

NUTRACÊUTICOS: POTENCIAL FARMACOLÓGICO E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA EM MODELO ANIMAL ZEBRAFISH

Data de submissão: 15/01/2024

Data de aceite: 01/03/2024

Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça

Rede Nordeste de biotecnologia
(RENORBIO) – Instituto de Química
e Biotecnologia (IQB) – Universidade
Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-0826-8277>

Tauane dos Santos Rocha

Rede Nordeste de Biotecnologia
(RENORBIO) – Instituto de Química
e Biotecnologia (IQB) – Universidade
Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0009-0001-8114-1758>

Messias Oliveira da Silva

Rede Nordeste de Biotecnologia
(RENORBIO) – Instituto de Química
e Biotecnologia (IQB) – Universidade
Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0003-2954-6712>

Marcos Paulo Santos Lima

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
– Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0009-0000-0231-3260>

Rafael Luis Barros de Oliveira

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
– Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0009-0006-7663-8854>

André Felipe de Almeida Xavier

Rede Nordeste de Biotecnologia
(RENORBIO) – Instituto de Química
e Biotecnologia (IQB) – Universidade
Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0009-0000-7387-6001>

Alane Cabral Menezes de Oliveira

Faculdade de Nutrição (FANUT) –
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-7497-919X>

Jadriane de Almeida Xavier

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
– Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0002-2878-5589>

Marília Oliveira Fonseca Goulart

Rede Nordeste de Biotecnologia
(RENORBIO) – Instituto de Química
e Biotecnologia (IQB) – Universidade
Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
<https://orcid.org/0000-0001-9860-3667>

RESUMO: Os nutracêuticos compreendem uma gama de compostos bioativos acumulados em fontes alimentícias, os quais podem incluir as vitaminas, fitoquímicos, ácidos graxos, aminoácidos, probióticos, entre outros. Apesar de serem provenientes de fontes alimentícias, sua utilização na saúde humana carece de estudos preliminares, principalmente acerca da dose, segurança e eficácia. Para investigar estes parâmetros, ensaios pré-clínicos têm sido empregados, a partir de modelos animais, dentre os quais, os mais comumente utilizados historicamente são os roedores (camundongos e ratos), que apesar de bem consolidados, possui algumas desvantagens quanto sua manipulação. Frente a isto, um modelo alternativo emergiu, *Danio rerio* (Zebrafish ou peixe zebra) designado inicialmente para avaliação de toxicidade, contudo, recentemente tem sido validado para além de testes de novos produtos terapêuticos candidatos para aceitação regulatória, assim como, para o estudo fisiopatológico de diversas doenças. Vale ressaltar que o Zebrafish atende aos critérios de substituição, refinamento e redução do uso de animais em atividades de pesquisas. Diante disto, o objetivo do presente capítulo foi de realizar uma ampla revisão da literatura, visando identificar o potencial farmacológico e a avaliação toxicológica de nutracêuticos em modelo animal Zebrafish. Foram identificados onze nutracêuticos (silibina, naringenina, apingenina, rutina, oleuropeína, ácido clorogênico, curcumina, licopeno, astaxantina, b-caroteno e piceatannol) avaliados em modelo animal Zebrafish. Cerca de 70% destes nutracêuticos foram investigados como potenciais terapêuticos na indução de patologias (alzheimer, esteatose hepática, e câncer), enquanto que os 30% remanescentes, se debruçaram no estudo toxicológico dos nutracêuticos (com Zebrafish em fase adulta e embrionária). Estas formas distintas de aplicação evidenciam as múltiplas facetas que o modelo animal Zebrafish pode assumir, um modelo capaz de se adaptar a vários propósitos e finalidades. É possível observar que o modelo Zebrafish tem sido útil para estudos preliminares de toxicidade, estudos patológicos e para avaliar novas terapêuticas, entretanto, são necessários mais estudos, de forma a validar, em condições similares, as atividades já identificadas.

PALAVRAS-CHAVE: *Danio rerio*, compostos bioativos, fitoterapia

NUTRACEUTICS: PHARMACOLOGICAL POTENTIAL AND TOXICOLOGICAL EVALUATION IN A ZEBRAFISH ANIMAL MODEL

ABSTRACT: Nutraceuticals comprise a range of bioactive compounds accumulated in food sources, which may include vitamins, phytochemicals, fatty acids, amino acids, probiotics, among others. Despite coming from food sources, their use in human health requires preliminary studies, especially regarding dose, safety and effectiveness. To investigate these parameters, pre-clinical tests have been used, based on animal models, among which, the most commonly used historically are rodents (mice and rats), which despite being well established, have some disadvantages regarding their manipulation. In view of this, an alternative model has emerged, *Danio rerio* (Zebrafish or zebra fish) initially designed for toxicity assessment, however, it has recently been validated in addition to testing new therapeutic candidate products for regulatory acceptance, as well as for pathophysiological study. of various diseases. It is worth mentioning that Zebrafish meets the criteria for replacement, refinement and reduction of the use of animals in research activities. Given this, the objective of this chapter was to carry out a broad review of the literature, aiming to identify the pharmacological

potential and toxicological evaluation of nutraceuticals in the Zebrafish animal model. Eleven nutraceuticals (silybin, naringenin, apigenin, rutin, oleuropein, chlorogenic acid, curcumin, lycopene, astaxanthin, b-carotene and piceatannol) were identified and evaluated in the Zebrafish animal model. Around 70% of these nutraceuticals were investigated as potential therapeutics in the induction of pathologies (Alzheimer's, hepatic steatosis, and cancer), while the remaining 30% focused on the toxicological study of nutraceuticals (with Zebrafish in adult and embryonic stages). These different forms of application highlight the multiple facets that the Zebrafish animal model can take on, a model capable of adapting to various purposes and purposes. It is possible to observe that the Zebrafish model has been useful for preliminary toxicity studies, pathological studies and to evaluate new therapies, however, more studies are needed in order to validate, in similar conditions, the activities already identified.

KEYWORDS: Danio rerio, bioactive compounds, phytotherapy

INTRODUÇÃO

Ao longo da história da humanidade, alguns alimentos convencionais e ervas foram reconhecidos como parte fundamental da abordagem holística para alcançar o bem-estar geral e a saúde da população (HELAL et al., 2019). O equilíbrio entre a quantidade e frequência do consumo desses alimentos e/ou ervas, tem sido essencial para que os mesmos assumam importantes atividades biológicas, seja em conferir proteção à saúde, principalmente por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, ou na atenuação de patologias, por apresentar potencial anti-diabético, cardioprotetor, neuroprotetor, hepatoprotetor, dentre outras (MENDONÇA et al., 2024; TEKA et al., 2022).

Esta associação tem sido documentada há milênios, porém, foi na década de 80, que DeFelice inovou para preencher este GAP epidemiológico, designando que o ponto crucial entre a relação dos alimentos na saúde humana era modulado por nutracêuticos (DeFelice, 2002). O termo nutracêutico empregado por Defelice era uma junção das palavras “Nutrição” e “Farmacêutico” (KALRA et al., 2003). A partir de então, o uso da palavra nutracêutico disseminou entre a comunidade científica, com tentativas de definição por diversas organizações e pesquisadores, dentre estas definições, pode-se identificar: “alimento funcional” e “suplemento dietético”, relacionado a proteção, promoção e recuperação da saúde, assim como, no tratamento e prevenção de doenças (BROWER et al., 1998; FDA, 1994; HEYLAND et al., 2001; ARONSON et al., 2016).

Apesar dos esforços, ainda não há um consenso padronizado sobre a definição do termo nutracêutico, porém este termo tem sido utilizado para abranger diversos compostos bioativos, como polifenóis, vitaminas, minerais, pigmentos, ácidos graxos, aminoácidos, probióticos, entre outros (CHANDRA et al., 2022; ALALI et al., 2021). Diante disto, um interesse crescente sobre abordagens alternativas que complementassem a medicina convencional, a partir de produtos naturais, com princípio ativo capaz de atenuar os sinais e sintomas fisiopatológicos foi observado, entretanto, apesar de serem nutracêuticos, estudos

de toxicidade são imprescindíveis antes de avaliar as potenciais atividades biológicas, uma vez que, a toxicidade de um composto bioativo, a depender da dose, tempo de exposição e estágio de desenvolvimento, pode ocasionar repercussões nocivas, de gravidade, muitas vezes irreparável, como por exemplo, a teratogenicidade (responsável por cerca de 5 – 10% das anomalias congênitas) (SELDERSLAGHS et al., 2012; SONG et al., 2021).

Diante desta preocupação com a segurança no desenvolvimento de novas terapêuticas, protocolos de avaliação e validação de produtos naturais têm sido sugeridas (BRASIL, 2022). Na pesquisa científica, ensaios pré-clínicos, a partir de modelos animais, podem ser utilizados para atender esta finalidade (OECD, 2001). Dentre os modelos animais, os mais comumente utilizados historicamente são os roedores (camundongos e ratos), que apesar de bem consolidados, possui algumas desvantagens quanto sua manipulação, e tamanho amostral, esta situação incentivou a investigação de modelos alternativos, identificando que o *Danio rerio*, também conhecido como Zebrafish ou peixe zebra ou paulistinha, poderiam ser utilizados (OECD, 2012).

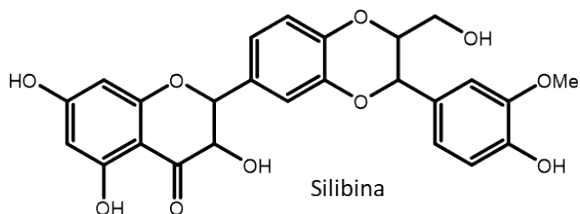
Inicialmente, a principal empregabilidade do modelo Zebrafish era para avaliação da toxicidade, contudo, com os avanços recentes, este modelo foi validado para além de testes de novos produtos terapêuticos candidatos para aceitação regulatória, de forma adicional, foi identificado como um modelo potencial para o estudo fisiopatológico de diversas doenças (OECD, 2012).

Vale ressaltar que o modelo de Zebrafish corrobora com os princípios do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), que visa principalmente o reconhecimento de métodos que busquem a substituição, refinamento ou redução (3R) do uso de animais em atividades de pesquisas (OECD, 2012). Diante disto, o objetivo do presente capítulo foi realizar uma ampla revisão da literatura, visando identificar o potencial farmacológico e a avaliação toxicológica de nutracêuticos em modelo animal zebrafish.

NUTRACÊUTICOS

Nutracêuticos são conhecidos como substâncias bioativas que estão presentes nos mais diversos alimentos ou vegetais, que podem ser entregues sob a forma de suplementos dietéticos ou alimentos funcionais, fornecendo efeitos benéficos além dos componentes nutricionais essenciais (ALALI et al., 2021). Os nutracêuticos compreendem uma ampla gama de compostos bioativos acumulados em fontes comestíveis, incluindo antioxidantes, fitoquímicos, ácidos graxos, aminoácidos e probióticos (HELAL et al., 2019). Com efeitos potenciais ou previamente estabelecidos, os nutracêuticos são bem documentados por desempenharem atividade terapêutica no tratamento e prevenção de doenças (ALALI et al., 2021). O presente tópico se concentrará em apresentar alguns nutracêuticos que possuem atividades terapêuticas comprovadas a partir de ensaios pré-clínicos.

Silibina

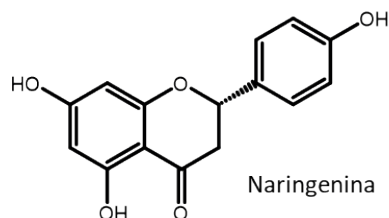


A silibina natural é uma mistura aproximadamente equimolar de dois diastereômeros, a silibina A e a sibilina B [(2*R*,3*R*)-3,5,7-Trihydroxy-2-[3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxymethyl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl]chroman-4-one] onde, normalmente, a silibina B tem sido ligeiramente predominante na maioria das preparações farmacológicas. A silibina é o principal componente da silimarina que se faz presente na planta medicinal *Silybum marianum*. Há milhares de anos ela foi usada como remédio para o tratamento de diversas doenças, no entanto desde a década de 1970, a silibina é considerada na medicina como uma substância com propriedades hepatoprotetoras (BIJAK, 2017). Também há evidências sobre efeitos anti-proliferativo e anti-inflamatório, de forma dose dependente em células tumorais, atuando através da supressão da angiogênese e do aumento da sensibilidade aos agentes quimioterápicos e o seu efeito quimiopreventivo (FAIXOVÁ et al., 2023).

Em 1968, os pesquisadores Pelter e Hansel determinaram a estrutura química da silibina por meio de ressonância magnética nuclear. Ela apresenta a fórmula molecular $C_{25}H_{22}O_{10}$ e tem duas unidades principais ligadas por um anel oxerano: a taxifolina, um flavonol, e uma unidade fenilpropanóide. Sua estrutura química possui características hidrofóbica e não ionizável, entretanto, a solubilidade aumenta em solventes orgânicos. Isso influencia em sua absorção estomacal que ocorre rapidamente, entretanto, apesar de o meio ácido otimizar sua absorção, sua biodisponibilidade tem sido baixa. Há necessidade de estudos adicionais, que visem estratégias para aumentar sua biodisponibilidade oral (BIJAK, 2017).

A silibina atua biologicamente preservando a função mitocondrial, atenuando a peroxidação lipídica e diminuindo a neuroinflamação, sendo um importante agente neuroprotetor em doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson (DP), com atuação na preservação dos níveis de dopamina e neurônios dopaminérgicos (RAMÍREZ-CARRETO et al., 2023). A silibina também apresentou potencial antidiabético e antilipidêmico, melhorando o metabolismo da glicose e dos lipídios no diabetes mellitus tipo 2 (DM2), associado a doença hepática gordurosa não alcoólica (CAI et al., 2023).

Naringenina (NAR)

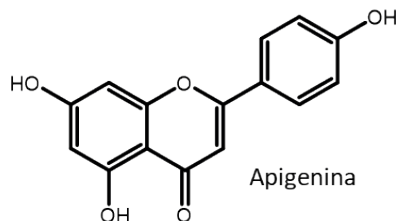


A naringenina (4',5,7-trihidroxi-flavona 7-ramnoglicosídeo, NAR), foi descoberta em 1907 por Power e Tutin (ZAIDUN; THENT; LATIFF, 2018). A NAR é um derivado da hidrólise de naringina, tem massa molecular de 272,25 g/mol ($C_{15}H_{12}O_5$), baixíssima solubilidade em água e solúvel em solventes orgânicos como etanol e dimetilsulfóxido (DMSO) (MOTALLEBI et al., 2022; ÁVILA et al., 2021).

Dentre suas fontes alimentícias, a NAR pode ser encontrada principalmente em frutas cítricas comumente inseridas na dieta humana, como a toranja, tangerina, limão e laranja (YAZDANI et al., 2022), alecrim (CANNATARO et al., 2021), tomate (IZZO et al., 2022), cacau (SÁNCHEZ-RABANEDA et al., 2003), feijão (LÓPEZ et al., 2013), orégano (GUTIÉRREZ-GRIJALVA et al., 2017), maracujá (BARBOSA SANTOS et al., 2021), entre outros. Comumente, a NAR é o principal composto fenólico presente em frutas cítricas (ZHAO et al., 2017).

Há muitos estudos demonstrando que a NAR apresenta atividades anti-inflamatória (LING ZENG et al., 2024), anticancerígena (MOTALLEBI et al., 2022), neuroprotetora (LI et al., 2024), antioxidante (ZAIDUN; THENT; LATIFF, 2018), antidiabética (SINGH et al., 2018), antiviral e antitumoral (MENDES et al., 2020), antimicrobiana (VEIKO et al., 2023), cardioprotetora (YADAV et al., 2020). Além disso, a baixa solubilidade de NAR em água tem impacto significativo na sua aplicabilidade clínica devido a relação de absorção local do fármaco, por outro lado, tem sido relatado na literatura que há uma estreita interação entre a microbiota intestinal e o metabolismo da NAR, tornando-se facilmente absorvida pelo trato intestinal e rapidamente biodisponível na circulação (CAI et al., 2023; YANG et al., 2022).

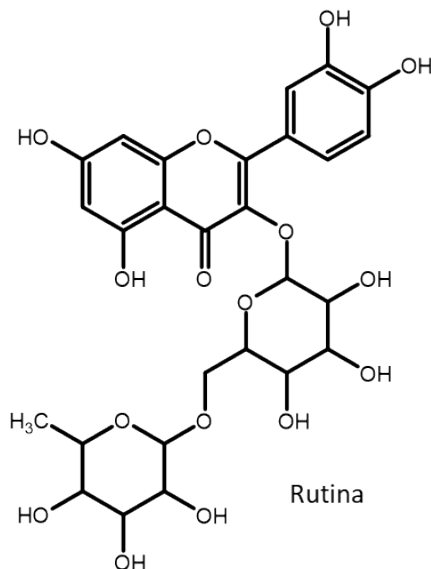
Apigenina (API)



A flavona apigenina (4',5,7-trihidroxi-flavona, API) é um composto amplamente distribuído no reino vegetal, considerada fonte de frutas, ervas e vegetais. Destacam-se as atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antivirais, anti-mutagênicos, antibacterianas, com potencial terapêutico para doenças como câncer, distúrbios cardiometabólicos e neurodegenerativos, inflamações cutâneas, entre outras (SALEHI et al., 2019).

Apresenta baixo coeficiente de solubilidade em água com alta permeabilidade. Em 1960, descobriu-se o seu potencial como fitoterápico quando inibiu a liberação de histamina dos basófilos com a redução das células cancerígenas e o aumento da resposta imunológica (LEE et al., 2023). Em relação a doenças cardiovasculares, API atua na regulando da via de sinalização Sirtuína 1 (SIRT1), protegendo a função dos cardiomiócitos da lesão miocárdica induzida pelo estresse oxidativo. Com o decorrer da senescência, a SIRT1 tem seus níveis séricos diminuídos, ocasionando uma maior suscetibilidade à lesão miocárdica. Entretanto, API pode se ligar diretamente a SIRT1 para promover sua atividade nos cardiomiócitos. Entretanto há uma limitação devida à sua baixa solubilidade em água, o que reduz sua atividade biológica. Diante disto, para uma efetiva absorção e utilização pelo organismo humano, tornam-se necessários estudos adicionais sobre esse composto para aumentar sua biodisponibilidade e conseqüentemente sua atividade biológica (XU et al., 2023).

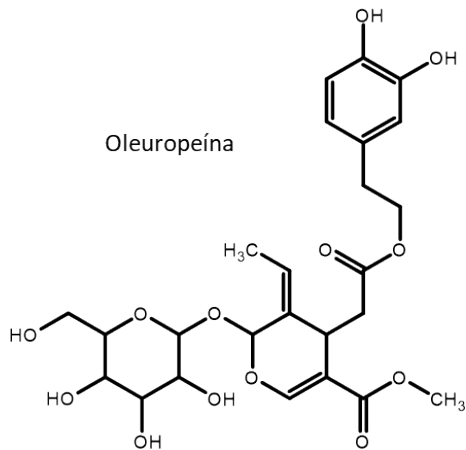
Rutina (RUT)



A rutina (3,3',4',5,7-penta-hidroxi-flavona-3-rutinosídeo, RUT) é um flavonoide de origem natural, encontrado em mais de 70 espécies de frutas e plantas até o momento, como maçã, laranja, maracujá e trigo sarraceno (LUO *et al.*, 2024; CHEN *et al.*, 2023). Este flavonoide apresenta uma variedade de atividades biológicas relevantes, como atividade antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória, antitrombótica e antidiabética (LUO *et al.*, 2024; OZTIIRKA *et al.*, 2023). Devido às suas notáveis atividades biológicas, RUT tem sido extensivamente estudada em modelos *in vivo* e *in vitro*. Apesar do seu potencial, sua baixa solubilidade em água, problemas de estabilidade e a biodisponibilidade oral limitam o seu uso terapêutico (CHEN *et al.*, 2023; OZTIIRKA *et al.*, 2023).

RUT pode ser hidrolisada na aglicona quercetina pela enzima β -glicosidase de microrganismos intestinais. A quercetina desempenha atividade antioxidante por meio de vários mecanismos de proteção como a eliminação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a prevenção da formação de ROS com íons de metais de transição quelantes, como ferro e cobre (KIM, 2009). Além destes mecanismos, a RUT também tem sido associada a mecanismos antidiabéticos, incluindo a diminuição da absorção de carboidratos pela borda intestinal, inibição da gliconeogênese, aumento da sensibilização para captação de glicose pelos tecidos, estimulação da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, e proteção da ilhota de Langerhans contra a degeneração (GHORBANI, 2017). Vale ressaltar que a RUT também atua na atenuação da formação de sorbitol, precursores de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e citocinas pró-inflamatórias, sendo estes responsáveis pelo potencial da RUT como nefroprotetora, neuroprotetora, antidiabética, cardioprotetora e hepatoprotetora (CHEN *et al.*, 2023; OZTIIRKA *et al.*, 2023).

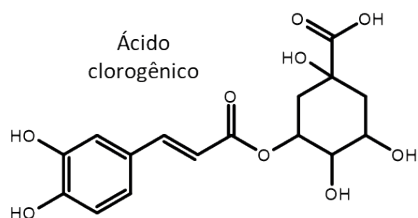
Oleuropeína



As folhas, os ramos e as azeitonas são fontes em polifenóis, os quais apresentam benefícios à saúde, dentre seus composto fenólico, a oleuropeína [(2S,3E,4S)-3-Ethylidene-2-(β-D-glucopyranosyloxy)-3,4-dihydro-5-(methoxycarbonyl)-2H-pyran-4-acetic acid 2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl ester] tem sido considerada a principal (RUBERT et al., 2020; MENEZES et al., 2022). A oleuropeína é conhecida por sua atividade antioxidante, antiaterogênica, cardioprotetora, hipoglicêmica, anti-hipertensiva, antiviral, antiinflamatória, moluscicida, moduladora endócrino e enzimática, e anticancerígena (FALEIRO et al., 2023; RANALLI et al., 2006).

A oleuropeína é um éster heterocíclico que foi detectada pela primeira vez no fruto de *O. europaea* L. em 1908 por Bourquelet e Vintilesco (RANALLI et al., 2006; PEREIRA et al., 2007). O mecanismo de ação da oleuropeína está diretamente relacionado à sua atividade antioxidante e é conhecido por diminuir os níveis de EROs no corpo humano, podendo também prevenir a formação de radicais livres, devido à sua capacidade de quelar íons metálicos, que catalisam reações de geração de radicais livres, por exemplo cobre e ferro. Adicionalmente, apresenta atividade anti-inflamatória, devido à sua capacidade de inibir algumas enzimas inflamatórias, por exemplo as lipoxigenases (FALEIRO et al., 2023; ABD EL-RAHMAN et al., 2024).

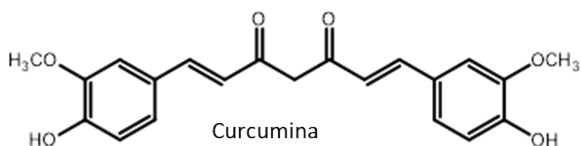
Ácido clorogênico (5-CQA)



O ácido clorogênico (5-O-cafeoilquínico, 5-CQA), também conhecido como ácido tânico e ácido elágico do café, trata-se de um ácido solúvel em água, sintetizado pelas plantas durante a respiração aeróbica, a partir da esterificação do ácido caféico e quínico (LIU et al., 2020; YU et al., 2018). Entretanto, vale ressaltar que o 5-CQA possui instabilidade química, baixa biodisponibilidade, solubilidade lipídica limitada, além de ser suscetível à degradação por esterases (HUANG et al., 2023). Dentre os produtos vegetais, a maçã, alcachofra, cenoura e café são considerados alimentos-fonte (NIGGEWEG et al., 2004).

O 5-CQA é uma fitoalexina. Sua principal atividade com interesse escalonar, foi advindo da indústria alimentícia, para preservar os alimentos, aumentando a vida útil de prateleira, por seu potencial antimicrobiano. Apresenta outras atividades biológicas, tais como, cardioprotetor, antidiabético, neuroprotetor, antilipidêmico, anticancerígeno, além de antioxidante e anti-inflamatória (SANTANA-GÁLVEZ et al., 2017).

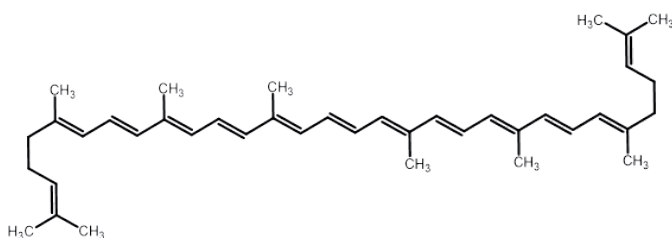
Curcumina (CUR)



Curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, CUR) é o principal composto biologicamente ativo do açafrão indiano ou cúrcuma (*Curcuma longa* Linnaeus) (CHOPRA, et al, 2021; MARTINS et al., 2023). Há cerca de dois séculos, a curcumina foi identificada a partir do rizoma da cúrcuma (MOBALLEGH et al., 2020). Inicialmente utilizada na indústria alimentícia como uma especiaria, após identificação de sua atividade terapêutica na saúde humana, houve um aumento de seu interesse científico e tecnológico (HASSANZADEH et al, 2020). Dentre as atividades biológicas, pode-se citar potenciais efeitos anti-inflamatório, antioxidante, antimutagênico, antidiabético, antibacteriano, hepatoprotetor, expectorante e anticancerígeno (RAJASEKARAN, 2011; BODINI et al., 2017).

O mecanismo de atividade anti-inflamatória da curcumina está relacionado aos grupos fenólicos presentes na molécula. Exibe um efeito imunossupressor significativo através da inibição da síntese das interleucinas-2 (IL-2) e -12 (IL-12) e da ativação mitogênica de leucócitos humanos. Este efeito pode ser mediado pela inibição do fator nuclear kappa B (NF- κ B), que desempenha um papel significativo na regulação da transcrição da expressão gênica pró-inflamatória. A curcumina inibe eficazmente o fator de necrose tumoral alpha (TNF- α) e a ligação do NF- κ B na P1-1 gene de glutathione-S-transferase (GSTP1-1). Estes resultados indicam que a curcumina pode induzir a apoptose pela sua capacidade de inibir a expressão de GSTP1-1 e, por estas razões, diminuir a expressão de várias moléculas pró-inflamatórias (MARTINS et al., 2023).

Licopeno

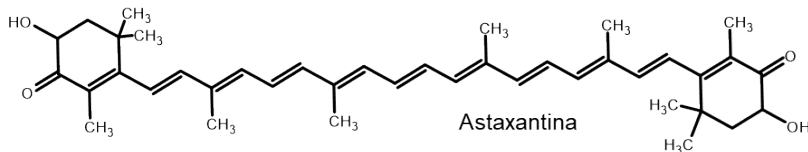


O licopeno (ψ,ψ -Carotene, 2, 6, 10, 14, 19, 23, 27, 31 – Octamethyl – dotriaconta - 2, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 30 - tridecaene), pertence à classe dos carotenóides. Essas poliolefinas são sintetizadas por plantas e microrganismos fotossintéticos (SAINI et al, 2020). Dentre os 24 tipos de carotenóides, o licopeno é aquele em teores mais elevados no plasma humano (PRZYBYLSKA et al., 2022). Sua descoberta foi documentada pela primeira vez em 1876, no tomate, por Millardet, sendo nomeado depois por Schunk (CASEIRO et al., 2020). Além do tomate, esse composto também pode ser encontrado em diversas fontes naturais como goiaba rosa, damasco, melancias, mamão, toranjas (KHAN et al., 2021).

Por ser uma substância lipossolúvel, sua biodisponibilidade e absorção é otimizada quando associado a outro alimento fonte de gordura (KHAN et al., 2021). Dentre as atividades biológicas apresentadas pelo licopeno, a atividade antioxidante é a mais relatada, por exemplo, um estudo recente que avaliou o efeito do licopeno no estresse oxidativo induzido pelo di (2-etilhexil) fitalato (DEHP) - um plastificante do cloreto de polivinila (PVC) - observaram um aumento de glutathione (GSH) e glutathione peroxidase (GSH-Px) na atividade cardíaca, associada a diminuição de mieloperoxidase (SHEN et al., 2023). Além de atenuar o estresse oxidativo cardíaco, o licopeno também foi identificado por apresentar potencial atividade hepatoprotetora e anti-mutagênica (THIES et al., 2017; CHANG et al. 2023).

Sua atividade anti-inflamatória também foi constatada, ao diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias inibindo a progressão de câncer de próstata em camundongos (JIANG et al., 2018). Ensaio clínico randomizado (ECR) ao investigar o efeito do licopeno no metaboloma de homens em risco de câncer de próstata, constatou que o aumento da ingestão do licopeno atenuou os níveis séricos de piruvato, sendo associados a redução do risco de câncer de próstata (BEYNON et al., 2019).

Astaxantina

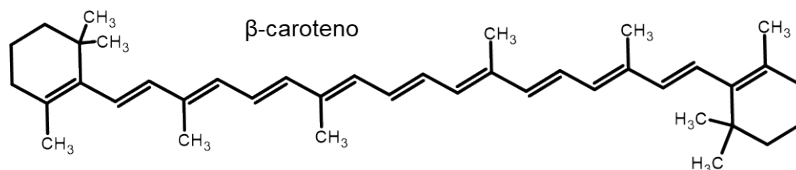


A astaxantina (3, 3' -Dihydroxy – β – carotene - 4, 4' - dione) também é um tipo de carotenoide, pertencente ao grupo das xantofilas, fazendo distinguir-se de outros carotenoides devido a presença dos grupos de oxigênio presente na sua estrutura molecular, de coloração vermelha, insolúvel em água, mas solúvel na maioria dos solventes orgânicos, este composto foi encontrado e isolado pela primeira vez em lagostas em 1938 (KOHANDEL et al., 2022; KUMAR et al., 2022).

Pode ser extraída de microrganismos e crustáceos (como camarões, lagostas, asteroides, algas, entre outros). Vale ressaltar que a microalga denominada *Haematococcus pluvialis* é a maior produtora de astaxantina natural, mas também, pode ser sintetizada na natureza por outras microalgas e fitoplâncton, acumulando-se nos zooplânctons e crustáceos, que se alimentam destas (SI et al., 2022). Comercialmente, a astaxantina tem sido utilizada principalmente na indústria de rações, e aquicultura, uma vez que tem sido um componente necessário da alimentação de peixes ornamentais, entretanto, também possui influência na indústria alimentícia de seres humanos, sendo utilizada benéficamente no pigmento da gema, assim como na pele das carcaças de frango (STACHOWIAK et al., 2021).

A astaxantina pode ser considerada um composto biologicamente ativo, com potencial atividade antioxidante, anti-inflamatória, hepatoprotetora, neuroprotetora, gastroprotetora antidiabética e fotoprotetora (HORMOZI et al., 2019; PETYAEV et al., 2018; CHALYK et al., 2017; KOHANDEL et al., 2022; LI et al., 2015; CHE et al., 2018; YASUI et al., 2011).

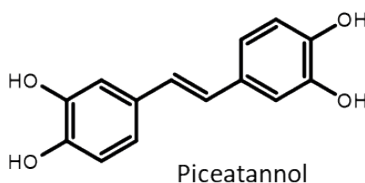
β-caroteno



β-caroteno (**β,β**-carotene), pertencente a família de pigmentos carotenoides. Ele está classificado entre os mais altos em concentrações plasmáticas e também entre os mais consumidos entre os seres humanos (BOHN et al., 2019). Sua descoberta ocorreu em 1831 por meio de cristalização do pigmento das raízes de cenoura realizado pelo cientista Wachenroder, que denominou o composto e forneceu a primeira associação entre pigmentos de caroteno amarelo (GREEN & FASCETTI, 2016). Este carotenóide é associado à coloração laranja e pode ser encontrado em cenouras, abóboras, batatas doces, entre outros, e sua concentração nos alimentos é influenciada pelo grau de maturação, condições ambientais, incidência de sol, armazenamento, entre outros (Marcelino et al., 2020). Este carotenoide é considerado uma provitamina A (HELDEN et al., 2011).

Em relação às suas atividades biológicas, o β-caroteno é reconhecido por sua potente atividade antioxidante (MUELLER et al., 2011), anti-inflamatória – uma vez que o β-caroteno diminui a inflamação induzida por lipossacarídeo (LPS), e restaura parcialmente a atividade biológica do fator de crescimento epidérmico das células IEC6 (GUOXIA et al., 2022) -, anti-proliferativa e apoptótico em células malignas do mesotelioma (GLORIA et al., 2014; KACAR et al., 2022).

Piceatannol (PIC)



O piceatannol (trans-3,3',4,4'-tetrahidroxiestilbeno, PIC), pertence ao grupo dos estilbeno, que fazem parte de um amplo grupo de polifenóis, que ocorre naturalmente em muitas espécies vegetais, principalmente através do mecanismo de defesa contra agentes agressores e patógenos (MENDONÇA et al., 2024). Foi isolado pela primeira vez em 1956, em uma planta chamada *Vouacapoua americana* (CRAVEIRO et al., 1970; DUBROVINA; KISELEV, 2017). O PIC tem baixíssima solubilidade em água, com peso molecular de 244,24

g/mol ($C_{14}H_{12}O_4$), solúvel em solventes orgânicos como etanol e DMSO. Estruturalmente, o PIC é similar ao resveratrol, com exceção de um grupo hidroxila adicional no carbono 3' e sua estrutura consiste em dois anéis fenólicos, ligados por uma dupla ligação de estireno (REINISALO et al., 2015; ZOMER; RODRIGUES; MALDANER, 2022).

Na literatura podem ser encontrados estudos reportando a presença de PIC em uma variedade de alimentos tipicamente consumidos na dieta humana, como no maracujá (SILVA; CÂMARA; PERESTRELO, 2021), uva (AVENDAÑO-GODOY et al., 2022), mirtilo (RIMANDO et al., 2004), amêndoas (XIE; BOLLING, 2014), cana-de-açúcar (BOUE et al., 2013), amendoim (KU et al., 2005), canjiqueira (SANTOS et al., 2017) e entre outros. Embora o PIC esteja presente em diversas fontes vegetais naturais, em geral, as maiores quantidades são encontradas nas sementes de maracujá, atingindo valor de 4800 mg Kg⁻¹ (MATSUI et al., 2010; ZOMER; RODRIGUES; MALDANER, 2022).

Há muitos estudos demonstrando que o PIC exerce efeitos benéficos na saúde humana, incluindo atividade antidiabética (SANTOS et al., 2022), anticancerígena (BANIK et al., 2020), fotoprotetora (MARUKI-UCHIDA et al., 2013), antioxidante (HOSODA et al., 2021), anti-inflamatória (KHARE et al., 2020), antimicrobiana (PLUMED-FERRER et al., 2013) e antiangiogênicas (HU et al., 2020). Um estudo realizado por Howitz et al. (2003), demonstrou que o PIC estimulou a atividade da SIRT1 em oito vezes, a SIRT1 regula a resposta celular ao estresse inflamatório, metabólico e oxidativo (HADAR; GOZES; GURWITZ, 2017). Em relação à absorção e ao metabolismo do PIC, Setoguchi et al. (2014), observaram que o PIC é mais estável do que o resveratrol e que sua biodisponibilidade contribui para importantes funções biológicas.

TOXICIDADE E POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE NUTRACÊUTICOS EM ZEBRAFISH

Apesar de serem fontes de produtos naturais, e possuírem importantes atividades terapêuticas, a exposição aos nutraceuticos pode apresentar efeitos colaterais a depender da dose, concentração, e/ou forma de apresentação. Na **tabela 1** estão listados estudos que avaliaram a toxicologia e atividade biológica de nutraceuticos em Zebrafish. Em 1972, George Streisinger foi pioneiro em seu trabalho com Zebrafish e o apresentou como um potencial organismo, ao estudar modelos de doenças neurodegenerativas. Com os avanços científicos, este mesmo modelo animal começou a ser utilizado na triagem de novos compostos com potencial para tratar uma variedade de doenças devido ao seu baixo custo de manutenção, facilidade de manuseio e rápida capacidade de reprodução, alta fecundidade, e também por os embriões serem transparentes (o que otimiza a observação dos desfechos adversos em curto prazo) (NACHAMMAI et al., 2021). Vale ressaltar que o Zebrafish possui genes homólogos aos seres humanos em aproximadamente 70%, bem como 84% dos genes que causam doenças em humanos apresentam ortólogos em Zebrafish (HOWE et al., 2013).

Frente a isto, Lin et al. (2017), investigaram o efeito da NAR na lesão alcoólica, e seus mecanismos reguladores moleculares, de forma a melhorar o metabolismo lipídico e reduzir a apoptose em larvas de Zebrafish. O estágio de desenvolvimento, foi a fase larval (4 dias pós-fertilização, dpf), utilizando uma linhagem transgênica [Tg (lfabp10α-eGFP)], específica para estabelecer um modelo de esteatose não alcoólica, vale ressaltar que esses pesquisadores foram pioneiros, e validaram este modelo através da exposição aguda de etanol (350 mmol/L), tratando-os em seguida com NAR, sendo possível constatar o efeito anti-esteatose da NAR com efeito dose-dependente (5 mg/L).

Enquanto isto, outro estudo que também avaliou os efeitos terapêuticos da NAR (concentração letal média – CL50: 91,33 µg/mL), agora comparado ao da silibina (CL50: 34,10 µg/mL), sobre os potenciais efeitos neurofarmacológicos e toxicológicos na ansiedade induzida pelo estresse no modelo Zebrafish. O delineamento deste estudo utilizou Zebrafish adulto, o qual relatou respostas comportamentais vigorosas à ansiedade evocada pela novidade, no entanto, após 15 dias de tratamento com NAR, silibina, e a droga padrão (diazepam), os peixes começaram a explorar o nível superior do tanque, e que além disto, passavam maior parte do tempo na região iluminada, de forma significativa, destacando a sensibilidade dessas tarefas para avaliar agentes serotoninérgicos onde o comportamento do Zebrafish pode ser regulado (NACHAMAI et al., 2021).

Ratificando tal resultado, Thayumanavan et al. (2022), ao avaliar os efeitos neurofarmacológicos da silibina e NAR em um modelo de Zebrafish contra a neurotoxicidade e o estresse oxidativo causado pelo Bisfenol A – BPA (um xenoestrogênio, utilizado na produção de plásticos de policarbonato, que pode induzir neurotoxicidade e problemas comportamentais), também identificaram CL50 semelhante de silibina e NAR (34,10 µg/mL e 91,33 µg/mL, respectivamente). A partir disto foi possível identificar que a co-suplementação de silibina e NAR após a exposição ao BPA na água do tanque, alterou significativamente o comportamento de habitação, em comparação ao controle, houve diminuição significativa no número de transições para a zona clara, entretanto, após a co-suplementação com silibina e NAR, esse comportamento foi alterado. Isto deve-se ao fato de silibina e NAR atenuarem o estresse oxidativo, a neuroinflamação e os efeitos neuroapoptóticos, resultando em melhor desempenho cognitivo (THAYUMANAVAN et al., 2022).

Partindo para outros nutracêuticos, foi possível constatar a investigação dos efeitos antioxidantes de alguns compostos fenólicos (NAR, API, RUT, oleuropeína, 5-CQA e curcumina) e carotenóides (licopeno B, β-caroteno e astaxantina) presentes naturalmente nos alimentos, em modelo de embrião de Zebrafish. Foi possível observar que dentre os nutracêuticos, apenas a API (10 µM), RUT (10 µM) e curcumina (15 µM) protegeram os embriões contra a dismorfogênese (ARTEAGA et al., 2021).

Outros dois artigos avaliaram a atividade de PIC, um a respeito de sua atividade antiangiogênica, outro investigava o composto formulado com nanocápsulas de quitosana, avaliando a toxicidade (HU et al., 2020; DHANAPAL et al., 2015). Ambos investigaram a atividade de PIC em embriões de Zebrafish. Hu et al (2020), evidenciaram que o PIC poderia regular negativamente as funções angiogênicas mediadas pelo VEGF sem citotoxicidade, afectando assim a sinalização a jusante relacionada. Enquanto que Dhanapal et al (2015), sugeriram que a adição de quitosana na formulação do nanoencapsulado, aumenta a sobrevivência, a taxa de eclosão de maneira dependente do tempo na dosagem de 20µg/mL, sendo este achado, um avanço da tecnologia de nanopartículas poliméricas que também podem ter potencial na melhoria da toxicidade induzida por AFB1 em humanos.

Como visto, a maioria dos estudos possui delineamentos distintos, seja sobre o estágio de desenvolvimento do modelo Zebrafish, ou da dose e aplicação utilizada (com ou sem formulação). Estas disparidades podem ser consideradas limitações, uma vez que podem dificultar a comparação de resultados, assim como, a extrapolação de dados para modelos humanos. Contudo, foi possível observar que o modelo tem sido útil para ser empregado em estudos preliminares de citotoxicidade, principalmente para avaliar novas terapêuticas, entretanto, são necessários mais estudos, de forma a validar, nas mesmas condições atividades já identificadas.

Autor	Utilização	Modelo animal	Tratamento	Observações Metodológicas	Resultados
Nachammai et al., 2021	Ansiolítico e Neuroproteção	Zebrafish adultos	Silibinina (0,1, 1 e 10 μ M) e NAR (0,1, 1 e 10 μ M) Controle: Fluoxetina (0,1, 1 e 10 μ M) e diazepam (0,1, 1 e 10 μ M)	- Para o estudo de toxicidade aguda, foram utilizados 10 peixes /concentração de silibinina e NAR e um grupo controle. - Foi utilizado o método estático (4 dias).	- Descobriu-se que silibinina e a NAR mitigam a ansiedade aguda induzida pelo estresse, devido às suas propriedades ansiolíticas, e podem ser explorados como potenciais agentes terapêuticos para o tratamento da ansiedade.
Lin et al., 2017	Esteatose hepática	Larvas de Zebrafish tipo selvagem (WT, AB strain) - uma linha transgênica de expressão de eGFP específica para o fígado (Tg - lfabp10 α -eGFP)	NAR (5 mg/L e 10 mg/L)	- As larvas foram expostas a 350 mmol/l de etanol (2% EtOH) em água de peixe a partir de 96-98 h após a fertilização (hpf) por até 32 hrs. - NAR diluída em 0,1% de DMSO	- A análise do valor de cinza indicou ainda que a NAR diminuiu significativamente a esteatose hepática com uma alteração dependente da dose e que as dosagens de 5 mg/L e 10 mg/L quase reverteram o acúmulo de lipídios alcoólicos nas larvas. - O tratamento com NAR (5 mg/L 48 h) reduziu significativamente o acúmulo de gotículas lipídicas induzidas pelo álcool nos fígados das larvas expostas
Thayumanavan et al., 2022	Toxicidade	Zebrafish adultos	- Silibinina e NAR: 0,1; 1,0; 10,0; 100; e 1000 μ g/mL -controle positivo (dicromato de potássio): 0,1; 1,0; 10,0; 100; e 1000 μ g/mL	- Teste para os flavonoides a partir de artêmia. - Os testes de limite de silibinina e NAR foram realizados de acordo com as diretrizes da OCDE 203 para demonstrar que o CL 50 foi superior à concentração de 100 mg/L.	- Os flavonoides (silibinina e NAR) tiveram valores de CL 50 inferiores a 1000 μ g/mL nesta investigação, indicando claramente sua atividade biológica. - Os efeitos neuroprotetores da silibinina (10 μ M) e NAR (10 μ M) em Zebrafish induzidos por BPA (17,52 μ M) foram 34,10 μ g/mL (silibinina) e 91,33 μ g/mL (NAR) em comparação com o dicromato de potássio padrão (13,15 μ g/mL). -O comportamento alterado da escototaxia no LDPT causado pelo BPA foi revertido pela co-suplementação de silibinina e NAR (diminuição do número de transições e duração para a zona clara).
Arteaga et al., 2021	Antioxidante	Embrões de Zebrafish	Flavonóides: NAR (20 μ M), API (10 μ M) e RUT (10 μ M) Polifenóis: Oleuropeína (15 μ M), 5-CQA (20 μ M) e curcumina (15 μ M) Carotenóides: licopeno (20 μ M), astaxantina (20 μ M) e β -caroteno (25 μ M)	- Embrões expostos ao hidropéroxido de terc-butila (tBOOH) para obter curvas de letalidade e dismorfogênese, de 24 a 48 h pós-fertilização (hpf) em diferentes concentrações, variando de 1 a 3,5 mM. - Descobriu-se que a concentração letal 50 (LC 50) era de 2,1 mM, enquanto a concentração eficaz para a dismorfogênese (EC 50) era de 1,7 mM.	- Para os valores EC 50 de dismorfogênese, apenas RUT, API e curcumina apresentaram efeitos protetores. Por outro lado, o β -caroteno (25 μ M) exibiu um risco aumentado de mortalidade e dismorfogênese em zebrafish após o tratamento oxidante, baseado em uma redução significativa nos valores de LC 50 (2,6 mM) e EC 50 (1,5 mM). - Por outro lado, o β -caroteno exibiu maior letalidade e dismorfogênese em comparação com o tratamento com tBOOH sozinho.

Hu et al., 2020	câncer	Embrões de Zebrafish	PIC (3, 10, 30 μ M) Controle positivo: Avastin (200 μ g/mL)	<ul style="list-style-type: none"> - Os embriões de peixes foram incubados com Avastin ou PIC ou VEGF. - O tratamento medicamentoso durou 48 h e no 3º dia de desenvolvimento dos embriões, foi realizada a coloração de embriões. Foram capturadas imagens demonstrando os vasos subintestinais e a formação de vasos sanguíneos. 	<ul style="list-style-type: none"> - O tratamento com PIC exerceu efeito supressivo de maneira dose-dependente, e 30 μM de PIC atenuou a formação de vasos subintestinais mediados por VEGF em ~140% - Foi proposto que o PIC se liga ao VEGF, atenuando a ativação do receptor de VEGF e bloqueando a sinalização a jusante, incluindo expressões de eNOS fosforilados, Erk e Akt. - Além disso, o PIC suprimiu visivelmente a formação de ROS, desencadeada pelo VEGF. Além disso, a ligação do PIC ao VEGF suprimiu significativamente a proliferação e migração do câncer de cólon induzida por VEGF.
Dhanapal et al., 2015	Embriotoxicidade	Embrões de zebrafish	Nanopartículas de quitosana (CS)/poli(ácido láctico)(PLA) carregadas com PIC (NPs CS/PLA-PIC) - 20 μ g/ml	<ul style="list-style-type: none"> - Embriões expostos à aflatoxina B1 (AFB1) - O tamanho de NPs CS/PLA-PIC de ~87 a 200nm, em comparação com NPs CS-PLA de tamanho 150nm. 	<ul style="list-style-type: none"> - O tamanho foi ainda afirmado como 127nm (CS-PLA NPs) e 147nm (CS/PLA-PIC NPs); - AFB1 exerceu seus efeitos tóxicos na sobrevivência, movimento espontâneo, eclosão e frequência cardíaca e desenvolvimento de embriões foram observados em tempo e de maneira dependente da dose a 4μM - NPs CS/PLA-PIC aumenta a sobrevivência, frequência cardíaca e eclosão de forma dependente do tempo na dosagem de 20μg/ml.

Tabela 1. Utilização de nutracêuticos em modelo animal Zebrafish

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, estes resultados sugerem que os nutraceuticos possuem atividades biológicas indiscutíveis, e que o modelo animal Zebrafish pode ser utilizado de forma eficaz para além de testes de toxicidade, mas também para identificar dose segura de novos produtos terapêuticos, como os nutraceuticos, e para o estudo fisiopatológico de diversas doenças. Este modelo pode ser utilizado em todos os ciclos de vida, incluindo desde a fase embrionária a adulta. Isto reforça a versatilidade da aplicação do Zebrafish em ensaios experimentais pré-clínicos, evidenciando sua adaptação a vários propósitos e finalidades. Entretanto, são necessários mais estudos, de forma a validar, em condições similares, as atividades já identificadas.

REFERÊNCIAS

ABD EL-RAHMAN, S. N. *et al.* THE ANTI-AGING, ANTI-TUBERCULOSIS AND ANTIOXIDANT POTENTIAL BENEFITS OF SAUDI ARABIA OLEA-EUROPAEA LEAVES EXTRACTS. **Brazilian Journal of Biology**, 2024, vol. 84

ALALI M, ALQUBAISY M, ALJAAFARI MN, ALALI AO, BAQAIS L, MOLOUKI A, ABUSHELAIBI A, LAI KS, LIM SE. Nutraceuticals: Transformation of Conventional Foods into Health Promoters/ Disease Preventers and Safety Considerations. **Molecules**. 2021 Apr 27;26(9):2540. doi: 10.3390/molecules26092540. PMID: 33925346; PMCID: PMC8123587.

ARAGÃO CRAVEIRO, A. *et al.* Diarylheptanoids of *Centrobium* species. **Phytochemistry**, v. 9, n. 8, p. 1869–1875, ago. 1970.

ARONSON JK. Defining ‘nutraceuticals’: neither nutritious nor pharmaceutical. **Br J Clin Pharmacol**. 2017 Jan;83(1):8-19. doi: 10.1111/bcp.12935. Epub 2016 Apr 25. PMID: 26991455; PMCID: PMC5338166.

ARTEAGA C, BOIX N, TEIXIDO E, MARIZANDE F, CADENA S, BUSTILLOS A. The Zebrafish Embryo as a Model to Test Protective Effects of Food Antioxidant Compounds. **Molecules**. 2021 Sep 24;26(19):5786. doi: 10.3390/molecules26195786. PMID: 34641329; PMCID: PMC8510019.

ARUNKUMAR E, BHUVANESWARI S, ANURADHA CV. An intervention study in obese mice with astaxanthin, a marine carotenoid--effects on insulin signaling and pro-inflammatory cytokines. **Food Funct**. 2012 Feb;3(2):120-6. doi: 10.1039/c1fo10161g. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22089895.

AVENDAÑO-GODOY, J. *et al.* Prototypes of nutraceutical products from microparticles loaded with stilbenes extracted from grape cane. **Food and Bioproducts Processing**, v. 134, p. 19–29, jul. 2022.

ÁVILA, E. P. *et al.* Conformational analysis and reactivity of naringenin. **Journal of Molecular Structure**, v. 1245, p. 131027, dez. 2021.

BALIGA MS, *et al.*: Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. **Food Funct** 2012;3:1109–1117.

BANIK, K. *et al.* Piceatannol: A natural stilbene for the prevention and treatment of cancer. **Pharmacological Research**, v. 153, p. 104635, mar. 2020.

BARBOSA SANTOS, T. et al. Phytochemical Compounds and Antioxidant Activity of the Pulp of Two Brazilian Passion Fruit Species: *Passiflora Cincinnata* Mast. And *Passiflora Edulis* Sims. **International Journal of Fruit Science**, v. 21, n. 1, p. 255–269, 1 jan. 2021.

BEYNON RA, et al. Investigating the effects of lycopene and green tea on the metabolome of men at risk of prostate cancer: The ProDiet randomised controlled trial. **Int J Cancer**. 2019 Apr 15;144(8):1918-1928. doi: 10.1002/ijc.31929. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30325021; PMCID: PMC6491994.

BIJAK, M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)-Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 22, n. 11, p. 1942, 10 nov. 2017.

BODINI G, et al.: Anti-TNF therapy is able to stabilize bowel damage progression in patients with Crohn's disease. A study performed using the Le'mann index. **Dig Liver Dis** 2017;49:175–180.

Bohn T, Desmarchelier C, El SN, Keijer J, van Schothorst E, Rühl R, Borel P. β -Carotene in the human body: metabolic bioactivation pathways - from digestion to tissue distribution and excretion. **Proc Nutr Soc**. 2019 Feb;78(1):68-87. doi: 10.1017/S0029665118002641. PMID: 30747092.

BOUE, S. M. et al. Postharvest Accumulation of Resveratrol and Piceatannol in Sugarcane with Enhanced Antioxidant Activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 35, p. 8412–8419, 4 set. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

BROWER V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? **Nat Biotechnol**. 1998;16:728–731. doi: 10.1038/nbt0898-728.

CAI, J. et al. Liposomal Silybin Improves Glucose and Lipid Metabolisms in Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease via AMPK/TGF- β 1/Smad Signaling. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 261, n. 4, p. 257–265, 16 dez. 2023.

CAI, J. et al. Naringenin: A flavanone with anti-inflammatory and anti-infective properties. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 164, p. 114990, ago. 2023.

CANNATARO, R. et al. Polyphenols in the Mediterranean Diet: From Dietary Sources to microRNA Modulation. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 328, 23 fev. 2021.

CASEIRO M, ASCENSO A, COSTA A, FLYNN JC, JOHNSON M, SIMÕES S. Lycopene in human health. **LWT - Food Science and Technology** 127 (2020) 109323. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109323>.

CHALYK NE, KLOCHKOV VA, BANDALETOVA TY, KYLE NH, PETYAEV IM. Continuous astaxanthin intake reduces oxidative stress and reverses age-related morphological changes of residual skin surface components in middle-aged volunteers. **Nutr Res**. 2017 Dec;48:40-48. doi: 10.1016/j.nutres.2017.10.006. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29246280.

CHANDRA S, SAKLANI S, KUMAR P, KIM B, COUTINHO HDM. Nutraceuticals: Pharmacologically Active Potent Dietary Supplements. **Biomed Res Int**. 2022 Jul 4;2022:2051017. doi: 10.1155/2022/2051017. PMID: 35832855; PMCID: PMC9273442.

CHANG, H.; LI, L.; DENG, Y.; SONG, G.; WANG, Y. Protective Effects of Lycopene on TiO₂ Nanoparticle-induced Damage in the Liver of Mice. **J. Appl. Toxicol**. 2023, 43, 913–928. Doi: <https://doi.org/10.1002/jat.4433>

CHE H, LI Q, ZHANG T, WANG D, YANG L, XU J, YANAGITA T, XUE C, CHANG Y, WANG Y. Effects of Astaxanthin and Docosahexaenoic-Acid-Acylated Astaxanthin on Alzheimer's Disease in APP/PS1 Double-Transgenic Mice. **J Agric Food Chem**. 2018 May 16;66(19):4948-4957. doi: 10.1021/acs.jafc.8b00988. Epub 2018 May 7. PMID: 29695154.

CHEN S. et al. Dietary Rutin Improves Breast Meat Quality In Heat-Stressed Broilers And Protects Mitochondria From Oxidative Attack Via The Ampk/Pink1–Parkin Pathway. **J Sci Food Agric 2023**; 103: 2367–2377

CHOI SK, PARK YS, CHOI DK, CHANG HI. Effects of astaxanthin on the production of NO and the expression of COX-2 and iNOS in LPS-stimulated BV2 microglial cells. **J Microbiol Biotechnol**. 2008 Dec;18(12):1990-6. PMID: 19131704.

CHOPRA H, DEY PS, DAS D, BHATTACHARYA T, SHAH M, MUBIN S, MAISHU SP, AKTER R, RAHMAN MH, KARTHIKA C, MURAD W, QUSTY N, QUSTI S, ALSHAMMARI EM, BATIHA GE, ALTALBAWY FMA, ALBOOQ MIM, ALAMRI BM. Curcumin Nanoparticles as Promising Therapeutic Agents for Drug Targets. **Molecules**. 2021 Aug 18;26(16):4998. doi: 10.3390/molecules26164998. PMID: 34443593; PMCID: PMC8402133.

DEFELICE SL. **FIM Rationale and Proposed Guidelines for the Nutraceutical Research & Education Act-NREA**, November 10, 2002. Foundation for Innovation in Medicine. Available at: <http://www.fimdefelice.org/archives/arc.researchact.html>

DHANAPAL J, RAVINDRRAN MB, BASKAR SK. Toxic effects of aflatoxin B1 on embryonic development of zebrafish (Danio rerio): potential activity of piceatannol encapsulated chitosan/poly (lactic acid) nanoparticles. **Anticancer Agents Med Chem**. 2015;15(2):248-57. doi: 10.2174/1871520614666141016165057. PMID: 25322988.

DUBROVINA, A. S.; KISELEV, K. V. Regulation of stilbene biosynthesis in plants. **Planta**, v. 246, n. 4, p. 597–623, 6 out. 2017.

FAIXOVÁ, D. et al. Silybin Showed Higher Cytotoxic, Antiproliferative, and Anti-Inflammatory Activities in the CaCo Cancer Cell Line while Retaining Viability and Proliferation in Normal Intestinal IPEC-1 Cells. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 13, n. 2, p. 492, 10 fev. 2023.

FALEIRO, G. P. *et al.* Suplementação de fontes de oleuropeína em doenças neurodegenerativas: revisão sistemática. **Rev Neurocienc** 2023;31:1-30.

FDA/CFSAN resources page. **Food and Drug Administration** Web site. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. Available at: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/dietsupp.html>.

GLORIA NF, SOARES N, BRAND C, OLIVEIRA FL, BOROJEVIC R, TEODORO AJ. Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. **Anticancer Res**. 2014 Mar;34(3):1377-86. PMID: 24596385.

- GREEN AS, FASCETTI AJ. Meeting the Vitamin A Requirement: The Efficacy and Importance of β -Carotene in Animal Species. **ScientificWorldJournal**. 2016;2016:7393620. doi: 10.1155/2016/7393620. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27833936; PMCID: PMC5090096.
- GUOXIA W, YU Y, SHUAI Z, HAINAN L, ZHENG X. Beta-carotene regulates the biological activity of EGF in IEC6 cells by alleviating the inflammatory process. **Cell Cycle**. 2022 Aug;21(16):1726-1739. doi: 10.1080/15384101.2022.2067676. Epub 2022 May 2. PMID: 35499499; PMCID: PMC9302509.
- GUPTA SC, PATCHVA S, AGGARWAL BB: Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. **AAPS J** 2013;15:195– 218.
- GUTIÉRREZ-GRIJALVA, E. et al. Flavonoids and Phenolic Acids from Oregano: Occurrence, Biological Activity and Health Benefits. **Plants**, v. 7, n. 1, p. 2, 26 dez. 2017.
- HADAR, A.; GOZES, I.; GURWITZ, D. RGS2 and SIRT1 Link Renin Angiotensin Aldosterone System to Alzheimer's Disease. Em: **Neuroprotection in Alzheimer's Disease**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 239–251.
- HASSANZADEH K, BUCCARELLO L, DRAGOTTO J, MOHAMMADI A, CORBO M, FELIGIONI M. Obstacles against the Marketing of Curcumin as a Drug. **Int J Mol Sci**. 2020 Sep 10;21(18):6619. doi: 10.3390/ijms21186619. PMID: 32927725; PMCID: PMC7554750.
- HELAL N.A., EASSA H.A., AMER A.M., ELTOKHY M.A., EDAFIOGHO I., NOUNOU M.I. Nutraceuticals' Novel Formulations: The Good, the Bad, the Unknown and Patents Involved. **Recent Pat. Drug Deliv. Formul**. 2019;13:105–156. doi: 10.2174/1872211313666190503112040.
- HEYLAND DK. In search of the magic nutraceuticals: problems with current approaches. **J Nutr**. 2001;131(9):2591S–2595S.
- HORMOZI M, GHOREISHI S, BAHARVAND P. Astaxanthin induces apoptosis and increases activity of antioxidant enzymes in LS-180 cells. **Artif Cells Nanomed Biotechnol**. 2019 Dec;47(1):891-895. doi: 10.1080/21691401.2019.1580286. PMID: 30873887.
- HOSODA, R. et al. Different Antioxidative and Antiapoptotic Effects of Piceatannol and Resveratrol. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 376, n. 3, p. 385–396, mar. 2021.
- HOWITZ, K. T. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. **Nature**, v. 425, n. 6954, p. 191–196, 24 set. 2003.
- HU WH, DAI DK, ZHENG BZ, DUAN R, DONG TT, QIN QW, TSIM KW. Piceatannol, a Natural Analog of Resveratrol, Exerts Anti-angiogenic Efficiencies by Blockage of Vascular Endothelial Growth Factor Binding to Its Receptor. **Molecules**. 2020 Aug 19;25(17):3769. doi: 10.3390/molecules25173769. PMID: 32824997; PMCID: PMC7504081.
- HU, W.-H. et al. Piceatannol, a Natural Analog of Resveratrol, Exerts Anti-angiogenic Efficiencies by Blockage of Vascular Endothelial Growth Factor Binding to Its Receptor. **Molecules**, v. 25, n. 17, p. 3769, 19 ago. 2020.
- HUANG J, XIE M, HE L, SONG X, CAO T. Chlorogenic acid: a review on its mechanisms of anti-inflammation, disease treatment, and related delivery systems. **Front Pharmacol**. 2023 Sep 13;14:1218015. doi: 10.3389/fphar.2023.1218015. PMID: 37781708; PMCID: PMC10534970.

IZZU, L. et al. Bioaccessibility and Antioxidant Capacity of Bioactive Compounds From Various Typologies of Canned Tomatoes. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, 8 mar. 2022.

JIANG LN, LIU YB, LI BH. Lycopene exerts anti-inflammatory effect to inhibit prostate cancer progression. **Asian J Androl**. 2018 Sep 7;21(1):80–5. doi: 10.4103/aja.aja_70_18. Epub ahead of print. PMID: 30198495; PMCID: PMC6337959.

KACAR S, SARIISIK E, SAHINTURK V. Beta-carotene exerted anti-proliferative and apoptotic effect on malignant mesothelioma cells. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**. 2022 Apr;395(4):407-415. doi: 10.1007/s00210-022-02214-6. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35106627.

KALRA EK. Nutraceutical--definition and introduction. **AAPS PharmSci**. 2003;5(3):E25. doi: 10.1208/ps050325. PMID: 14621960; PMCID: PMC2750935.

KHAN UM, SEVINDIK M, ZARRABI A, NAMI M, OZDEMIR B, KAPLAN DN, SELAMOGLU Z, HASAN M, KUMAR M, ALSHEHRI MM, SHARIFI-RAD J. Lycopene: Food Sources, Biological Activities, and Human Health Benefits. **Oxid Med Cell Longev**. 2021 Nov 19;2021:2713511. doi: 10.1155/2021/2713511. PMID: 34840666; PMCID: PMC8626194.

KHARE, T. et al. Natural Product-Based Nanomedicine in Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 3956, 31 maio 2020.

KIM G. N.; JANG G. D. Protective mechanism of quercetin and rutin using glutathione metabolism on h2o2-induced oxidative stress in hepg2 cells. **Ann. N.Y. Acad. Sci**. 1171: 530–537 (2009).

KOHANDEL Z, FARKHONDEH T, ASCHNER M, POURBAGHER-SHAHRI AM, SAMARGHANDIAN S. Anti-inflammatory action of astaxanthin and its use in the treatment of various diseases. **Biomed Pharmacother**. 2022 Jan;145:112179. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112179. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34736076.

KU, K.-L. et al. Production of Stilbenoids from the Callus of *Arachis hypogaea* :

a Novel Source of the Anticancer Compound Piceatannol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 10, p. 3877–3881, 1 maio 2005.

KUMAR S, KUMAR R; DIKSHA; KUMARI A, PANWAR A. Astaxanthin: A super antioxidant from microalgae and its therapeutic potential. **J Basic Microbiol**. 2022 Sep;62(9):1064-1082. doi: 10.1002/jobm.202100391. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34817092.

LEE, I.-G. et al. Apigenin's Therapeutic Potential Against Viral Infection. **Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)**, v. 28, n. 10, p. 237, 17 out. 2023.

Li J, Wang F, Xia Y, Dai W, Chen K, Li S, Liu T, Zheng Y, Wang J, Lu W, Zhou Y, Yin Q, Lu J, Zhou Y, Guo C. Astaxanthin Pretreatment Attenuates Hepatic Ischemia Reperfusion-Induced Apoptosis and Autophagy via the ROS/MAPK Pathway in Mice. **Mar Drugs**. 2015 May 27;13(6):3368-87. doi: 10.3390/md13063368. PMID: 26023842; PMCID: PMC4483634.

LI, L. et al. The neuroprotective mechanisms of naringenin: Inhibition of apoptosis through the PI3K/AKT pathway after hypoxic-ischemic brain damage. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 318, p. 116941, jan. 2024.

LIN H, ZHOU Z, ZHONG W, HUANG P, MA N, ZHANG Y, ZHOU C, LAI Y, HUANG S, AN H, SUN X, GAO L, LV Z. Naringenin inhibits alcoholic injury by improving lipid metabolism and reducing apoptosis in zebrafish larvae. **Oncol Rep.** 2017 Nov;38(5):2877-2884. doi: 10.3892/or.2017.5965. Epub 2017 Sep 19. PMID: 29048675.

LING ZENG et al. Protective effect of the natural flavonoid naringenin in mouse models of retinal injury. **European Journal of Pharmacology**, v. 962, p. 176231, 5 jan. 2024.

LIU J., CAI Y., LIU F., CHEN B., GU Z., CHEN S., ET AL. Biological function of chlorogenic acid and its application in animal husbandry. **China feed.** 651 (7), 9–12. 2020.

LÓPEZ, A. et al. Effect of cooking and germination on phenolic composition and biological properties of dark beans (*Phaseolus vulgaris* L.). **Food Chemistry**, v. 138, n. 1, p. 547–555, maio 2013.

LUO S. et al. Encapsulation of rutin in protein nanoparticles by ph-driven method: impact of rutin solubility and mechanisms. **J Sci Food Agric** 2024; 104: 1804–1812

MARCELINO G, MACHATE DJ, FREITAS KC, HIANE PA, MALDONADE IR, POTT A, ASATO MA, CANDIDO CJ, GUIMARÃES RCA. β -Carotene: Preventive Role for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Review. **Molecules.** 2020 Dec 9;25(24):5803. doi: 10.3390/molecules25245803. PMID: 33316948; PMCID: PMC7763535.

MARTINS, A. S. P. et al. Curcumin in Inflammatory Bowel Diseases: Cellular Targets and Molecular Mechanisms. **BIOCELL**, v. 17, p. 2547-2566, 2023.

MARUKI-UCHIDA, H. et al. The Protective Effects of Piceatannol from Passion Fruit (&i&t;Passiflora edulis&i&t;) Seeds in UVB-Irradiated Keratinocytes. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, n. 5, p. 845–849, 2013.

MATSUI, Y. et al. Extract of Passion Fruit (*Passiflora edulis*) Seed Containing High Amounts of Piceatannol Inhibits Melanogenesis and Promotes Collagen Synthesis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 20, p. 11112–11118, 27 out. 2010.

MENDES, L. et al. The anti-Zika virus and anti-tumoral activity of the citrus flavanone lipophilic naringenin-based compounds. **Chemico-Biological Interactions**, v. 331, p. 109218, nov. 2020.

MENDONÇA, E.L.S.S.; XAVIER, J.A.; FRAGOSO, M.B.T.; SILVA, M.O.; ESCODRO, P.B.; OLIVEIRA, A.C.M.; TUCCI, P.; SASO, L.; GOULART, M.O.F. *E*-Stilbenes: General Chemical and Biological Aspects, Potential Pharmacological Activity Based on the Nrf2 Pathway. **Pharmaceuticals**, 2024, 17, 232. <https://doi.org/10.3390/ph17020232>

MENEZES, R. C. R. et al. Oral administration of oleuropein and olive leaf extract has cardioprotective effects in rodents: a systematic review. **Revista Portuguesa de Cardiologia** 41 (2022) 167-175

MOBALLEGH NASERY M, ABADI B, POORMOGHADAM D, ZARRABI A, KEYHANVAR P, KHANBABAEI H, ASHRAFIZADEH M, MOHAMMADINEJAD R, TAVAKOL S, SETHI G. Curcumin Delivery Mediated by Bio-Based Nanoparticles: A Review. **Molecules.** 2020 Feb 6;25(3):689. doi: 10.3390/molecules25030689. PMID: 32041140; PMCID: PMC7037405.

MOTALLEBI, M. et al. Naringenin: A potential flavonoid phytochemical for cancer therapy. **Life Sciences**, v. 305, p. 120752, set. 2022.

MUELLER L, BOEHM V. Antioxidant activity of β -carotene compounds in different in vitro assays.

Molecules. 2011 Jan 25;16(2):1055-69. doi: 10.3390/molecules16021055. PMID: 21350393; PMCID: PMC6259600.

NACHAMMAI V, JEYABALAN S, MUTHUSAMY S. Anxiolytic effects of silibinin and naringenin on

zebrafish model: A preclinical study. **Indian J Pharmacol**. 2021 Nov-Dec;53(6):457-464. doi: 10.4103/ijp.IJP_18_20. PMID: 34975133; PMCID: PMC8764982.

NIGGEWEG R., MICHAEL A.J., MARTIN C. Engineering plants with increased levels of the antioxidant chlorogenic acid. **Nat. Biotechnol**. 2004;22:746–754. doi: 10.1038/nbt966.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION, AND DEVELOPMENT [OECD]. OECD

Guidelines for the Testing of Chemicals. No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study. Paris: OECD. 2001.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION, AND DEVELOPMENT [OECD]. **Test No. 236:**

Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2, OECD Publishing, n. July, p. 1–22, 2012.

OZTIIRKA A. A. et al. Synthesis, characterization, antioxidant activity of quercetin, rutin and quercetin-rutin incorporated α -cyclodextrin inclusion complexes and determination of their activity in nih-3t3, mda-mb-231 and a549 cell lines. **Journal of Molecular Structure** 1282 (2023) 135169

PEREIRA, A. et al. Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. **Molecules**, n. 12, p. 1153- 1162, 2007.

PETYAEV IM, KLOCHKOV VA, CHALYK NE, PRISTENSKY DV, CHERNYSHOVA MP, KYLE NH, BASHMAKOV YK. Markers of Hypoxia and Oxidative Stress in Aging Volunteers Ingesting Lysosomal Formulation of Dark Chocolate Containing Astaxanthin. **J Nutr Health Aging**. 2018;22(9):1092-1098. doi: 10.1007/s12603-018-1063-z. PMID: 30379308.

PLUMED-FERRER, C. et al. The antimicrobial effects of wood-associated polyphenols on food pathogens and spoilage organisms. **International Journal of Food Microbiology**, v. 164, n. 1, p. 99–107, jun. 2013.

PRZYBYLSKA S, TOKARCZYK G. Lycopene in the Prevention of Cardiovascular Diseases. **Int J Mol Sci**. 2022 Feb 10;23(4):1957. doi: 10.3390/ijms23041957. PMID: 35216071; PMCID: PMC8880080.

RAJASEKARAN SA: Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. **World J Gastrointest Pathophysiol** 2011;2:1–14

RAMÍREZ-CARRETO, R. J. et al. Oral Administration of Silybin Protects Against MPTP-Induced Neurotoxicity by Reducing Pro-inflammatory Cytokines and Preserving BDNF Levels in Mice. **Molecular Neurobiology**, v. 60, n. 12, p. 6774–6788, dez. 2023.

RANALLI, A. et al. Factors affecting the contents of iridoid oleuropein in olive leaves (*olea europaea* L.). **J Agr Food Chem**, v.54, p.434-440, 2006.

REINISALO, M. et al. Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 1–24, 2015.

- RIMANDO, A. M. et al. Resveratrol, Pterostilbene, and Piceatannol in Vaccinium Berries. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 15, p. 4713–4719, 1 jul. 2004.
- RUBERT, M. *et al.* Olive oil and bone health. **Rev Osteoporos Metab Miner**. 2020;12(3):107-110
- SAINI RK, A BEKHIT AE, ROOHINEJAD S, RENGASAMY KRR, KEUM YS. Chemical Stability of Lycopene in Processed Products: A Review of the Effects of Processing Methods and Modern Preservation Strategies. **J Agric Food Chem**. 2020 Jan 22;68(3):712-726. doi: 10.1021/acs.jafc.9b06669. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31891495.
- SALEHI, B. et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, p. 1305, 15 mar. 2019.
- SÁNCHEZ-RABANEDA, F. et al. Liquid chromatographic/electrospray ionization tandem mass spectrometric study of the phenolic composition of cocoa (*Theobroma cacao*). **Journal of Mass Spectrometry**, v. 38, n. 1, p. 35–42, 2 jan. 2003.
- SANTANA-GÁLVEZ J, CISNEROS-ZEVALLOS L, JACOBO-VELÁZQUEZ DA. Chlorogenic Acid: Recent Advances on Its Dual Role as a Food Additive and a Nutraceutical against Metabolic Syndrome. **Molecules**. 2017 Feb 26;22(3):358. doi: 10.3390/molecules22030358. PMID: 28245635; PMCID: PMC6155416.
- SANTOS, F. A. R. et al. Antidiabetic, Antiglycation, and Antioxidant Activities of Ethanolic Seed Extract of *Passiflora edulis* and Piceatannol In Vitro. **Molecules**, v. 27, n. 13, 1 jul. 2022.
- SANTOS, V. S. DOS et al. Nutraceutical potential of *Byrsonima cydoniifolia* fruits based on chemical composition, anti-inflammatory, and antihyperalgesic activities. **Food Chemistry**, v. 237, p. 240–246, dez. 2017.
- SETOGUCHI, Y. et al. Absorption and Metabolism of Piceatannol in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 12, p. 2541–2548, 26 mar. 2014.
- SHEN, Y.; LIU, L.; LI, M.-Z.; WANG, H.-R.; ZHAO, Y.; LI, J.-L. Lycopene Prevents Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate-Induced Mitophagy and Oxidative Stress in Mice Heart via Modulating Mitochondrial Homeostasis. **J. Nutr. Biochem**. 2023, 115, 109285. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109285>
- SI P, ZHU C. Biological and neurological activities of astaxanthin (Review). **Mol Med Rep**. 2022 Oct;26(4):300. doi: 10.3892/mmr.2022.12816. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35946443; PMCID: PMC9435021.
- SILVA, C.; CÂMARA, J. S.; PERESTRELO, R. A high-throughput analytical strategy based on QuEChERS-dSPE/HPLC–DAD–ESI-MSn to establish the phenolic profile of tropical fruits. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 98, p. 103844, maio 2021.
- SINGH, A. K. et al. Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPAR γ /GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 280, p. 33–44, jan. 2018.
- SONG YS, DAI MZ, ZHU CX, HUANG YF, LIU J, ZHANG CD, XIE F, PENG Y, ZHANG Y, LI CQ, ZHANG LJ. Validation, Optimization, and Application of the Zebrafish Developmental Toxicity Assay for Pharmaceuticals Under the ICH S5(R3) Guideline. **Front Cell Dev Biol**. 2021 Sep 14;9:721130. doi: 10.3389/fcell.2021.721130. PMID: 34595173; PMCID: PMC8476914.
- STACHOWIAK B, SZULC P. Astaxanthin for the Food Industry. **Molecules**. 2021 May 2;26(9):2666. doi: 10.3390/molecules26092666. PMID: 34063189; PMCID: PMC8125449.

THAYUMANAVAN G, JEYABALAN S, FULORIA S, SEKAR M, RAVI M, SELVARAJ LK, BALA L, CHIDAMBARAM K, GAN SH, RANI NNIM, BEGUM MY, SUBRAMANIYAN V, SATHASIVAM KV, MEENAKSHI DU, FULORIA NK. Silibinin and Naringenin against Bisphenol A-Induced Neurotoxicity in Zebrafish Model-Potential Flavonoid Molecules for New Drug Design, Development, and Therapy for Neurological Disorders. **Molecules**. 2022 Apr 15;27(8):2572. doi: 10.3390/molecules27082572. PMID: 35458770; PMCID: PMC9025613.

THIES F, MILLS LM, MOIR S, MASSON LF. Cardiovascular benefits of lycopene: fantasy or reality? **Proc Nutr Soc**. 2017 May;76(2):122-129. doi: 10.1017/S0029665116000744. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27609297.

VAN HELDEN, Y.G.J., GODSCHALK, R.W.L., SWARTS, H.J.M. *et al*. Beta-carotene affects gene expression in lungs of male and female *Bcmo1*^{-/-} mice in opposite directions. **Cell. Mol. Life Sci**. 68, 489–504 (2011). <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0461-0>

VEIKO, A. G. *et al*. Antimicrobial Activity of Quercetin, Naringenin and Catechin: Flavonoids Inhibit Staphylococcus aureus-Induced Hemolysis and Modify Membranes of Bacteria and Erythrocytes. **Molecules**, v. 28, n. 3, p. 1252, 27 jan. 2023.

VICKERY H. B. *et al*. erm" vitamin P" recommended to be discontinued. **Science**, v. 112, n. 2917, p. 628-628, 1950.

XIE, L.; BOLLING, B. W. Characterisation of stilbenes in California almonds (*Prunus dulcis*) by UHPLC–MS. **Food Chemistry**, v. 148, p. 300–306, abr. 2014.

XU, K. *et al*. Apigenin alleviates oxidative stress-induced myocardial injury by regulating SIRT1 signaling pathway. **European Journal of Pharmacology**, v. 944, p. 175584, 5 abr. 2023.

YADAV, M. *et al*. Cardioprotective and Hepatoprotective Potential of Citrus Flavonoid Naringin: Current Status and Future Perspectives for Health Benefits. **Asian Journal of Biological and Life sciences**, v. 9, n. 1, p. 1–5, 4 jun. 2020.

YANG, Y. *et al*. Beneficial effects of citrus flavanones naringin and naringenin and their food sources on lipid metabolism: An update on bioavailability, pharmacokinetics, and mechanisms. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 104, p. 108967, jun. 2022.

YASUI Y, HOSOKAWA M, MIKAMI N, MIYASHITA K, TANAKA T. Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. **Chem Biol Interact**. 2011 Aug 15;193(1):79-87. doi: 10.1016/j.cbi.2011.05.006. Epub 2011 May 20. PMID: 21621527.

YAZDANI, F. *et al*. Structural insights into the binding behavior of flavonoids naringenin with Human Serum Albumin. **Journal of Molecular Liquids**, v. 349, p. 118431, mar. 2022.

YU P., XIAO W., ZHAO L. (2018). Advances in the structure-activity relationships of chlorogenic acid derivatives. **Chin. J. Med. Chem**. 28 (2), 144–146. 10.1200/JOP.17.00084

Z Aidun, N. H.; Thent, Z. C.; Latiff, A. A. Combating oxidative stress disorders with citrus flavonoid: Naringenin. **Life Sciences**, v. 208, p. 111–122, set. 2018.

ZHAO, Z. *et al*. Fruit flavonoid variation between and within four cultivated Citrus species evaluated by UPLC-PDA system. **Scientia Horticulturae**, v. 224, p. 93–101, out. 2017.

ZOMER, A. P. L.; RODRIGUES, C. A.; MALDANER, L. Piceatannol: um estilbeno natural com um espectro amplo de atividades biológicas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e49211932221, 16 jul. 2022.