade de agentes terapêuticos, incluindo moléculas de fármacos para terapia gênica e agentes bioativos (fatores de crescimento e citocinas), em formulações tópicas demonstrou melhorar o tratamento de condições como dermatite atópica, psoríase, acne, dor inflamatória, melanoma, cicatrização de feridas e entrega transdérmica de agentes sistêmicos para vacinas, diabetes (insulina) e terapia de reposição hormonal (estrogênio) (HUA, 2015).

Na área cosmética os nanossistemas estão presentes em cremes antienvhecimento, clareadores, hidratantes, xampús, condicionadores, cremes dentais, maquiagens, loções pós-barba, desodorantes, protetores solares, perfumes, esmaltes e sabonetes (FARIA-SILVA et al., 2022). “Nanocosmético” foi conceituado em 2007 por Fronza e colaboradores como uma formulação cosmética que possui ativos ou outros ingredientes nanoestruturados, e que desta forma, apresenta propriedades superiores quanto ao seu desempenho quando comparada a produtos convencionais.

Já o conceito de “nanotecnologia verde” aplica os princípios da química verde ao planejamento de novos nanomateriais, visando gerar um impacto significativo no desenvolvimento de tecnologias e produtos ecológicos, gerando benefícios para a sustentabilidade ambiental, através do emprego de técnicas sustentáveis e ingredientes renováveis. O reaproveitamento de resíduos ou subprodutos, a aplicação de extratos vegetais para produção de nanossistemas surgem como alternativas sustentáveis para o desenvolvimento de nanoestruturas naturais (FARIA-SILVA et al., 2022).

Yepes-Molina e colaboradores (2021) demonstraram que nanovesículas lipídicas derivadas de compostos vegetais poderiam servir como nanocarreadores para um extrato da casca da romã para aplicação tópica. As nanovesículas não apresentaram citotoxicidade em queratinócitos humanos (HaCAT) e ainda protegeram as células contra metais pesados e radiação UV-B através de uma redução do estresse oxidativo, ocasionando uma diminuição de danos à membrana celular devido à redução da peroxidação lipídica e à prevenção de mutações no DNA.

#### **4. CAPÍTULO I**

***Analysis of the phenolic composition and antioxidant activity of sustainable extracts obtained through the reuse of olive pomace***

---



## APRESENTAÇÃO DO CAPÍTULO I

O aumento da demanda pelo azeite de oliva gerou um crescimento no número das indústrias de processamento de olivas e, como consequência, o aumento da quantidade de resíduos gerados pela produção do azeite. Esses resíduos da extração representam cerca de 85% da produção olivícola e quando não tratados e descartados no meio ambiente podem se tornar um problema ambiental. Dentre os resíduos gerados, destaca-se o bagaço da oliva, visto que esse resíduo é rico em compostos fenólicos com propriedades biológicas, que despertam interesse no setor produtivo.

Observando a composição fitoquímica desse bagaço é possível considerá-lo como uma matéria-prima para obtenção de compostos ativos para o cuidado com a pele, para o setor farmacêutico, alimentício e de suplementação alimentar. O reaproveitamento desse subproduto na criação de produtos com valor agregado contribui para um ecossistema circular de economia. O processo de extração é o primeiro passo para obter os compostos naturais de interesse das matérias-primas. Portanto, a seleção do método extrativo é uma consideração importante no planejamento da recuperação destes bioativos de interesse, buscando a adoção de técnicas e equipamentos ecologicamente corretos.

Neste contexto, o primeiro capítulo desta tese é composto por um artigo que apresenta o desenvolvimento de um processo extrativo eficaz e sustentável dos bioativos do bagaço da oliva e análises *in vitro* destes extratos.

O conteúdo do Capítulo I, que no texto completo desta tese está no intervalo compreendido entre as páginas 69 a 118, foi suprimido por tratar-se de um manuscrito destinado para publicação em periódico científico.



## 5. CAPÍTULO II

*Natural nanotechnological formulation containing extract from olive pomace:  
biological activities in vitro for cosmetic applications*

---





## APRESENTAÇÃO DO CAPÍTULO II

O bagaço da oliva é uma biomassa abundante e renovável capaz de oferecer bioativos com propriedades biológicas para o cuidado com a pele. Um método de extração viável e eficaz na recuperação dos compostos de interesse foi demonstrado no capítulo anterior. Com o propósito de aprimorar as propriedades encontradas nesse extrato o segundo capítulo desta tese apresenta o desenvolvimento de um nanocarreador composto por ingredientes de origem natural e vegetal, propondo uma composição inovadora, frente às técnicas e composições convencionais já empregadas e descritas.

Com o propósito de analisar especificamente o potencial para aplicação em cosméticos do extrato do bagaço da oliva e do nanocarreador natural suas propriedades foram avaliadas em diferentes parâmetros de atividades relacionadas à saúde da pele.

O conteúdo do Capítulo II, que no texto completo desta tese está no intervalo compreendido entre as páginas 123 a 160, foi suprimido por tratar-se de um manuscrito em preparação para publicação em periódico científico.



## **6. CAPÍTULO III**

### ***Relatório descritivo de patente de invenção***

---



## APRESENTAÇÃO DO CAPÍTULO III

O terceiro capítulo desta tese apresenta o documento descritivo da patente de invenção, compreendendo o processo produtivo do extrato do bagaço da oliva e a composição do nanocarreador natural contendo esse extrato, pedido sob número do processo BR 20240036697.

A proteção da propriedade intelectual, especificamente no campo da proteção industrial e, mais especificamente ainda, no âmbito das patentes de invenção, desempenha um papel crucial na promoção da inovação tecnológica. Ela viabiliza a transição do conhecimento gerado para sua exploração no mercado.

O conceito de patente de invenção pode ser definido como um título temporário de propriedade concedido pelo Estado ao(s) titular(es) de uma invenção ou modelo de utilidade, conferindo a eles o direito exclusivo de comercializar sua criação por um período determinado. Com a carta patente em mãos, o titular da tecnologia pode impedir que terceiros disponham indevidamente da invenção. As patentes de invenção referem-se a produtos ou processos que atendam aos requisitos de atividade inventiva, novidade e aplicação industrial (INPI). Essencialmente, uma patente de invenção está associada a um produto ou processo que não existe no estado da técnica (RIBEIRO; KLEIN, 2014).

O processo de obtenção da patente de invenção pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento econômico ao incentivar investimentos em pesquisa e desenvolvimento. Além disso, ao exigir a divulgação detalhada da invenção, contribui para o avanço do conhecimento científico e tecnológico ao compartilhar informações com a comunidade acadêmica e industrial. Essa troca de informações também pode gerar parcerias estratégicas, impulsionando o desenvolvimento de novos produtos e soluções para problemas da sociedade.

O conteúdo do Capítulo III, que no texto completo desta tese está no intervalo compreendido entre as páginas 165 a 209, foi suprimido por tratar-se de um Relatório Descritivo de Patente de Invenção que foi depositado junto ao INPI.



## **7. CAPÍTULO IV**

***Da pesquisa ao empreendedorismo: transformando conhecimento técnico-científico em soluções para sociedade***

---





## APRESENTAÇÃO DO CAPÍTULO IV

O quarto capítulo desta tese visa demonstrar a participação da autora, bem como a seleção desta pesquisa em eventos, jornadas, programas de fomento, iniciativas de desenvolvimento empreendedor, relacionados à inovação. Todas as experiências vivenciadas nestas oportunidades contribuíram para o aprimoramento e desenvolvimento desta pesquisa em diferentes âmbitos. Isso não apenas fortaleceu o embasamento teórico da pesquisa, mas também permitiu adaptações metodológicas e estratégicas em resposta às demandas do ambiente atual.

Conseqüentemente, essas iniciativas colaboraram para que a pesquisa alcançasse a sociedade, gerando valor, fomentando a geração de tecnologias inovadoras e a parceria entre academia e o setor empresarial, impulsionando o desenvolvimento sustentável. Além disso, individualmente, as experiências citadas proporcionaram um significativo crescimento profissional para a autora, assim como a oportunidade de aprimorar as habilidades de comunicação, aperfeiçoar a capacidade de liderança e desenvolver competências essenciais em gestão de projetos.

Também é apresentada a Nun Tecnologia Sustentável, uma empresa de base tecnológica criada com base nas proposições desta pesquisa, que, por meio de uma interação acadêmica com a UFRGS, pode produzir e comercializar os produtos desenvolvidos e derivados nesta tese.

O conteúdo do Capítulo IV, que no texto completo desta tese está no intervalo compreendido entre as páginas 215 a 221, foi suprimido para assegurar o sigilo empresarial, assim como a confidencialidade do Pedido de Patente de Invenção.



## 8. DISCUSSÃO GERAL

---



## APRESENTAÇÃO

A seção 8 desta tese, intitulada 'Discussão Geral', compreendendo as páginas 225 a 241 do texto completo deste documento, foi omitida para preservar a confidencialidade do conteúdo para as publicações em periódicos científicos e do Pedido de Patente de Invenção associado.



## **9. CONCLUSÕES**

---





- Foi desenvolvido um processo de produção sustentável, viável e eficiente para a obtenção de um extrato a partir do bagaço da oliveira, e o 1,3 propanediol demonstrou ser um solvente natural adequado para a obtenção desse extrato.
- A análise simultânea da oleuropeína e do hidroxitirosol confirmou a presença desses compostos nos extratos analisados.
- Foram encontrados 33 compostos fenólicos no extrato do bagaço da oliveira avaliado e suas presenças foram confirmadas.
- Os extratos apresentaram capacidade antioxidante, quando analisados em diferentes concentrações e quando incorporados em bases cosméticas, foram capazes de desativar os radicais ABTS e DPPH. Os extratos do bagaço da oliveira também foram capazes de inibir a oxidação do betacaroteno no sistema betacaroteno/ ácido linoleico.
- O extrato do bagaço da oliveira demonstrou capacidade antiglicante.
- Foram desenvolvidos nanocarreadores contendo o extrato do bagaço da oliveira em duas concentrações (1 e 3 mg/mL), sua composição consiste em ingredientes naturais e de fontes vegetais, esses nanocarreadores apresentaram características físico-químicas condizentes com nanossistemas vesiculares e adequadas para sua aplicação proposta.
- Em análises preliminares de segurança e eficácia, o extrato do bagaço da oliveira não apresentou efeitos citotóxicos nas concentrações abaixo de 0,1 mg/mL e o nanocarreador natural (1mg/mL de extrato não apresentou efeitos citotóxicos nas concentrações abaixo de 1 mg/mL no ensaio *in vitro* realizado. Quanto a análise de eficácia, o extrato do bagaço da oliveira demonstrou potencial para estimular a proliferação de queratinócitos humanos, sugerindo um potencial de estimular a renovação celular na epiderme. O nanocarreador (1 mg/mL de extrato) estimulou a proliferação de queratinócitos e de fibroblastos humanos, sugerindo um potencial de estimular a renovação celular na epiderme e na derme.
- O nanocarreador contendo 3 mg/mL do extrato demonstrou maior capacidade antioxidante quando comparado ao nanocarreador com 1 mg/mL do extrato.
- Tanto o extrato do bagaço da oliveira quanto o nanocarreador natural (3 mg/mL) demonstraram capacidade de inibir a enzima tirosinase, com resultados superiores para o nanocarreador. Além disso, o nanocarreador natural

apresentou o maior potencial para inibir a enzima hialuronidase, seguido pelo extrato, ambos com valores significativamente superiores ao acetato de tocoferol na concentração mais baixa.

- O extrato do bagaço da oliva e o nanocarreador natural (3 mg/mL) mostraram um estímulo significativo à expressão de FoxO3, SIRT-1 e SIRT-3, marcadores associados à longevidade celular, quando comparados, o nanocarreador apresentou resultados significativamente superiores ao extrato. Além disso, ambas as amostras estimularam a produção de colágeno tipo I em fibroblastos, sendo novamente observados resultados significativamente melhores com o nanocarreador. Esses achados indicam potencial aplicação para fins antienvelhecimento cutâneo.
- Os níveis dos marcadores inflamatórios IL-6 e TNF- $\alpha$  foram significativamente reduzidos tanto pelo extrato do bagaço da oliva quanto pelo nanocarreador natural, indicando um potencial anti-inflamatório dessas amostras.
- Tanto o extrato quanto o nanocarreador demonstraram eficácia na redução da produção de grânulos de melanina, ao comparar as amostras, destaca-se que o nanocarreador natural que apresentou os resultados mais expressivos.
- Estes resultados destacam a eficiência do processo de produção desenvolvido, bem como o potencial e a aplicabilidade prática do extrato obtido do bagaço da oliva. Representam contribuições significativas não apenas para a valorização e reaproveitamento deste subproduto, mas também para a olivicultura em geral.
- Devido aos resultados promissores obtidos nesta pesquisa, foi submetido um pedido de patente ao INPI para proteger a propriedade intelectual dos produtos desenvolvidos. Essa medida visa facilitar sua produção e comercialização no mercado, reconhecendo seu potencial inovador e agregando valor à esta tese.
- Foi estabelecida uma empresa de base tecnológica, baseada *nas proposições* desta pesquisa, contribuindo assim para o avanço tecnológico, científico e econômico da sociedade.





- Realizar ensaios adicionais de caracterização do nanocarreador: Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS, do inglês: *small angle X-ray scattering*) e Crio-Microscopia Eletrônica de Transmissão (Cryo-TEM do inglês: *cryo-transmission electron microscopy*).
- Conduzir um ensaio clínico com o extrato do bagaço da oliva e com o nanocarreador natural, com o objetivo de avaliar potencial de reações cutâneas, referentes a segurança (irritação cutânea primária e acumulada, fotoirritação e alergenicidade ou sensibilidade cutânea), eficácia (sinais antienvelhecimento, hidratação, efeito clareador de manchas e eficácia antiacne e comedolítica).
- Conduzir nova pesquisa para verificar a possibilidade de extração de novos compostos do bagaço da oliva, como biopolímeros e pigmentos naturais.



## 11. REFERÊNCIAS

---





ABBATTISTA, R. et al. Bioactive compounds in waste by-products from olive oil production: Applications and structural characterization by mass spectrometry techniques. **Foods**, v. 10, n. 6, p. 1236, 2021.

ABDI (Associação Brasileira de Desenvolvimento Industrial); ABIHPEC (Associação Brasileira da Indústria de Higiene pessoal, Perfumaria e Cosméticos); SEBRAE (Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas). Guia de Microbiologia: Controle microbiológico na indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. Procedimentos, parâmetros, orientações e metodologias analíticas. 1. Ed, 2015. Disponível em: <https://superaparque.com.br/upload/20160516-100554-GuiaMicrobiologia.pdf>. Acesso em: 8 abril de 2024.

ABNT NBR ISSO 16128-1. (2018). Diretrizes sobre definições técnicas e critérios para ingredientes e produtos cosméticos naturais e orgânicos. Parte 1: Definições para ingredientes. Acesso em: 21 de julho de 2023.

AGOURRAM, A. et al. Phenolic content, antioxidant potential, and antimicrobial activities of fruit and vegetable by-product extracts. **International Journal of Food Properties**, v. 16, n. 5, p. 1092-1104, 2013.

ALARA, O. R. et al. Extraction of phenolic compounds: A review. **Current Research in Food Science**, v. 4, p. 200-214, 2021.

ALEGRANSI, C. et al. Avaliação do efeito antioxidante de cipó-mil-homens (*Aristolochia triangularis* Cham.) em eritrócitos de pacientes com doenças neurodegenerativas. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, e58710514903, 2021.

ALIAKBARIAN, B. et al. (2015). Effect of encapsulating agent on physical-chemical characteristics of olive pomace polyphenols-rich extracts. **Chemical Engineering Transactions**, v. 43, p. 97-102, 2015.

ALÚDATT, M. H. et al. Optimisation, characterization and quantification of phenolic compounds in olive cake. **Food Chemistry**, v.123, p.117-122, 2010.

AN, L. et al. Identification and screening of natural neuraminidase inhibitors from reduning injection via one-step high-performance liquid chromatography-fraction collector and UHPLC/Q-TOF-MS. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2020, p. 1-11, 2020.

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green chemistry: principles and practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301-312, 2010.

ANDISHMAND, H. et al. Nano-delivery systems for encapsulation of phenolic compounds from pomegranate peel. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 311, p. 102833, 2023.

ANDREADOU, I. et al. Oleuropein prevents doxorubicin-induced cardiomyopathy interfering with signaling molecules and cardiomyocyte metabolism. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.69, p. 4-16, 2014.

ANNAB, H. et al. A proposal for the sustainable treatment and valorisation of olive mill wastes. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v.7, n. 1, p. 102803, 2019.

AUSPIN. Agência USP de inovação. **O que significa startup? (2019)**. Disponível em: <https://www.inovacao.usp.br/o-que-significa-startup/>. Acesso em: 20/02/2024.

AVOLA, R. et al. Hydroxytyrosol from olive fruits prevents blue-light-induced damage in human keratinocytes and fibroblasts. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 6, p. 9065-9076, 2019.

BAGATINI, L. et al. Evaluation of Eugenia uniflora L. leaf extracts obtained by pressurized liquid extraction: Identification of chemical composition, antioxidant, antibacterial, and allelopathic activity. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 35, p. 101214, 2023.

BAKER, P. W.; CHARLTON, A. A comparison in protein extraction from four major crop residues in Europe using chemical and enzymatic processes-a review. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 59, p. 102239, 2020.

BALASUNDRAM, N.; SUNDRAM, K.; SAMMAN, S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. **Food chemistry**, v. 99, n. 1, p. 191-203, 2006.

BELGHITH, Y. et al. Intensification of Biophenols Extraction Yield from Olive Pomace Using Innovative Green Technologies. **Biomolecules**, v. 13, n. 1, p. 65, 2023.

BELLUMORI, M. et al. Recovery and stability over time of phenolic fractions by an industrial filtration system of olive mill wastewaters: a three-year study. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 7, p. 2761-2769, 2017.

BENINCASA, C. et al. Dried destoned virgin olive pomace: a promising new by-product from pomace extraction process. **Molecules**, v. 26, n. 14, p. 4337, 2021.

BÖHMER-MAAS, B. et al. Optimization of the extraction of phenolic compounds from olive pomace using response surface methodology. *Revista Ceres*, v. 67, n. 3, p. 181–190, 2020.

BOISSY, R. E.; MANGA, P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. **Pigment Cell Research**, v. 17, n. 3, p. 208-214, 2004.

BOSKOU, D.; BLEKAS, G.; TSIMIDOU, M. Phenolic compounds in olive oil and olives. **Current Topics in Nutraceutical Research**, v. 3, n. 2, p. 125-136, 2005.

BOZZA, Annalisa et al. Current regulatory and market frameworks in green cosmetics: The role of certification. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 30, p. 100851, 2022.

BRAVO, L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 11, p. 317–333, 1998.

BUCCIANTINI, M. et al. Olive polyphenols: Antioxidant and anti-inflammatory properties. **Antioxidants**, v. 10, n. 7, p. 1044, 2021.

CÁDIZ-GURREA, K. L. et al. Olive Fruit and Leaf Wastes as Bioactive Ingredients for Cosmetics—A Preliminary Study. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 1-18, 2021.

CAPANOGLU, E.; NEMLI, E.; TOMAS-BARBERAN, F. Novel approaches in the valorization of agricultural wastes and their applications. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 70, n. 23, p. 6787-6804, 2022.

CAPRIOTTI, A. L. et al. Comparison of extraction methods for the identification and quantification of polyphenols in virgin olive oil by ultra-HPLC-QToF mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 158, p. 392-400, 2014

CARRARA, M. *et al.* Potential of Olive Oil Mill Wastewater as a Source of Polyphenols for the Treatment of Skin Disorders: A Review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 26, p. 7268–7284, 2021.

CEA PAVEZ, I. et al. Obtaining an extract rich in phenolic compounds from olive pomace by pressurized liquid extraction. **Molecules**, v. 24, n. 17, p. 3108, 2019.

CENTRONE, M. et al. Antioxidant efficacy of olive by-product extracts in human colon HCT8 cells. **Foods**, v. 10, n. 1, p. 11, 2020.

ČEPO, D. Vi. et al. Valorization of olive pomace-based nutraceuticals as antioxidants in chemical, food, and biological models. **Molecules**, v. 23, n. 8, 2018.

CHANIOTI, S.; TZIA, C. Extraction of phenolic compounds from olive pomace by using natural deep eutectic solvents and innovative extraction techniques. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 48, p. 228–239, 2018.

CHEMAT, F.; VIAN, M.; CRAVOTTO, G. Green extraction of natural products: Concept and principles. *International journal of molecular sciences*, v. 13, n. 7, p.8615-8627, 2012.

CONTRERAS, M. M. et al. Olive pomace-derived biomasses fractionation through a two-step extraction based on the use of ultrasounds: Chemical characteristics. **Foods**, v. 10, n. 1, p. 111, 2021.

CORDERO, J. G. et al. Benefit of Oleuropein Aglycone for Alzheimer's Disease by Promoting Autophagy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1-12, 2018.

CRIADO-NAVARRO, I. et al. Monitoring the partition of bioactive compounds in the extraction of extra virgin olive oil. **LWT**, v. 162, p. 113433, 2022.

- ĆUJIĆ, N. et al. Optimization of polyphenols extraction from dried chokeberry using maceration as traditional technique. **Food chemistry**, v. 194, p. 135-142, 2016.
- DANISE, T. et al. White poplar (*Populus alba* L.) leaf waste recovery and intercropping outcome on its polyphenols. **Industrial Crops and Products**, v. 171, p. 113866, 2021.
- DA ROSA, G. S. et al. Comparison of microwave, ultrasonic and conventional techniques for extraction of bioactive compounds from olive leaves (*Olea europaea* L.). **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 58, p. 102234, 2019.
- DA SILVA RUY, A. D. et al. Catalysts for glycerol hydrogenolysis to 1, 3-propanediol: A review of chemical routes and market. **Catalysis Today**, v. 381, p. 243-253, 2021.
- DE BOCK, M. et al. Olive (*Olea europaea* L.) Leaf Polyphenols Improve Insulin Sensitivity in Middle-Aged Overweight Men: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. **Plos One**, v. 8, n. 3, p. 57622, 2013.
- DE BRUNO, A. et al. Antioxidant quantification in different portions obtained during olive oil extraction process in an olive oil press mill. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 101, n. 3, p. 1119-1126, 2021.
- DERMECHE S. et al. Olive mill wastes: Biochemical characterizations and valorization strategies. **Process Biochem**, v. 48, n.10, p. 1532-1552, 2013.
- DIFONZO, G. et al. Functional compounds from olive pomace to obtain high-added value foods—a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 101, n. 1, p. 15-26, 2021.
- DOMINGUES, E. et al. Olive oil extraction industry wastewater treatment by coagulation and Fenton's process. **Journal of Water Process Engineering**, v. 39, p. 101818, 2021.
- DONNER, M.; RADIĆ, I. Innovative circular business models in the olive oil sector for sustainable mediterranean agrifood systems. **Sustainability**, v. 13, n. 5, p. 2588, 2021.
- DONNER, M. et al. Implementation of circular business models for olive oil waste and by-product valorization. **Resources**, v. 11, n. 7, n. 68, p. 1-18, 2022.
- DURANTE, M. et al. Application of response surface methodology (RSM) for the optimization of supercritical CO<sub>2</sub> extraction of oil from patè olive cake: Yield, content of bioactive molecules and biological effects *in vivo*. **Food Chemistry**, v. 332, p. 127405, 2020.
- DURHAM, R. F.; MILLER, R.; DeSalvo, J. W. **Personal Care Magazine**, p. 73-76, 2010. Disponível em:  
<https://www.essentialingredients.com/pdf/ZemeaNaturalGlycolReplacement.pdf>.

DZIALO, M. et al. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 2, p. 160, 2016.

EMMA, M. R. et al. Potential uses of olive oil secoiridoids for the prevention and treatment of cancer: A narrative review of preclinical studies. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 3, p. 1234, 2021.

ESFANJANI, A. F.; JAFARI, S. M. Biopolymer nanoparticles and natural nano-carriers for nano-encapsulation of phenolic compounds. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 146, p. 532-543, 2016.

ESFANJANI, A. F.; ASSADPOUR, E.; JAFARI, S. M. Improving the bioavailability of phenolic compounds by loading them within lipid-based nanocarriers. **Trends in Food Science & Technology**, v. 76, p. 56-66, 2018.

ESPARZA, Irene et al. Stability of phenolic compounds in grape stem extracts. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 720, 2020.

EXPÓSITO-DÍAZ, A. et al. Influence of genetic and interannual factors on bioactive compounds of olive pomace determined through a germplasm survey. **Food Chemistry**, v. 378, p. 132107, 2022.

ESTUPIÑAN, O. R. et al. Vitamin D3 loaded niosomes and transfersomes produced by ethanol injection method: identification of the critical preparation step for size control. **Foods**, v. 9, n. 10, p. 1367, 2020.

ETZKOWITZ, H; KLOFSTEN, M. **The innovation region: toward a theory of knowledge - based regional development**. *R&D Management* 35, MA, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2005.

ETZKOWITZ, H.; ZHOU, C. Hélice Tríplice: inovação e empreendedorismo universidade-indústria-governo. **Estudos avançados**, v. 31, p. 23-48, 2017.

FARAH, O. E.; CAVALCANTI, M.; MARCONDES, L. P. **Empreendedorismo estratégico: criação e gestão de pequenas empresas**. Cengage Learning, 2020.

FARIA-SILVA, Ana Catarina et al. Application of natural raw materials for development of cosmetics through nanotechnology. In: **Nanotechnology for the Preparation of Cosmetics Using Plant-Based Extracts**. Elsevier, 2022. p. 157-201.

FERNÁNDEZ-POYATOS, M. P.; RUIZ-MEDINA, A.; LLORENT-MARTÍNEZ, E. J. Phytochemical profile, mineral content, and antioxidant activity of *Olea europaea* L. cv. Cornezuelo table olives. Influence of *in vitro* simulated gastrointestinal digestion. **Food chemistry**, v. 297, p. 124933, 2019.

FERNÁNDEZ-PRIOR, M. Á. et al. Deep eutectic solvents improve the biorefinery of alperujo by extraction of bioactive molecules in combination with industrial thermal treatments. **Food and Bioproducts Processing**, v. 121, p. 131-142, 2020.

FERREIRA, W. et al. Potencial antitumoral dos compostos fenólicos de produtos da oliveira (*Olea europaea L.*): uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e22101320733-e22101320733, 2021.

FOTI, M. C.; DAQUINO, C.; GERACI, C. Electron-transfer reaction of cinnamic acids and their methyl esters with the DPPH• radical in alcoholic solutions. **The Journal of organic chemistry**, v. 69, n. 7, p. 2309-2314, 2004.

FRONZA, T. et al. Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios. **Porto Alegre: UFRGS**, 2007.

GALANAKIS, C. M.; TORNBERG, E.; GEKAS, V. Clarification of high-added value products from olive mill wastewater. **Journal of Food Engineering**, v. 99, n. 2, p. 190-197, 2010.

GALANAKIS, C. M. Recovery of high added-value components from food wastes: Conventional, emerging technologies and commercialized applications. **Trends in Food Science & Technology**, v. 26, n. 2, p. 68-87, 2012.

GALANAKIS, C. M.; TSATALAS, P.; GALANAKIS, L. M. Implementation of phenols recovered from olive mill wastewater as UV booster in cosmetics. **Industrial Crops and Products**, v. 111, p. 30-37, 2018.

GARAVAND, F. et al. Encapsulation of phenolic compounds within nano/microemulsion systems: A review. **Food Chemistry**, v. 364, p. 130376, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130376>

GARCIA, R.; FURTADO, J. **Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil: Cadeia cosméticos** (UNICAMP-IE-NEIT): Campinas, 2002.

GHANBARI, A. et al. Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea europaea L.*) - A Review. **International Journal of Molecular Science**, v. 13, p. 3291-3340, 2012.

GHARBAVI, M. et al. Niosome: a promising nanocarrier for natural drug delivery through blood-brain barrier. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2018, 2018.

GHOMARI, O. et al. Phenolic profile (HPLC-UV) of olive leaves according to extraction procedure and assessment of antibacterial activity. **Biotechnology Reports**, v. 23, p. e00347, 2019.

GIL-MARTÍN, E. et al. Influence of the extraction method on the recovery of bioactive phenolic compounds from food industry by-products. **Food Chemistry**, v. 378, p. 131918, 2022.

GOLDSMITH, C. D. et al. The olive biophenols oleuropein and hydroxytyrosol selectively reduce proliferation, influence the cell cycle, and induce apoptosis in

pancreatic cancer cells. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 7, p. 1937, 2018.

GOMES, G. S. et al. Nanotechnology-based alternatives for the topical delivery of immunosuppressive agents in psoriasis. **International journal of pharmaceuticals**, v. 631, p. 122535, 2023.

GÓMEZ-CRUZ, I. et al. Valorisation of exhausted olive pomace by an eco-friendly solvent extraction process of natural antioxidants. **Antioxidants**, v. 9, n. 10, p. 1010, 2020.

GONÇALVES, J. **Nanotecnologia Aplicada à Pele**. 2014. 73 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2014.

GORZYNIK-DEBICKA, M. et al. Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 3, p. 686, 2018.

GRIZENDI, E. Manual de orientações gerais sobre inovação. **Brasília: Ministério das Relações Exteriores**, 2011. Disponível em: <http://www2.pelotas.ifsul.edu.br/ralleman/Eng.%20Elétrica%20-%20PROJETO%20INTEGRADOR%20I,%20II%20E%20III/Projeto%20Integrador%20I/Inovação/MRE%20-%20Manual%20de%20Inovação%202011.pdf>. Acesso: 02 de fevereiro de 2024.

GUGLEVA, V. et al. Dermal drug delivery of phytochemicals with phenolic structure via lipid-based nanotechnologies. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 9, p. 837, 2021.

GULLÓN, P. et al. Valorization of by-products from olive oil industry and added-value applications for innovative functional foods. **Food Research International**, v. 137, 109683, 2020.

GUNES, A. et al. Niosomes of Nerium oleander extracts: *In vitro* assessment of bioactive nanovesicular structures. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 37, p. 158-165, 2017.

GUO, W. et al. The protective effects of hydroxytyrosol against UVB-induced DNA damage in HaCaT cells. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 24, n. 3, p. 352-359, 2010.

HAJIEVA, P. The effect of polyphenols on protein degradation pathways: implications for neuroprotection. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 159, 2017.

HERRERO, M. et al. New possibilities for the valorization of olive oil by-products. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 42, p. 7511-7520, 2011.

HIDAYAT, R.; WULANDARI, P. Methods of Extraction: Maceration, Percolation and Decoction. **Eureka Herba Indonesia**, v. 2, n. 1, p. 68-74, 2021.

HUA, S. Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, p. 149741, 2015.

IBRAOLIVA. Instituto Brasileiro de Olivicultura. **Produção de Azeites do RS**. Pró-Oliva. Disponível em: <https://www.agricultura.rs.gov.br/pro-oliva>. Acesso em 4 fevereiro de 2024.

IWASAKI, T.; UCHIYAMA, R.; NOSAKA, K. Difference in Anti-microbial Activity of Propan-1, 3-diol and Propylene Glycol. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 71, n. 1, p. 74-77, 2023.

INPI. Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Guia Básico. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/guia-basico>. Acesso: 3 de fevereiro de 2024.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz. v. 1: **Métodos químicos e físicos para análise de alimentos**, 3. ed. S.o Paulo: IMESP, 1985. p. 21-22.

IOC. INTERNATIONAL OLIVE OIL COUNCIL. **Brasil Olive oil imports**. Madri (Espanha): International Olive Oil Council. 2015. Disponível em: <http://www.internationaloliveoil.org/>. Acesso em: 01/04/2023.

JERMAN KLEN, T. et al. Phenolic profiling of olives and olive oil process-derived matrices using UPLC-DAD-ESI-QTOF-HRMS analysis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 15, p. 3859-3872, 2015.

JURGILEVICH, A. et al. Transition towards circular economy in the food system. **Sustainability**, v. 8, n. 1, p. 69, 2016.

JURMANOVIĆ, S. et al. Utilization of olive pomace as a source of polyphenols: Optimization of microwave-assisted extraction and characterization of spray-dried extract. **Journal of Food and Nutrition Research**, v. 58, n. 1, p. 51-62, 2019.

KALOGIOURI, N. P. et al. Characterization of the Phenolic Fingerprint of Kolovi Extra Virgin Olive Oils from Lesvos with Regard to Altitude and Farming System Analyzed by UHPLC-QTOF-MS. **Molecules**, v. 26, n. 18, p. 5634, 2021.

KARAK, P. Biological activities of flavonoids: an overview. **International Journal of Pharmaceutical Science and Research**, v. 10, n. 4, p. 1567-1574, 2019.

KATSINAS, N. et al. Pressurized Liquid Extraction Optimization from Supercritical Defatted Olive Pomace: A Green and Selective Phenolic Extraction Process. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 9, p. 5590-5602, 2021.

KAUFMANN, B.; CHRISTEN, P. Recent extraction techniques for natural products: microwave-assisted extraction and pressurized solvent extraction. **Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques**, v. 13, n. 2, p. 105-113, 2002.



KISHIKAWA, A. et al. Multiple biological effects of olive oil by-products such as leaves, stems, flowers, olive milled waste, fruit pulp, and seeds of the olive plant on skin. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 6, p. 877-886, 2015.

KHODDAMI, A.; WILKES, M. A.; ROBERTS, T. H. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. **Molecules**, v. 18, n. 2, p. 2328-2375, 2013.

KIM, J. et al. Effects of Korean ginseng berry on skin antipigmentation and antiaging via FoxO3a activation. **Journal of Ginseng Research**, v. 41, n. 3, p. 277-283, 2017.

KLEN, T. J. et al. The fate of olive fruit phenols during commercial olive oil processing: Traditional press versus continuous two-and three-phase centrifuge. **LWT-Food Science and Technology**, v. 49, n. 2, p. 267-274, 2012.

KONTOGIANNI, V. G. et al. Olive leaf extracts are a natural source of advanced glycation end product inhibitors. **Journal of medicinal food**, v. 16, n. 9, p. 817-822, 2013.

KOUNTOURI, A. M. et al. Bioavailability of the phenolic compounds of the fruits (drupes) of *Olea europaea* (olives): impact on plasma antioxidant status in humans. **Phytomedicine**, v. 14, n.10, p. 659-667, 2007.

LADHARI, A. et al. Olive wastes as a high-potential by-product: variability of their phenolic profiles, antioxidant, and phytotoxic properties. **Waste and Biomass Valorization**, v. 12, n. 7, p. 3657-3669, 2021.

LAFKA, T. I. et al. Phenolic and antioxidant potential of olive oil mill wastes. **Food Chemistry**, v. 125, n. 1, p. 92 – 98, 2011.

LAMA-MUNÓZ, A. et al. Production, characterization and isolation of neutral and pectic oligosaccharides with low molecular weights from olive by-products thermally treated. **Food Hydrocolloids**, v. 28, p. 92-104, 2012.

LAMA-MUÑOZ, A. et al. Optimization of Oleuropein and Luteolin-7-O-Glucoside Extraction from Olive Leaves by Ultrasound-Assisted Technology. **Energies**, v. 12, n. 13, p. 1-14, 2019.

LAVECCHIA, R.; ZUORRO, A. Evaluation of Olive Pomace as a Source of Phenolic Antioxidants for the Production of Functional Cosmetics. **International Journal of Applied Engineering Research**, v. 10, n. 14, p. 34405-34409, 2015.

LEE, J. H.; PARK, J.; SHIN, D. W. The molecular mechanism of polyphenols with anti-aging activity in aged human dermal fibroblasts. **Molecules**, v. 27, n. 14, p. 4351, 2022.

LEOUIFOUDI, I.; HARNAFI, H.; ZYAD, A. Olive mill waste extracts: Polyphenols content, antioxidant, and antimicrobial activities. **Advances in Pharmacological Sciences**, v. 2015, 2015.

LI, L. et al. Resourcing potential of olive oil pomace. **Thermal Science**, v. 24, n. 3, p. 1761-1768, 2020.

LÓPEZ-FERNÁNDEZ, O. et al. Determination of polyphenols using liquid chromatography-tandem mass spectrometry technique (LC-MS/MS): A review. **Antioxidants**, v. 9, n. 6, p. 479, 2020.

LUZI, F. et al. Hydroxytyrosol and oleuropein-enriched extracts obtained from olive oil wastes and by-products as active antioxidant ingredients for poly (vinyl alcohol)-based films. **Molecules**, v. 26, n. 7, p. 2104, 2021.

MADUREIRA, J. et al. The use of gamma radiation for extractability improvement of bioactive compounds in olive oil wastes. **Science of the Total Environment**, v. 727, p. 138706, 2020.

MARAULO, G. E.; FERREIRA, C. D. S.; MAZZOBRE, M. F.  $\beta$ -cyclodextrin enhanced ultrasound-assisted extraction as a green method to recover olive pomace bioactive compounds. **Journal of Food Processing and Preservation**, v. 45, p. 1-13, 2021.

MARIJAN, M.; JAKUPOVIĆ, L.; KONČIĆ, M. Z. Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin-Glycerol-Assisted Extraction of Phenolics from *Satureja montana* L.: Optimization, Anti-Elastase and Anti-Hyaluronidase Properties of the Extracts. **Processes**, v. 11, n. 4, p. 1117, 2023.

MARKOVIĆ, K. et al. Hydroxytyrosol, Tyrosol Derivates and their potential effects on human Health. **Molecules**, v. 24, n. 10, p. 1-39, 2019.

MÁRQUEZ, K. et al. Oleuropein-Enriched Extract from Olive Mill Leaves by Homogenizer-Assisted Extraction and Its Antioxidant and Antiglycating Activities. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 895070, 2022.

MEDEIROS, R. M. L. et al. Destinação e reaproveitamento de subprodutos da extração olivícola. **Scientia Agraria Paranaensis**, v. 15, n. 2, p. 100-108, 2016.

MELLO, L. D.; PINHEIRO, M. F. Aspectos de azeites de oliva e de folhas de oliveira. **Alimentos e Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 537-548, 2012.

MIKUCKA, W. et al. Subcritical water extraction of bioactive phenolic compounds from distillery stillage. **Journal of Environmental Management**, v. 318, p. 115548, 2022.

MONTEIRO, A. M. A. **Série Património Natural Transmontano**. João Azevedo, Editor. Mirandela, 1999.

MORGANA, N. M. et al. NADES for food industry innovation: novel bioadditives based on olive oil byproducts. **Food and Bioproducts Processing**, v. 134, p. 193–201, 2022.

MOUDACHE, M. et al. Phenolic content and antioxidant activity of olive by-products and antioxidant film containing olive leaf extract. **Food Chemistry**, v. 212, p. 521-527, 2016.

MOUDACHE, M. et al. Olive cake and leaf extracts as valuable sources of antioxidant and antimicrobial compounds: a comparative study. **Waste and Biomass Valorization**, v. 12, n. 3, p. 1431-1445, 2021.

MUSSI, L. et al. Propanediol (and) caprylic acid (and) xylitol as a new single topical active ingredient against acne: in vitro and in vivo efficacy assays. **Molecules**, v. 26, n. 21, p. 6704, 2021.

NASTITI, C. M. R. R et al. Topical nano and microemulsions for skin delivery. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, p. 37, 2017.

NAVARRO, M.; MORALES, F. J. Effect of hydroxytyrosol and olive leaf extract on 1, 2-dicarbonyl compounds, hydroxymethylfurfural and advanced glycation end products in a biscuit model. **Food chemistry**, v. 217, p. 602-609, 2017.

NISA, R. U. et al. Plant phenolics with promising therapeutic applications against skin disorders: A mechanistic review. **Journal of Agriculture and Food Research**, p. 101090, 2024.

NUNES, M. A. et al. Olive by-products for functional and food applications: challenging opportunities to face environmental constraints. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 35, p. 139-148, 2016.

NUNES, M. A. et al. Olive pomace as a valuable source of bioactive compounds: A study regarding its lipid- and water-soluble components. **Science of The Total Environment**, v. 644, p. 229-236, 2018.

NUNES, M. Antónia et al. Valorization of olive pomace by a green integrated approach applying sustainable extraction and membrane-assisted concentration. **Science of the Total Environment**, v. 652, p. 40-47, 2019.

NUNES, M. Antónia et al. Influence of olive pomace blending on antioxidant activity: Additive, synergistic, and antagonistic effects. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 169, 2020.

NUNZIO, M. D. et al. Olive oil by-product as functional ingredient in bakery products. Influence of processing and evaluation of biological effects. **Food Research International**, v. 131, p. 1-11, 2020.

OBIED, H. K., et al. Bioscreening of Australian olive mill waste extracts: biophenol content, antioxidant, antimicrobial and molluscicidal activities. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 7, p. 1238-1248, 2007.

OECD. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). **Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses for acute oral systemic toxicity tests, No. 129**, OECD Publishing, Paris, 2010.

OLIVEIRA, A. L. S. et al. Olive leaf phenolic extract from two Portuguese cultivars– bioactivities for potential food and cosmetic application. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 5, p. 106175, 2021.

OMAR, S. H. et al. Biophenols: Enzymes ( $\beta$ -secretase, Cholinesterases, histone deacetylase and tyrosinase) inhibitors from olive (*Olea europaea* L.). **Fitoterapia**, v. 128, p. 118-129, 2018.

ONU. Organização das Nações Unidas. **Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Objetivo 12: Garantir Consumo e Produção Sustentáveis**. Disponível online: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-consumption-production/> (acesso em 03 de janeiro de 2023).

OTERO, P. et al. Applications of by-products from the olive oil processing: Revalorization strategies based on target molecules and green extraction technologies. **Trends in Food Science & Technology**, v. 16, p. 1084-1104, 2021.

OURIQUE, A. F. et al. Improved photostability and reduced skin permeation of tretinoin: Development of a semisolid nanomedicine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, n. 1, p. 95-101, 2011.

OWEN, R. W. et al. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. **The lancet oncology**, v. 1, n. 2, p. 107-112, 2000.

PACHUAU, L. et al. Encapsulation of bioactive compound and its therapeutic potential. **Bioactive Natural Products for Pharmaceutical Applications**, p. 687-714, 2021.

PÁSCOA, R. et al. Near Infrared (NIR) Spectroscopy as a Tool to Assess Blends Composition and Discriminate Antioxidant Activity of Olive Pomace Cultivars. **Waste and Biomass Valorization**, v. 12, n. 9, p. 4901-4913, 2021.

PATRA, J. K. et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal of nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 1-33, 2018.

PEETERS, K. et al. The valorisation of olive mill wastewater from Slovenian Istria by  $Fe_3O_4$  particles to recover polyphenolic compounds for the chemical specialties sector. **Molecules**, v. 26, n. 22, 2021.

PERALBO-MOLINA, Á.; DE CASTRO, M. Potential of residues from the Mediterranean agriculture and agrifood industry. **Trends in Food Science & Technology**, v. 32, n. 1, p. 16-24, 2013.

PERALBO-MOLINA, A.; PRIEGO-CAPOTE, F.; LUQUE DE CASTRO, M. Tentative Identification of Phenolic Compounds in Olive Pomace Extracts Using Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry with a Quadrupole–Quadrupole–Time-of-Flight Mass Detector. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, p. 11542–11550, 2012.

PEREIRA, J. A. et al. Table olives from Portugal: phenolic compounds, antioxidant potential, and antimicrobial activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 22, p. 8425-8431, 2006.

PEREIRA, D. M. et al. Phenolics: From chemistry to biology. **Molecules**, v. 14, n. 6, p. 2202-2211, 2009.

PERŠURIĆ, Ž. *et al.* Characterization of phenolic and triacylglycerol compounds in the olive oil by-product pâté and assay of its antioxidant and enzyme inhibition activity. **LWT**, v. 125, p. 109225, 2020.

PHAM, T. T. et al. Liposome and niosome preparation using a membrane contactor for scale-up. **Colloids and surfaces B: biointerfaces**, v. 94, p. 15-21, 2012.

PINTO, J. R.; MONTEIRO E SILVA, S. A.; LEONARDI, G. R. Effects of 1, 3-propanediol associated, or not, with butylene glycol and/or glycerol on skin hydration and skin barrier function. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 46 (1), p.85-95, 2024.

PONTES, P. V. et al. Extraction optimization, biological activities, and application in O/W emulsion of deep eutectic solvents-based phenolic extracts from olive pomace. **Food Research International**, v. 161, p. 111753, 2022.

PRO-ENRICH PROJECT. Disponível em: <https://www.pro-enrich.eu>. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

PROKSCH, E. pH in nature, humans, and skin. **The Journal of dermatology**, v. 45, n. 9, p. 1044-1052, 2018.

QUIRANTES-PINÉ, R. et al. HPLC–ESI–QTOF–MS as a powerful analytical tool for characterizing phenolic compounds in olive-leaf extracts. **Phytochemical Analysis**, v. 24, n. 3, p. 213-223, 2013.

RAMKISSOON, J. S. et al. Antioxidant and anti-glycation activities correlates with phenolic composition of tropical medicinal herbs. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 6, n. 7, p. 561-569, 2013.

REPETTO, G.; DEL PESO, A.; ZURITA, J. L. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. **Nature Protocols**, v. 3, n. 7, p. 1125-1131, 2008.

RIES, E. A Startup Enxuta: como os empreendedores atuais utilizam a inovação contínua para criar empresas extremamente bem-sucedidas. São Paulo: Leya, 2012.

REZVANI, M. et al. Potential application of nanovesicles (niosomes and liposomes) for fortification of functional beverages with Isoleucine-Proline-Proline: A comparative study with central composite design approach. **Food chemistry**, v. 293, p. 368-377, 2019.

- RIBEIRO, T. B. et al. Total and sustainable valorisation of olive pomace using a fractionation approach. **Applied Sciences**, v. 10, n. 19, p. 6785, 2020.
- RIBEIRO, M. C. P.; KLEIN, V. Reflexões acerca do direito empresarial e a análise econômica do direito. **Curitiba: Grupo de Estudos de Direito Autoral e Industrial (GEDAI-UFPR)**, 2014.
- RODRIGUES, F. et al. Olive by-products: Challenge application in cosmetic industry. **Industrial Crops and Products**, v. 70, p.116–124, 2015.
- RODRIGUES, F.; NUNES, M. A.; OLIVEIRA, M. P. B. Applications of recovered bioactive compounds in cosmetics and health care products. **Olive Mill Waste**, p. 255–274, 2017.
- RODRIGUEZ-GUTIERREZ, G., et al. Properties of lignin, cellulose, and hemicelluloses isolated from olive cake and olive stones: binding of water, oil, bile acids, and glucose. **Journal of Agriculture Food Chemistry**, v. 62, p. 8973-8981, 2014.
- RODRIGUES, R.; OLIVEIRA, M. B.; ALVES, R. Chlorogenic Acids and Caffeine from Coffee By-Products: A Review on Skincare Applications. **Cosmetics**, v. 10, n. 1, p. 12, 2023.
- RODRIGUES, R.; ALVES, R. C.; OLIVEIRA, M. B. P. P. Exploring olive pomace for Skincare applications: a review. **Cosmetics**, v. 10, n. 1, p. 35, 2023.
- ROMANI, A. et al. Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea europaea* L. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1-33, 2019.
- ROSILLO, M. Á. et al. Polyphenolic extract from extra virgin olive oil inhibits the inflammatory response in IL-1 $\beta$ -activated synovial fibroblasts. **British Journal of Nutrition**, v. 121, n. 1, p. 55-62, 2019.
- SAHIN, S.; BELGIN, M. Olive tree (*Olea europaea* L.) leaf as a waste by-product of table olive and olive oil industry: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 4, p. 1271-1279, 2018.
- SÁNCHEZ-ARÉVALO, C. et al. Effect of the operating conditions on a nanofiltration process to separate low-molecular-weight phenolic compounds from the sugars present in olive mill wastewaters. *Process Safety and Environmental Protection*, v. 148, p. 428-436, 2021.
- SAVARESE, M.; DE MARCO, E.; SACCHI, R. Characterization of phenolic extracts from olives (*Olea europaea* cv. Pisciotana) by electrospray ionization mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 105, n. 2, p. 761-770, 2007.
- SAXENA, R. K. et al. Microbial production of 1, 3-propanediol: recent developments and emerging opportunities. **Biotechnology advances**, v. 27, n. 6, p. 895-913, 2009.

SCALBERT, A.; JOHNSON, I. T.; SALTMARSH, M. Polyphenols: antioxidants and beyond. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 1, p. 215S-217S, 2005.

SCHWENKE, D. C.; BEHR, S. R. Vitamin E combined with selenium inhibits atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits independently of effects on plasma cholesterol concentrations. **Circulation Research**, v. 83, n. 4, p. 366-377, 1998.

SEAPI. **SECRETARIA DA AGRICULTURA, PECUÁRIA, PRODUÇÃO SUSTENTÁVEL E IRRIGAÇÃO DO RIO GRANDE DO SUL**. Disponível em: <https://www.agricultura.rs.gov.br/safra-gaucha-de-azeites-de-oliva-bate-recorde-e-registra-mais-de-580-mil-litros-em-2022-2023>. Acesso em: fevereiro de 2023.

SERRELI, G.; DEIANA, M. Extra virgin olive oil polyphenols: Modulation of cellular pathways related to oxidant species and inflammation in aging. **Cells**, v. 9, n. 2, p. 478, 2020.

SERVILI, M. et al. New approaches to virgin olive oil quality, technology, and by-products valorization. **European journal of lipid science and technology**, v. 117, n. 11, p. 1882-1892, 2015.

SILVA, G. P. da et al. 1, 3-propanodiol: produção, aplicações e potencial biotecnológico. **Química Nova**, v. 37, p. 527-534, 2014.

SILVA, C. C. et al. Antioxidant and anti-tyrosinase activities of quercetin-loaded olive oil nanoemulsion as potential formulation for skin hyperpigmentation. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 44, n. 14, p. 2628-2638, 2023.

SOUILEM, S. et al. Olive oil production sector: Environmental effects and sustainability challenges. In: **Olive mill waste**. Academic Press, p. 1-28, 2017.

TALHAOUI, N. et al. Pattern of variation of fruit traits and phenol content in olive fruits from six different cultivars. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 63, n. 48, p. 10466-10476, 2015.

TAPIA-QUIRÓS, P. *et al.* Olive mill and winery wastes as viable sources of bioactive compounds: A study on polyphenols recovery. **Antioxidants**, v. 9, n. 11, p. 1074, 2020.

THAKUR, P. et al. Recent advances in ultrasound-assisted synthesis of nano-emulsions and their industrial applications. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 22, n. 13, p. 1748-1758, 2021.

TIRADO, D. F.; DE LA FUENTE, E.; CALVO, L. A selective extraction of hydroxytyrosol rich olive oil from alperujo. **Journal of Food Engineering**, [s. l.], v. 263, p. 409-416, 2019.

TORRES DE PINEDO, A.; PEÑALVER, P.; MORALES, J. C. Synthesis and evaluation of new phenolic-based antioxidants: Structure-activity relationship. **Food Chemistry**, v. 103, n. 1, p. 55-61, 2007.

TORRES-VALENZUELA, L.; BALLESTEROS-GÓMEZ, A.; RUBIO, S. Green Solvents for the Extraction of High Added-Value Compounds from Agri-food Waste. **Food Engineering Reviews**, v. 12, n. 1, p. 93-100, 2020.

TSITSIPATIS, D.; KLOTZ, L.; STEINBRENNER, H. Multifaceted functions of the forkhead box transcription factors FoxO1 and FoxO3 in skin. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1861, n. 5, p. 1057-1064, 2017.

ULTRUS™ PROSPECTOR®. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/pt/la/PersonalCare/search?k=olive&st=1>. Acesso em: 5 de maio de 2023.

VENEZIANI, G. et al. Improvement of olive oil mechanical extraction: New technologies, process efficiency, and extra virgin olive oil quality. **Products from olive tree**, p. 21-42, 2016.

VERA, R. et al. Feeding dry olive cake modifies subcutaneous fat composition in lambs, noting cake resistance to degradation and peroxidation. **Chilean journal of agricultural research**, v. 69, n. 4, p. 548-559, 2009.

VLYSSIDES, A. G.; LOIZIDES, M.; KARLIS, P. K. Integrated strategic approach for reusing olive oil extraction by-products. **Journal of Cleaner Production**, v. 12, p. 603 - 611, 2004.

WANITPHAKDEEDECHA, R. et al. Efficacy of olive leaf extract–containing cream for facial rejuvenation: A pilot study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 7, p. 1662-1666, 2020.

WROLSTAD, R. E. **Current protocols in food analytical chemistry**. 1.ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2001.

XIE, P. et al. Enhanced extraction of hydroxytyrosol, maslinic acid and oleanolic acid from olive pomace: Process parameters, kinetics and thermodynamics, and greenness assessment. **Food Chemistry**, v. 276, n. 16, p. 662–674, 2019.

YEPES-MOLINA, L.; HERNÁNDEZ, J. A.; CARVAJAL, M. Nanoencapsulation of pomegranate extract to increase stability and potential dermatological protection. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p. 271, 2021.

ZEN, A. C. et al. Rota da inovação: uma proposta de metodologia de gestão da inovação. **Revista de administração contemporânea**, v. 21, p. 875-892, 2017.







## APÊNDICE A

### APRESENTAÇÃO DO APÊNDICE A

O desenvolvimento do processo para a extração dos compostos fenólicos do bagaço da oliva foi planejado para que se caracterizasse com um perfil sustentável, alinhado aos princípios de química verde, evitando ou reduzindo a utilização de solventes orgânicos e nocivos, e ainda assim, desenvolvido de forma a apresentar uma eficiência extrativa satisfatória. Para alcançar esse aprimoramento, algumas técnicas e etapas foram testadas preliminarmente, a fim de verificar sua eficácia e necessidade de aplicação. Os estudos preliminares, seus resultados e desfechos estão apresentados no apêndice A. As metodologias aqui apresentadas foram descritas e referenciadas nesta tese anteriormente.

O Apêndice A, que no texto completo desta tese está compreendido entre as páginas 273 e 286, foi suprimido para assegurar o sigilo do conteúdo para as publicações em periódicos científicos e do Pedido de Patente de Invenção.



## **APÊNDICE B**

### **APRESENTAÇÃO DO APÊNDICE B**

Este apêndice demonstra os estudos realizados para reconhecer o rendimento dos processos desenvolvidos para obtenção do extrato do bagaço da oliva, abrangendo todas as etapas de tratamento e/ou preparo da amostra (bagaço da oliva) e o próprio processo extrativo.

O Apêndice B, que no texto completo desta tese está compreendido nas páginas 289 e 290, foi suprimido para assegurar o sigilo do conteúdo para as publicações em periódicos científicos e do Pedido de Patente de Invenção.



## APÊNDICE C

### APRESENTAÇÃO DO APÊNDICE C

O propósito deste conteúdo é destacar uma variedade de produtos comerciais derivados de olivas, oliveiras e seus subprodutos (Tabela 1). Essa apresentação visa não apenas evidenciar o potencial dessas matérias-primas, mas também ressaltar as características diferenciadas dos produtos desenvolvidos nesta tese. Ao fornecer uma visão abrangente das aplicações e benefícios comerciais desses recursos, pretende-se destacar a importância e o valor das pesquisas realizadas neste campo. A pesquisa foi realizada na plataforma Ultrus™ Prospector®.





**Tabela 1.** Ingredientes cosméticos provenientes da oliveira e/ou seus derivados existentes no mercado.

<b>Produto (ingrediente)</b>	<b>Fabricante/ fornecedor</b>	<b>Ativo(s)</b>	<b>Propriedades biológicas</b>	<b>Uso/ Certificação</b>
<b>EuroI® BT</b> ( <i>Olea europaea Leaf Extract (8001-25-0), Water (7732-18-5)</i> )	HallStar/ Biovital	Extrato das folhas da oliveira, rico em flavonoides, polifenóis e oleuropeína	Oleuropeína inibe o processo de senescência cutânea em fibroblastos humanos, e combate o envelhecimento da pele, estimula a síntese das enzimas antioxidantes glutatona e superóxido dismutase. Proteção contra a degradação de vitaminas C e E no intestino, e por consequência, eleva atividade antioxidante dessas moléculas; EuroI® BT aumenta a produção de leucotrieno B4 e inibe a biossíntese de citocinas pró-inflamatórias. Diminui a produção de mediadores inflamatórios como a interleucina 6, um agente pró inflamatório que estimula a inflamação em várias patologias.	Certificação ECOCERT  Uso Oral Uso tópico
<b>Oliva</b> ( <i>Olea europaea Fruit Oil</i> )	HallStar/ Biovital	Óleo de oliveira	Emoliente, lubrificante e restaura o equilíbrio hidrolipídico da pele.	Uso tópico
<b>Olivem® 300</b> ( <i>Olive Oil PEG-7 esters</i> )	HallStar/ Biovital	Ester natural 100% ativo hidrossolúvel derivado da oliveira	Emoliente, hidratante e umectante. Reduz irritação de agentes tensoativos. Permite formular produtos transparentes. Proteção contra irritação cutânea – Test in Vivo. Manutenção da barreira cutânea - Test in Vivo. Reparação Capilar.	Uso tópico
<b>Olivem® 400</b> ( <i>Sodium Peg-7 Olive Oil Carboxylate</i> )	HallStar/ Biovital	Derivado da oliveira	Tensoativo natural, possui alto poder de limpeza com baixa irritabilidade. Quando associado a outros tensoativos, reduz a irritação da formulação final. Altamente compatível com catiônicos, silicões condicionantes, não iônicos e sistemas anfóteros. Potencializa a cremosidade da espuma. Redução da irritação.	Uso tópico

<b>Olivem® 800</b> ( <i>Ceteareth-6 Oliviate</i> )	HallStar/ Biovital	Derivado do óleo de oliva	Emulsionante O/A de origem natural, é indicado para loções fluidas. Proporciona emulsões de toque leve e textura atraente. Possui efeito refrescante, altamente hidratante e de alta absorção pela pele. Estabiliza sprays com mais de 90% de água, possui sensorial agradável, promove alta penetração sem oclusão e é compatível com ingredientes de pH baixo.	Uso tópico
<b>Olivem® 900</b> ( <i>Sorbitan Oliviate</i> )	HallStar/ Biovital	Derivado do óleo de oliva	Emulsionante não iônico A/O natural, para formulações de toque não oleoso e suave. Benefícios Sensoriais comparados ao silicone. Aumento da viscosidade. Alta performance dispersante de pós e pigmentos.	Certificação ECOCERT  Uso tópico
<b>Olivem® 1000</b> ( <i>Sorbitan Oliviate</i> )	HallStar/ Biovital	Derivado do óleo de oliva	Re-estruturante Biomimético “ <i>Second Skin</i> ”. Primeiro Emulsionante 100% ativo, formador de cristais líquidos, confere textura agradável e leve. Promove reparação e proteção da pele sensibilizada e reativa. Potencializa a ação carreadora de ativos e auxilia na manutenção da função barreira. Aumento da hidratação funcional.	Certificação ECOCERT  Uso tópico
<b>Olivem® VS Feel</b> ( <i>Cetearyl Alcohol (67762-27-0 / 8005-44-5), Cetyl Palmitate (540-10-3), Sorbitan Palmitate (26266-57-9), Sorbitan Oleate (1338-43-8)</i> )	HallStar/ Biovital	Derivado da oliva	Co-emulsionante, com propriedades de formação de cristais líquidos.	Uso tópico
<b>Oliwax</b> ( <i>Hydrogenated Olive Oil (226993-75-5), Olea europaea Fruit Oil (8001-25-0), Olea europaea Oil Unsaponifiables (8001-25-0)</i> )	HallStar/ Biovital	Óleo de Oliva	Cera rica em frações insaponificáveis de Óleo de Oliva e Esqualeno. Confere estabilidade, excelente textura e sensorial, além de prevenir a oxidação dos lipídeos vegetais.	Certificação ECOCERT
<b>Oliwax LC</b> ( <i>Cetyl Palmitate (540-10-3), Sorbitan Palmitate (26266-57-9), Sorbitan Oliviate (223706-40-9)</i> )	HallStar/ Biovital	Derivado da oliva	Lipídio funcional vegetal, formador de cristais líquidos. Estabiliza emulsões. Confere sensorial suave e delicado. Produz várias bicamadas de retenção de água. FPS “ <i>Booster</i> ”.	Uso tópico

<b>Oli Ola™</b> ( <i>Olea europaea</i> fruit extract)	Nexira (França)/ Galena	Extrato do fruto da oliveira  3% hidroxitirosol	<p>Reduz e retarda as reações oxidativas da melanogênese e os efeitos deletérios da radiação UV sobre a pele. Previne a hiperpigmentação cutânea.</p> <p>O hidroxitirosol aumenta a síntese de óxido nítrico, modulando a renovação celular e normalizando a descamação cutânea, diminuindo a viabilidade celular e induzindo a apoptose de maneira dose-dependente em queratinócitos anormais ou disfuncionais. Promove o aumento da expressão de RNAm relacionados à hemo-oxigenase-1 e glutatona peroxidase, regulador da proliferação celular dos queratinócitos. Aumenta a atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase e o tempo de vida dos fibroblastos. Protege o colágeno e a elastina das alterações funcionais decorrentes da idade. Estimula a produção de colágeno e elastina. Modula a expressão gênica dos fibroblastos.</p>	Certificado ECOCERT  Uso oral
<b>Olea HT™10</b> ( <i>Olea europaea</i> (Olive) Fruit Extract (and) Maltodextrin)	Bionap Cosmetic Products/ Galena	Extrato da água residual de produção do azeite de oliva  Padronizado entre 10 e 12% de uma mistura contendo hidroxitirosol e tirosol	<p>A ação antioxidante é eficiente na prevenção e no cuidado aos danos causados pela exposição da pele à luz azul, combate radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo e protegendo o DNA, também evita a degradação de colágeno e elastina, favorecendo a firmeza e elasticidade cutânea.</p>	<i>Ecofriendly Green Tech</i>  Certificação ECOCERT  Uso tópico
<b>HydrOlive+</b> ( <i>Olea europaea</i> (Olive) Fruit Extract, Glycerin, Water <i>Olea europaea</i> (Olive) Fruit Extract, Glycerin, Water)	Cobiosa (Espanha)/ Galena	Extrato da oliva  Padronizado em 20% de hidroxitirosol	<p>Apresenta ação clareadora, antioxidante e calmante, consequentemente promove maior efeito contra o eritema provocado pela exposição UV. Colabora para a diminuição das citocinas pró-inflamatórias. Ação hidratante por estimular ácido hialurônico.</p>	Uso tópico

<b>Olivem® LV Flex</b> <i>(Estearato PEG-8 (e) Estearato de Gliceril (e) Álcool Cetearílico (e) Oleato de Sorbitano)</i>	HallStar	Derivado da oliva	Agente emulsificante O/A muito versátil. É especificamente projetado para o desenvolvimento de emulsões leves, hiper fluidas e pulverizadas, garantindo uma sensação agradável à pele. É capaz de emulsionar uma ampla gama de óleos e apresenta boa compatibilidade com vários modificadores de reologia, é também utilizado para preparar formulações <i>oil-free</i> , aproveitando sua capacidade de formar redes de cristais líquidos.	Origem vegetal
<b>Olivem® 2090 G</b> <i>(Polyglyceryl-4 Oleate (and) Polyglyceryl-3 Polyricinoleate)</i>	HallStar	Derivado do azeite de oliva	Emulsificante de processo a frio A/O. Ingrediente biomimético. Possui propriedades hidratantes. Excelente aprimoramento sensorial. Altamente dispersível.	Certificação COSMOS Biodegradável Uso tópico
<b>Óleo de oliva Biochemica® - ultra refinado</b> <i>(Olea europaea (Olive) Fruit Oil)</i>	HallStar	Derivado do fruto oliva	O azeite de oliva-ultra refinado exibe excelente espalhabilidade na pele, tornando-o ideal como óleo de massagem ou transportador para produtos de tratamento. Adiciona atributos hidratantes a cremes, loções e sabonetes em barra.	Produto Natural Derivado de Plantas
<b>Myrtle-Olive Oléoactif®</b>  <i>(Olea europaea (Olive) Fruit Oil (and) Myrtus Communis Leaf Extract (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract)</i>	HallStar	Extrato das folhas de oliveira, e do óleo de oliva desodorizado, extrato das folhas de murta	Fornecer para a pele um <i>pool</i> de moléculas sinérgicas capazes de capturar espécies reativas de oxigênio (ROS), uma das principais causas do envelhecimento molecular. Atua no estresse oxidativo fotoinduzido e elimina os radicais livres. Não citotóxico, não irritante, não alergênico. Rico em ácidos fenólicos, flavonoides e esqualeno.	Ingrediente 100% natural e orgânico Uso tópico Certificação COSMOS e ECOCERT
<b>Olivem® 2020 Hydro Skin Gel</b> <i>(Ethylhexyl Oliviate (and) Sodium Acrylates Copolymer (and) Polyglyceryl-4 Oliviate)</i>	HallStar	Derivado de oliva	Emulsionante à frio derivado de oliva não-etoxilado. 60% de ingrediente de origem natural. Sensorial único. É uma formulação básica e simples com propriedades hidratantes. O seu componente oleoso é capaz de criar uma emulsão de textura muito rica aliada a um toque leve.	Uso tópico
<b>OlivAge™</b> <i>(Olea europaea)</i>	Fagron	Extrato das folhas da oliveira padronizado em hidroxitirosol 20%	Age como Clareador, antioxidante, protetor do DNA. Reduz a formação	Uso oral

			intracelular de espécie reativa de oxigênio. Reduz a formação de 8-OHdG e a expressão de p53 e de NFκB. Aumenta os níveis de glutatona. Previne o fotoenvelhecimento causado pela luz azul.	Uso tópico
<b>Olea europaea</b> ( <i>Olea europaea</i> L.)	Florien	Extrato do fruto da oliveira padronizado em 5% de Hidroxitirosol	Estimula a produção de colágeno, melhora a elasticidade cutânea, diminui a perda de elastina da derme, promove o clareamento da pele hiperpigmentada, uniformiza a tonalidade da pele, estimula a renovação celular, renova a epiderme através da descamação cutânea, auxilia na redução do colesterol. Apresenta atividade antienvhecimento, fotoenvelhecimento e anti-inflamatória, e reforça o sistema imunológico.	Uso oral
<b>Olive Extrac</b> (Glycerin (and) Water (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract)	Berkem	Extrato botânico natural obtido das folhas de oliveira	Utilizado na formulação de cremes antienvhecimento, cuidados para peles sensíveis, produtos solares ou produtos hidratantes e/ou intensificadores de brilho. Ricas em flavonoides e fenóis simples, as folhas de oliveira apresentam benefícios antioxidantes, ideais para produtos antienvhecimento e de proteção solar. Reduz a inflamação e proporciona um efeito calmante para a pele. A sua atividade é reforçada pelos fitoesteróis, que mantêm os níveis de hidratação da pele graças às suas propriedades.	Orgânico
<b>Olive Herbasec®</b> (Maltodextrin (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract)	Lipoid Kosmetic AG (Alemanha)	Extrato seco de folha de oliveira	Propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, calmantes e adstringentes e é ideal para uso em cuidados gerais com a pele, peles sensíveis e para pele madura, cuidados gerais com o cabelo, cuidados com bebê, cuidados com o cabelo, e com fórmulas de barbear e cuidados com o sol.	Características naturais; 100% derivado de plantas  Uso tópico

<b>Olive - Eco®</b> (Propanediol (and) Water (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract (and) Sodium Benzoate (and) Potassium Sorbate)	Provital	Extrato da folha da oliveira	Apresenta propriedades antioxidantes, fotoproteção, proteção da cor do cabelo.	Certificação COSMOS e ISO16128  Orgânico Uso tópico
<b>Bodyflux® Olive</b> (Ceramide NP)	Evonik	Derivado do azeite de oliva orgânico	É um complexo de ceramida a partir de azeite orgânico para aplicações de cuidados com o corpo e a pele. Melhora a hidratação epidérmica e oferece os benefícios da Ceramida NP.	Uso tópico  Biotecnológico Certificação COSMOS
<b>Cropure™ Olive</b> (Olea europaea (Olive) Fruit Oil)	Croda	Óleo de oliva	É um triglicérides natural que proporciona emoliência para cosméticos e é altamente resistente à oxidação. É utilizado igualmente em outros produtos da pele e de cabelo.	Uso tópico
<b>Olive Milk</b> (Water (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract (and) Olea europaea (Olive) Fruit Oil (and) Propylene Glycol (and) PEG-60 Hydrogenated Castor Oil (and) Glyceryl Stearate (and) Rosmarinus Officinalis (Rosemary) Leaf Extract (and) Helianthus Annuus (Sunflower) Seed Oil (and) Phenoxyethanol (and) Potassium Sorbate (and) Sodium Benzoate)	Provital	Extrato das folhas e do fruto da oliveira.	Indicado para cuidados com os cabelos. Protetor da cor. apresentado na forma de emulsão e contém os lipídeos, as proteínas e os açúcares de azeitonas.	Certificação COSMOS
<b>EmulsiPure® Olive</b> (Cetearyl Glucoside (and) Glyceryl Stearate (and) Olea europaea (Olive) Fruit Oil)	AE Chemie	Derivado da oliva	EmulsiPure® Olive é um ingrediente totalmente natural para ser usado em produtos de cuidados pessoais para emulsificar, suspender e engrossar. Completamente vegetal, não etoxilado, com excelente desempenho. É um emulsificante O/W totalmente natural para fazer cremes, loções e/ou emulsões de cristal líquido de baixa viscosidade.	Uso tópico  Biodegradável

<b>iPlant Olive Oil</b> ( <i>Olea europaea Fruit Oil</i> )	Kimika, LLC	Derivado do azeite de oliva	Possui propriedades condicionantes e lubrificantes em aplicações de cuidados com os cabelos. Nos cuidados faciais e corporais, auxilia no equilíbrio e restauração da rede hidrolipídica, mantendo a maciez e sedosidade da pele, evitando o ressecamento da pele. Também atua como um bom dispersante de pigmentos para formulações de maquiagem. Ainda é recomendado como solubilizante de princípios ativos lipofílicos, como vitaminas, protetores solares e óleos essenciais.	Uso tópico
<b>iPlant Olive HG</b> ( <i>Olea europaea Fruit extract</i> )	Kimika, LLC	Extrato da oliva	Apresenta benefícios suavizantes, emolientes, hidratantes e nutritivos.	Uso tópico
<b>Actiphyte™</b> Olive leaf ( <i>Glycerin (and) Water (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract</i> )	Lipotec S.A.U.	Extrato das folhas da oliveira	Pode ser usada para ajudar a proteger a pele dos danos causados pelos raios UV e regenerá-la depois, graças aos seus compostos protoprotetores e regenerativos.	Uso tópico
<b>Biogel® Olive Butter</b> ( <i>Hydrogenated Olive Oil</i> )	Phoenix Chemical	Derivado do azeite de oliva	Oferece excelente espalhabilidade na pele. Este produto é ideal como manteiga de massagem ou bálsamo corporal.	100% vegetal uso tópico
<b>Resplata® Olive MB</b> ( <i>Olive Oil Glycereth-8 Esters (and) Water</i> )	Sharon Laboratorie	Derivado do azeite de oliva	Líquido e instantaneamente solúvel em água, até 10% fornece soluções cristalinas. O Azeite é naturalmente rico em Ácido Oleico (ômega-9), esqualano e esqualeno, além de antioxidantes e é amplamente utilizado em cuidados com os cabelos por suas propriedades de condicionamento e brilho. Devido ao processo de produção de transesterificação, mantém as propriedades do azeite, como suavizante da pele, hidratante e condicionante do cabelo.	Uso tópico Biodegradável Certificação COSMOS
<b>Olive Tree Medulat</b> ( <i>Aqua; propylene glycol; Olea europaea leaf extract</i> )	Greentech	Extrato das folhas da oliveira	Um extrato criogenicamente processado de oliveira, que caracteriza polifenóis e terpenos como ingredientes ativos. Este composto exerce um efeito de cura e tônico na pele, e pode ser usado para tratar queimaduras e feridas.	Certificação HALAL Uso tópico

<b>Plantasens®</b> OliveLD <i>(Hydrogenated Ethylhexyl Olivatate (and) Hydrogenated Olive Oil Unsaponifiables)</i>	Clariant	Derivado da oliva	É uma alternativa natural e vegana ao silicone. Imita a volatilidade do silicone e reduz o efeito de ensaboamento das formulações. Este produto é um excelente agente condicionador adequado para todas as aplicações de cuidados com a pele e cabelo.	Uso tópico
<b>Olive hydroglycolic extract (HG)</b> <i>(Olea europaea (Olive) Fruit Extract)</i>	Aqia	Extrato hidroglicólico da oliva (fruto)	Contém vitaminas, glicídios, proteínas, lipídios, sais minerais (cálcio, fósforo, ferro, sódio, potássio, magnésio, enxofre), flavonoides, caroteno, catequina e fibra.	Uso tópico
<b>Olive Herbasol® Extract PG</b> <i>(Propylene Glycol (and) Water (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract (and) Sorbitol)</i>	Lipoid Kosmetik AG	Extrato hidroglicólico da folha de oliveira	Propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, calmantes e adstringentes e é ideal para uso em cuidados gerais com a pele, pele sensível / inflamada / madura, cuidados gerais com o cabelo, cuidados com o bebê, cuidados com o cabelo masculino, barbear e cuidados com o sol.	Uso tópico
<b>Actiphyte™ oliveleaf</b> <i>(Glycerin (and) Water (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract)</i>	Lipotec S.A.U.	Extrato das folhas da oliveira	Pode ser usada para ajudar a proteger a pele dos danos causados pelos raios UV e regenerá-la depois, graças aos seus compostos fotoprotetores e regenerativos.	Uso tópico
<b>Olea Vitae™</b> <i>(Olea europaea (Olive) Callus Culture Lysate (and) Glycerin (and) Citric Acid (and) Cyamopsis Tetragonoloba (Guar) Gum (and) Xanthan Gum (and) Tocopherol)</i>	Vytrus Biotech	Proveniente de células estaminais vegetais da oliveira brava	Funciona como um poderoso revitalizador da pele madura, utilizando os lípidos sinalizadores específicos das membranas das células vegetais para ativar os ciclos energéticos de rejuvenescimento cutâneo, estimula as mitocôndrias, estimulando as sinapses mitocondriais, resultando num efeito antirrugas, reafirmante e reparador. OLEA VITAE™ representa a primeira geração de lípidios de membrana celular vegetal, as Phyto-Lipidic Fractions (PLF), frações lipídicas únicas, do interior das membranas das células-tronco vegetais, com uma composição lipídica única análoga àquela sintetizada pela mitocôndria.	Uso tópico
				Ativo 100% natural
				Ativo de origem vegetal
				Biotecnologia aplicada



<b>Elaya Renova™</b> <i>(Glycerin (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract (and) Cyclodextrin (and) Citric Acid (and) Cyamopsis Tetragonoloba (Guar) Gum (and) Tocopherol (and) Phytic Acid (and) Water)</i>	Vytrus Biotech	Proveniente de células-tronco vegetais dos brotos de oliveira selvagem	Revitaliza e reforça o couro cabeludo, melhora a estrutura do cabelo (proteínas). previne carbonilação de proteínas e protege contra estresse oxidativo e altas temperaturas. fornece nutrientes às fibras capilares e melhora a penetração	Ativo 100% natural Ativo de origem vegetal Biotecnologia aplicada Cuidados dos cabelos
<b>Organic Olive Tree Distillate</b> <i>(Olea europaea (Olive) Branch Extract (and) Dehydroacetic Acid (and) Benzyl Alcohol)</i>	Biocos methic	Destilado obtido por destilação a vapor dos ramos orgânicos de oliveira	Poder antioxidante.	Produto orgânico  Certificação ECOCERT
<b>Exfo-Olive Body</b> <i>(Olea europaea (Olive) Seed Powder)</i>	Provital	É um pó verde-oliva obtido das sementes de "Olea europaea"	Esfoliação corporal superficial. Tamanho de partícula impede biodisponibilidade a nível celular.	Origem vegetal  Uso tópico
<b>Exfo-Olive Face</b> <i>(Olea europaea (Olive) Seed Powder)</i>	Provital	É um pó verde-oliva obtido das sementes de "Olea europaea"	Esfoliação facial superficial. Tamanho de partícula impede biodisponibilidade a nível celular.	Origem vegetal  Uso tópico
<b>Olive Herbasol® Extract Glycerine SB</b> <i>(Water (and) Glycerin (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract (and) Sodium Benzoate (and) Potassium Sorbate (and) Citric Acid)</i>	Lipoid Kosmetik AG	Extrato hidro-glicerinico da folha de oliveira orgânica	Apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, calmantes e adstringentes e é ideal para uso em cuidados gerais com a pele, pele sensível/inflamada/madura, cuidados gerais com os cabelos, cuidados com o bebê, produtos para higiene, cuidados masculinos/ barbear e produtos de proteção solar.	Produto orgânico  Uso tópico
<b>Oleanoline™ IS</b> <i>Olea europaea (Olive) Fruit Oil (and) Olea europaea (Olive) Leaf Extract</i>	Ashland	Óleo de oliva e extrato das folhas da oliveira	Extrato da folha de oliveira que desintoxica e clareia a pele e é clinicamente comprovado a melhorar a aparência da pele irritada.	Natural Biodegradável.  Princípios ecológicos e socialmente responsáveis

<b>BioBlanc</b> <i>Olea europea</i> (Olive) fruit extract	Biodiversité	Extrato do fruto da oliveira (oliva)  Oleuropeína/ Hidroxitirosol (6%)/ tirosol/ Verbascoside	Clareador, ação anti-inflamatória não causa ardência e irritações. O hidroxitirosol atua fortemente na função celular cutânea e na manutenção das funções fisiológicas da pele, combate o envelhecimento, estimula a síntese de novos fibroblastos e aumentam a síntese de colágeno. O tirosol pode proteger as células contra a oxidação, apresenta atividade anti-inflamatória. O verbascosídeo é um antioxidante potente e atua no combate aos danos causados pelos raios UV, impede a oxidação de lipídeos na membrana celular, possui a capacidade de reparação do DNA, potencial cicatrizante. A oleuropeína possui efeitos anti-inflamatórios através da inibição da atividade de lipoxigenase e da produção de leucotrieno B4, pode apresentar atividade antimicrobiana contra bactérias e possui uma ação antioxidante expressiva, também reduz a quantidade de proteínas oxidadas através do aumento das taxas de degradação e mantém a função do proteossomo durante envelhecimento.	Uso oral  Não contém conservantes
<b>Active Olea</b> ( <i>Olea europaea</i> Extract)	Lemma	Extrato obtido através do fruto da oliveira padronizado em 10% de hidroxitirosol	Aumenta a atividade dos fibroblastos, protege elastina e colágeno, atividade anti-inflamatória, protege contra a resistência insulínica e esteatose hepática, inibe agregação plaquetária e a resistência à oxidação das lipoproteínas (VLDL e LDL), diminuindo o risco de desenvolvimento de ateroma. Atividade neuroprotetora.	Uso oral
<b>Phytosqualan</b> <i>Esqualane</i>	Sophim	Esqualano da oliva	Esqualano natural reciclado, de origem vegetal, feito de uma matéria-prima renovável, e reconhecido como um ingrediente essencial de formulações cosméticas. A molécula de esqualeno é um componente importante do filme hidrolipídico. Aplicações diversas, de cosméticos a produtos farmacêuticos.	COSMOS

<b>Signaline™ S</b> <i>Olea europaea</i> (Olive) Fruit Oil (and) <i>Simmondsia</i> <i>Chinensis</i> (Jojoba) Seed Extract	Ashland	Óleo do fruto da oliva	É uma matéria-prima botânica que aumenta o sinal da ativação celular, auxiliando na manutenção da função da pele.	Biodegradável COSMOS ECOCERT
<b>Softolive</b> <i>Hydrogenated</i> <i>Ethylhexyl Olivatate</i> (and) <i>Hydrogenated</i> <i>Olive Oil</i> <i>Unsaponifiables</i>	Givaudan Active Beauty		Emoliente à base de olivas. Esta alternativa natural ao silicone restaura a suavidade da pele enquanto confere um perfil sensorial único às formulações cosméticas. É ideal para uso em produtos hidratantes, cuidados com o corpo, calmantes, produtos pós sol, maquiagem e cuidados com os cabelos.	Natural
<b>Oleanolic Acid</b> 80% <i>Olea europaea</i> (Olive) Leaf Extract	Sabinsa Corporation	Extrato das folhas de oliveira	Contém um mínimo de 80% de ácido oleanólico, tem propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias. Também possui efeitos antienvhecimento com sua capacidade de inibir a elastase, o que ajuda a manter a elasticidade da pele. Pode ser usado como agente condicionante da pele e do cabelo em cremes, loções, géis e xampus que ajudam a manter a textura e a integridade da pele e do cabelo.	Certificado Kosher e Halal;  Livre de OGM
<b>Sharofeel Olive</b> <i>Olea europaea</i> (Olive) Oil <i>Unsaponifiables</i>	Sharon Laboratorie	Óleo de oliva insaponificável	Ingrediente ativo botânico derivado do azeite. Rico em esqualeno e esteróis vegetais: estigmasterol e campesterol. Ativa o metabolismo da pele, aumentando os níveis de novo colágeno. Seu toque não gorduroso, macio e sedoso o torna um excelente ingrediente ativo vegetal para emulsões, cremes, géis e óleos. SHAROFEEL OLIVE é adequado para aplicações antienvhecimento, cuidados com o sol e maquiagem.	Certificado COSMOS

Fonte: construção da autora.